

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 16, № 1, 2021

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

Том 16, № 1, 2021

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ





СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

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

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

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



Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26

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



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

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

Том 16, № 1, 2021

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, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 16, № 1, 2021

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

Передплатний індекс 95264



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

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

3 питань передплати

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

3 питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

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

На обкладинці: Верещагін Євген
Фото надане: Нагаєць В.В.

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» від 28.01.2021 р., протокол № 2

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

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 17,43
Зам. 2021-ч-111. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

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

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

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

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

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

Головний редактор
Абатуров О.Є.

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)

Больбот Ю.К. (Дніпро)

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

Гнатейко О.З. (Львів)

Дегтяр В.А. (Дніпро)

Іванов Д.Д. (Київ)

Карімджанов І.А. (Узбекистан)

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)

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», 2021

© Донецький національний медичний університет, 2021

© Заславський О.Ю., 2021



Zdorov'e rebenka

Child's Health

Specialized Reviewed Practical Scientific Journal

Volume 16, № 1, 2021

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: Yevhen Vereshchahin
Provided by: V. Nagaets

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine» dated 28/01/2021, Protocol № 2

In Ukrainian, Russian and English

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

**Folio 60x84/8. Printer's sheet 17.43.
Order 2021-ch-111. Circulation 12 000 copies.**

**Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107**

**E-mail: medredactor@i.ua
yulish.yevgeniy@gmail.com
alexabaturov@i.ua**

(Subject: Child's Health Journal)

**www.mif-ua.com
http://childshealth.zaslavsky.com.ua**

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

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

**Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov**

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv)

Bolbot Yu.K. (Dnipro)

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

Gnateiko O.Z. (Lviv)

Digtyar V.A. (Dnipro)

Ivanov D.D. (Kyiv)

Karimdjanyov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)

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)

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», 2021
© Donetsk National Medical University, 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

Зміст

Клінічна педіатрія

Денисова М.Ф., Задорожна Т.Д., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.М. Патоморфологічні особливості клінічних форм виразкового коліту в дітей.....	6
Марушко Ю.В., Гищак Т.В. Гострий тонзилофарингіт у дітей: місцева терапія деквалінію хлоридом і лізоцимом чи призначення антибіотиків? ..	13
Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В. Найбільш поширені розлади сну у дітей та підходи до їх фармакологічної та нефармакологічної корекції	23
Сорокман Т.В., Бачу М.І., Гінгуляк М.Г. Стан здоров'я дітей і формування здоров'язберезувальної компетентності у школярів, які мешкають в йододефіцитних регіонах.....	32
Пашкова О.Є., Чудова Н.І. Окиснювальний стрес як фактор ризiku розвитку діабетичної міопатії у дітей.....	39
Недельська С.М., Вакула Д.О. Особливості імунного статусу дітей із різною тяжкістю atopічного дерматиту	46
Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Власов О.О. Інтенсивність мезентеріального кровотоку і ступінь зрілості кишечника в новонароджених групи ризику розвитку некротизуючого ентероколіту	53
Сотнікова-Мелешкіна Ж.В., Зінчук О.Г., Михальчук О.Я. Сучасні підходи до оцінки фізичного розвитку дітей та підлітків	59

На допомогу педіатру

Белоусова О.Ю. Гастроінтестинальні форми алергічних захворювань, що супроводжуються гемоколітичним синдромом, у дітей раннього віку	67
---	----

Contents

Clinical Pediatrics

M.F. Denysova, T.D. Zadorozhna, N.Yu. Bukulova, T.M. Archakova Pathomorphological features of clinical forms of ulcerative colitis in children	6
Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak Acute tonsillopharyngitis in children: topical therapy with dequalinium chloride and lysozyme or prescribing antibiotics.....	13
L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnikov, O.O. Yuzva, O.V. Berehela The most common sleep disorders in children and approaches to their drug and non-drug treatment	23
T.V. Sorokman, M.I. Bachu, M.G. Gingulyak The state of children's health and the formation of health competence in schoolchildren living in iodine-deficient regions	32
O.Ye. Pashkova, N.I. Chudova Oxidative stress as a risk factor for diabetic myopathy in children.....	39
S.M. Nedelska, D.O. Vakula Features of immune response in children with varying severity of atopic dermatitis.....	46
T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova, A.A. Vlasov The intensity of mesenterial blood flow and the degree of intestinal maturity in newborns at risk of necrotizing enterocolitis.....	53
Zh.V. Sotnikova-Meleshkina, O.H. Zinchuk, O.Ya. Mikhalychuk Modern approaches to assessing physical development of children and adolescents	59

To Help the Pediatrician

O.Yu. Belousova Gastrointestinal forms of allergic diseases, which are accompanied by hemorrhagic colitis syndrome, in young children.....	67
--	----

Випадок із практики

- Никитюк С., Мочульська О., Левенець С.,
Воронцова Т.
Скарлатина на тлі токсикодермії
в дитини: клінічний випадок
і короткий огляд..... 74

Клінічні лекції

- Няньковський С.Л., Няньковська О.С.,
Яцула М.С., Городиловська М.І.
Медикаментозна алергія у дітей:
що потрібно знати?..... 79

Огляд літератури

- Крамарьов С.О., Закордонець Л.В.
Сучасні погляди на роль вітаміну D
в імунній системі дитини..... 89
- Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.
Роль дендритних та В-клітин у розвитку
метазапалення жирової тканини
при ожирінні 98
- Пода О.А.
Хвороба Крона у дітей: актуальні аспекти
діагностики та лікування згідно з сучасними
міжнародними рекомендаціями 113
- Абатуров О.Є., Бабиш В.Л.
Світ мікроРНК гепатобіліарної
системи 122

Теоретична медицина

- Абатуров А.Е.
Бактериальные поверхностно-
активные вещества как агенты
с антибиопленочной активностью 132

Пам'ять

- Пам'яті
професора М.М. Коренєва..... 143

Матеріали конференції

- Перша конференція
Асоціації дитячих ревматологів України ... 145

- Вимоги до оформлення статей** 147
Медична книга 149

Case Report

- S. Nykytyuk, O. Mochulska, S. Levenets,
T. Vorontsova
Scarlet fever on the background
of toxicodermia in a child:
case report and mini-review 74

Clinical Lectures

- S.L. Nyankovsky, O.S. Nyankovska,
M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska
Drug allergy in children:
what should you know? 79

Review of Literature

- S.O. Kramarov, L.V. Zakordonets
Modern views on the role of vitamin D
in the child's immune system 89
- A.E. Abaturov, A.A. Nikulina
The role of dendritic and B-cells
in the development of meta-inflammation
of adipose tissue in obesity 98
- O.A. Poda
Crohn's disease in children: actual aspects
of diagnosis and treatment according
to modern international guidelines 113
- A.E. Abaturov, V.L. Babych
The world of microRNAs
of the hepatobiliary system 122

Theoretical Medicine

- A.E. Abaturov
Bacterial surfactants
as agents with antibiofilm
activity 132

In Memoriam

- In memory
of Professor M.M. Koreniev 143

Proceedings of the Conference

- The first conference of the Association
of Pediatric Rheumatologists of Ukraine 145

- Guidelines for submitting articles** 147
Medical Book 149

Денисова М.Ф., Задорожна Т.Д., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.М.

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

Патоморфологічні особливості клінічних форм виразкового коліту в дітей

Резюме. Актуальність. Виразковий коліт (ВК) — хронічне запальне захворювання нез'ясованого походження, що характеризується клінічно рецидивуючим перебігом з періодами кривавої діареї і патоморфологічно — дифузним запальним процесом у товстій кишці. Проблема виразкового коліту потребує подальшого вивчення клінічних особливостей захворювання з урахуванням локалізації, ступеня активності запального процесу, змін структури слизової оболонки, що буде сприяти підвищенню ефективності діагностики виразкового коліту в дитячому віці. **Матеріали та методи.** На основі клініко-статистичного аналізу 116 історій хвороби дітей із ВК віком 4–18 років у періоді загострення хвороби вивчені особливості клінічних форм ВК — тотального, сегментарного й дистального. Гістологічно було досліджено 445 біоптатів, отриманих при колоноскопії. Після забору матеріалу біоптати фіксували в 10% формаліні й опрацьовували за загальноприйнятою гістологічною методикою із забарвленням фрізів гематоксилін-еозином і за Ван Гізеном. **Результати.** У механізмах розвитку загострення ВК суттєве значення мають зміни архітекτονіки слизової оболонки товстої кишки, що сприяють зниженню резистентності слизового бар'єра, а також порушення кровопостачання — чинник розвитку гемічної гіпоксії.

Ключові слова: виразковий коліт; діти; клініка; структура слизової оболонки товстої кишки

Вступ

Виразковий коліт (ВК) — хронічне запальне захворювання нез'ясованого походження, що характеризується клінічно рецидивуючим перебігом з періодами кривавої діареї і патоморфологічно — дифузним запальним процесом товстої кишки [15].

Медико-соціальна значимість проблеми ВК визначається постійним зростанням його поширеності, неконтрольованим прогресуючим перебігом, зміщенням дебюту хвороби на ранній вік дитини, формуванням тяжких загрозливих для життя ускладнень, ризиком трансформації в колоректальний рак, резистентністю до гормонотерапії [3–7, 9, 10, 12–14, 16].

Серед багатьох актуальних напрямків цієї важливої проблеми дитячої гастроентерології найменш висвітленими на сьогодні залишаються особливості клініч-

них форм ВК з урахуванням морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки.

Відомо, що в основі різноманітності клінічних симптомів виразкового коліту в дітей лежить активний запальний процес у слизовій оболонці товстої кишки, що характеризується різним ступенем вираженості запальної інфільтрації, відмінностями в складі клітинного інфільтрату і його розподілу [1, 2, 8, 11].

Загальні закономірності запального процесу в товстої кишці при ВК залежно від фази захворювання мають свої особливості. Так, у початковому періоді хвороби діагностуються дистрофія слизової оболонки, наявність інфільтрації власної пластинки слизової оболонки, розширення кровоносних судин, набухання їх ендотелію. На стадії виражених клінічних проявів поряд з інфільтрацією власної оболонки спостерігаються деформація крипт, крипти, крипт-абсцеси, виразки,

що суттєво змінюють її структуру і, як наслідок, основні функції товстої кишки, сприяючи розвитку характерних клінічних симптомів ВК — діареї, больового, інтоксикаційного синдромів тощо [1, 2, 11].

Проте послідовність структурних змін слизової оболонки кишечника при ВК унаслідок порушення взаємодії епітелію і стромальних елементів, судин мікроциркуляторного русла, сполучнотканинних структур при різних клінічних варіантах хвороби в дитячому віці не описана. Хоча наявність подібних відомостей дозволила б, з одного боку, уточнити механізми розвитку ВК, а з іншого — стала б передумовою прогнозування особливостей його перебігу.

З огляду на вищенаведене **метою** нашої роботи було надати оцінку структурного стану слизової оболонки товстої кишки в дітей з різними формами ВК.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 116 історій хвороби дітей із ВК віком 4–18 років у періоді загострення хвороби, які обстежувалися й лікувалися у відділенні проблем захворювань травлення в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової» НАМН України. Для визначення морфологічних особливостей слизової оболонки товстої кишки гістологічно було досліджено 445 біоптатів, отриманих при ендоскопії 116 дітей з виразковим колітом при загостренні хвороби, які обстежувалися у відділенні проблем захворювань органів травлення в період із 2015 по 2019 рік. Після забору матеріалу біоптати фіксували в 10% формаліні й опрацьовували за загальноприйнятою гістологічною методикою із забарвленням зрізів гематоксилін-еозином і за Ван Гізеном. Дослідження біоптатів виконували на мікроскопі Axioskop 40 (Німеччина) з фотодокументуванням. Біопсію виконували згідно із загальною декларацією з біоетики та прав людини, ухваленою Генеральною конференцією ЮНЕСКО 19 жовтня 2005 р.

Аналіз даних проводили непараметричними методами статистики з використанням критерію χ^2 Пірсона. Змінні були подані як відносні величини (%). Статистично значущими вважалися відмінності даних у двох незалежних групах при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Результати проведеного клініко-статистичного аналізу 116 історій хвороби дітей, хворих на ВК, підтверджують спостереження інших педіатрів про те, що дана патологія діагностується в дітей усіх вікових груп [3, 4, 5, 10]. Так, за нашими даними, ВК діагностовано у 23 (19,8 %) пацієнтів-дошкільнят, у 36 (31,0 %) дітей шкільного віку, у 45 (38,7 %) — підліткового віку. Дебют хвороби в дошкільному віці мав місце в 47 % випадків на відміну від 28 % випадків у шкільному й 25 % випадків — у підлітковому віці ($p < 0,05$). Наведене дає підстави для припущення про те, що діти дошкільного віку більшою мірою є групою ризику розвитку ВК на відміну від інших вікових груп.

За даними анамнезу хвороби в більшості пацієнтів (59,5 %) дебют ВК був повільним, і лише в 11 % мав місце гострий дизентерієподібний початок хвороби.

У структурі клінічних форм ВК за локалізацією домінують тотальні форми (61 %), сегментарні й дистальні форми становлять 26 і 13 % відповідно ($p < 0,05$).

У періоді загострення ВК у межах кожної групи спостерігались діти з різним ступенем активності запального процесу. Клінічні прояви ВК у дітей з тотальною його формою згідно з педіатричним індексом активності (PUCAI) у 68 % характеризувались високою, у 21 % — помірною, в 11 % — мінімальною активністю. У пацієнтів із сегментарним колітом висока клінічна активність хвороби встановлена в 43 %, помірна — у 30 % випадків; у більшості хворих з дистальними формами спостерігалась мінімальна активність — 54 %, у 33 % вона розцінювалась як помірна, у 13 % — як висока.

Типові клінічні синдроми ВК у періоді загострення — гемоколіт, больовий абдомінальний, коліт, астеничний — залежали від ступеня активності запального синдрому.

Високоактивні форми ВК незалежно від локалізації характеризувалися синдромом гемоколіту (100 %, з них 29 % — зі значною ректальною кровотечею), помірним абдомінальним синдромом (89 %), діареєю (10 %), 6-м і 7-м типом консистенції випорожнень за Брістольською шкалою (71,0 %) з частотою 6–8 разів на добу (29 %) або 3–5 разів на добу (59 %) та епізодами нічних випорожнень (22 %), обмеженою фізичною активністю (83 %).

Помірно активні форми характеризувалися абдомінальним синдромом (90 %), незначною ректальною кровотечею у вигляді домішок крові (100 %), 6-м (38 %) і 5-м типом випорожнень за Брістольською шкалою із частотою 3–5 разів на добу (52 %) і 6–8 разів на добу (24 %), епізодами нічних випорожнень (7 %), частковим обмеженням фізичної активності (69 %).

Мінімальний запальний процес характеризувався помірним абдомінальним синдромом (96 %), домішками крові (100 %), 5-м типом випорожнень за Брістольською шкалою без нічних епізодів, обмежень фізичної активності не було (49 %).

Заслугує на увагу значна частота порушень фізичного розвитку в дітей із ВК, переважно за рахунок втрати маси тіла (66, 63, 53 % для тотальної, сегментарної, дистальної форми відповідно, $p > 0,05$), що пов'язано із синдромом мальабсорбції, зниженням апетиту, а в деяких випадках — з відмовою хворої дитини від їжі.

Про активність запального процесу в періоді загострення захворювання свідчили позакишкові симптоми, які були діагностовані у 23 (32 %) дітей при тотальному, у 3 (10 %) — при сегментарному, у 2 (13 %) — при дистальному колітах ($p < 0,05$): у структурі позакишкових проявів при високоактивному коліті діагностовано реактивний гепатит (25 %), афтозний стоматит (4,8 %); реактивний артрит (3,2 %), еритему нодозум (1,6 %), гангренозну піодермію в поєднанні з артропатією (1,6 %). У дітей з помірно активним колітом діагностовано гепатит (13,1 %) і реактивний артрит (13,4 %); у хворих з мінімально активним колітом — лише реактивний артрит (4,2 %). Імовірність обтяження позакишковими проявами при високоактивному перебігу ВК у 4,5 раза вища, ніж при помірно або мінімально активному ($OR = 4,504 \pm 0,506$; $p < 0,05$).

Аналіз середніх показників стандартного аналізу крові з різними клінічними формами ВК виявив такі зміни: високоактивні форми характеризувались лейкоцитозом (56 %), тромбоцитозом (39 %), підвищенням швидкості осідання еритроцитів (43 %). Помірні форми також характеризувались лейкоцитозом (34 %), тромбоцитозом (10 %), підвищенням швидкості осідання еритроцитів (24 %); коліти з мінімальною активністю — лише лейкоцитозом (4 %). Але всі наведені показники в дітей з високоактивним запальним процесом мали вірогідну відмінність від аналогічних показників при помірній і мінімальній активності запального процесу ($p < 0,05$).

За даними морфологічного аналізу, діти з тотальною формою ВК (71 дитина, 61 %) увійшли в першу групу досліджень. Другу групу становили 30 (26 %) дітей із сегментарною формою виразкового коліту. Найрідше виявлялася дистальна форма виразкового коліту — 15 (13 %) пацієнтів, які увійшли в третю групу досліджень.

При тотальному коліті (1-ша група) частіше виявлялася висока активність запального процесу — 55 %, помірний ступінь активності спостерігався в 38 % дітей, низький ступінь активності виявлявся в 7 % (табл. 1).

У другій групі відзначалося переважання помірного ступеня активності — 60 %, високий ступінь зустрічався у 27 % дітей, що значно менше, ніж при тотальній формі коліту ($p < 0,05$). При дистальному коліті також відмічалось переважання помірної активності запального процесу товстої кишки — 80 % випадків. Мінімальна активність спостерігалась при всіх формах ВК, але її показники не мали статистичної різниці ($p > 0,05$).

При гістологічному дослідженні в більшості випадків архітектоніка слизової оболонки товстої кишки була порушена. Спостерігалися явища гіпотрофії слизових оболонок з вогнищами витончення, фокальним зменшенням кількості залоз (табл. 2).

Таблиця 1. Розподіл дітей залежно від форми виразкового коліту й активності запального процесу, n (%)

Активність запального процесу	1-ша група, тотальний коліт (n = 71)	2-га група, сегментарний коліт (n = 30)	3-тя група, дистальний коліт (n = 15)
Висока	39 (55) [#]	8 (27) [*]	0
Помірна	27 (38)	18 (60) ^{#, *}	12 (80) ^{#, *}
Мінімальна	5 (7)	4 (13)	3 (20)

Примітки: [#] — найбільший статистично значущий показник у межах однієї групи, $p < 0,05$; ^{*} — статистична різниця щодо показників у 1-й групі дітей, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Гістологічна характеристика слизової оболонки товстої кишки дітей з виразковим колітом, n (%)

Морфологічні ознаки	Тотальна форма ВК (1-ша група)	Сегментарна форма ВК (2-га група)	Дистальна форма ВК (3-тя група)
Гіпотрофія слизових оболонок	48 (68)	17 (57)	5 (33) [*]
Виразки	6 (8)	1 (3)	0
Ерозії	60 (85)	21 (70)	8 (53) [*]
Зменшення кількості келихоподібних клітин	55 (77)	13 (43) [*]	5 (33) [*]
Крипти	35 (49)	8 (27) [*]	3 (20) [*]
Крипт-абсцеси	40 (56)	7 (23) [*]	1 (7) [*]
Порушення архітектоніки залоз:			
— виражене	34 (48)	16 (53)	7 (47)
— помірне	10 (14)	6 (20) [*]	0 [*]
— незначне	4 (6)	7 (23)	5 (33)
	48 (68)	3 (10)	2 (13)
Збільшення кількості келихоподібних клітин	11 (15)	4 (13)	0
Дистрофія колоноцитів	52 (73)	13 (43) [*]	6 (40) [*]
Фіброз строми	57 (80)	23 (77)	10 (67)
Гіперплазія лімфатичних фолікулів	12 (17)	11 (37) [*]	2 (13)
Клітини Панета	7 (10)	3 (10)	2 (13)
Поліпи	11 (15)	4 (13)	1 (7)
Дисплазія епітелію	6 (8)	0	0
Дилатація судин	15 (26)	0	0

Примітка: ^{*} — статистична різниця відносно показників у 1-й групі дітей, $p < 0,05$.

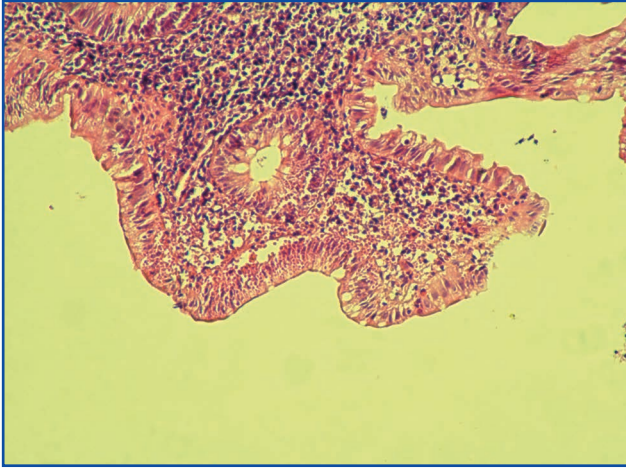


Рисунок 1. Мікрофото. Слизова оболонка товстої кишки з гребінцеподібними випинами. Тотальна форма виразкового коліту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 10×10

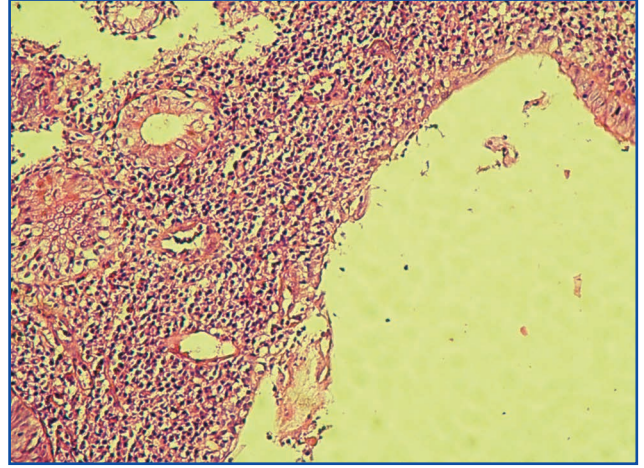


Рисунок 4. Мікрофото. Слизова оболонка товстої кишки. Поверхнева ерозія з фокальною загибеллю епітелію. Сегментарна форма виразкового коліту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 10×10

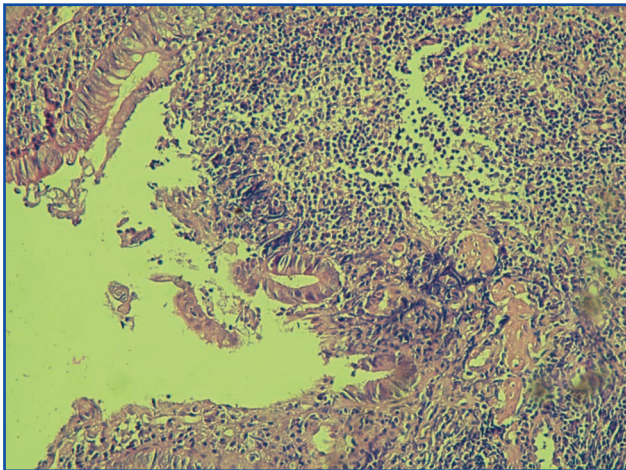


Рисунок 2. Мікрофото. Слизова оболонка товстої кишки з глибокою ерозією. Сегментарна форма виразкового коліту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 10×10

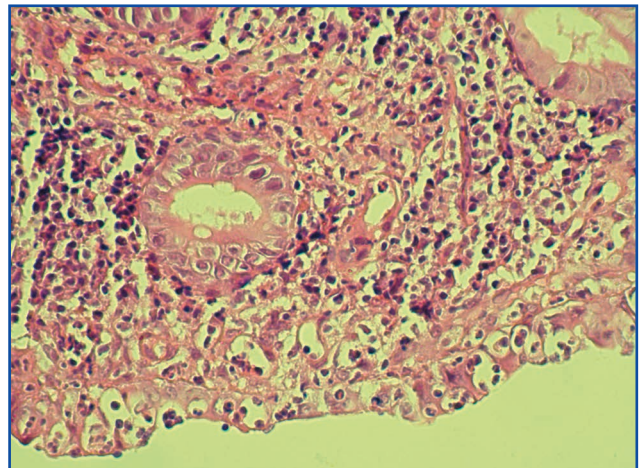


Рисунок 5. Мікрофото. Слизова оболонка товстої кишки. Виражена нейтрофільна інфільтрація поверхневого епітелію. Тотальна форма виразкового коліту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 10×10

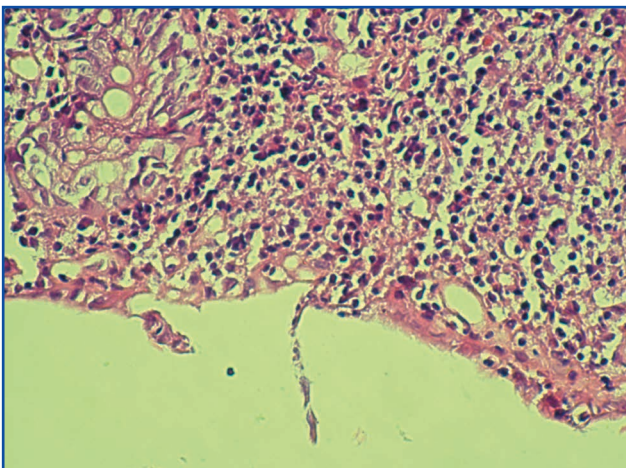


Рисунок 3. Мікрофото. Слизова оболонка товстої кишки. Сплюснення й десквамація поверхневого епітелію. Зменшення кількості келихоподібних клітин. Сегментарна форма виразкового коліту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 10×10

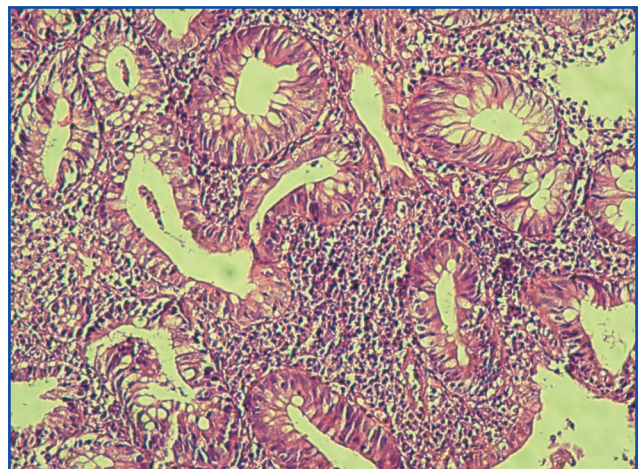


Рисунок 6. Мікрофото. Слизова оболонка товстої кишки. Порушення архітекτονіки залоз. Дистальна форма виразкового коліту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 10×10

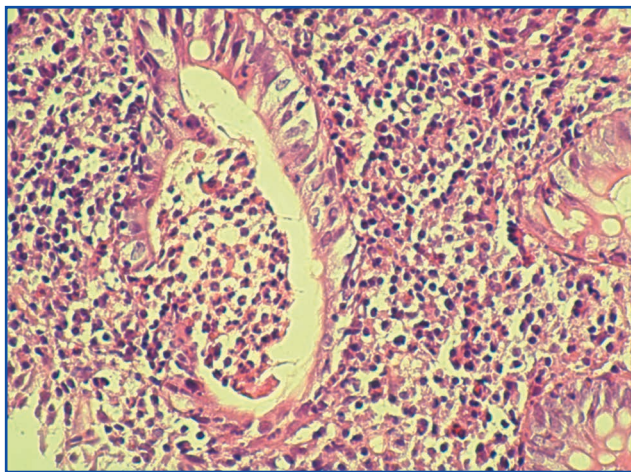


Рисунок 7. Мікрофото. Слизова оболонка товстої кишки. Накопичення нейтрофілів в просвіті залоз з утворенням крипт-абсцесу. Тотальна форма виразкового коліту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 10×20

При тотальному коліті (1-ша група) вогнищева гіпотрофія слизової оболонки товстої кишки відмічалася в 68 % дітей, у 2-й групі — у 57 % дітей, у 3-й групі — у 33 % ($p < 0,05$). Поверхня слизової оболонки була нерівною, іноді відмічалися гребінцеподібні випини (рис. 1).

При високій і помірній активності запального процесу були виявлені ерозії і виразки. Ерозії слизових оболонок при тотальному коліті виявлялися у 85 % дітей, при сегментарному коліті — у 70 %, при дистальній формі — у 53 % ($p < 0,05$). Спостерігалися як поверхневі ерозії, так і більш глибокі дефекти слизової оболонки, що не виходять за межі власної пластинки (рис. 2). Поверхневі ерозії частіше спостерігалися при дистальному коліті.

Низький ступінь активності — випадки з відсутністю ерозій і виразок, помірною або слабкою інфільтрацією власної пластинки з поодинокими нейтрофілами.

Виразки слизових оболонок відмічалися тільки в першій групі досліджень у 8 % випадків. Але в більшості досліджень ми спостерігали наявність побічних ознак ерозій і виразок. Виявлялися фрагменти тканини з фібриноїдним некрозом і скупченням лейкоцитів або ділянки грануляційної тканини.

У частині досліджень поверхневий епітелій слизових оболонок був з ділянками десквамації і сплюснення, кількість келихоподібних клітин була зменшена (рис. 3).

При тотальній формі виразкового коліту значне зменшення келихоподібних клітин у поверхневому епітелії слизових оболонок спостерігалося в 77 % дітей. При сегментарному коліті зменшення кількості келихоподібних клітин спостерігалося в 43 % ($p < 0,05$). У групі дітей з дистальною формою виразкового коліту спостерігалися невеликі вогнища сплюснення поверхневого епітелію в 33 % ($p < 0,05$). Також виявилися ділянки ушкодження клітин поверхневого епітелію з появою вакуоль у їхній цитоплазмі, утворенням вакуольної дистрофії, що призводило до його загибелі з утворенням мікроерозій (рис. 4).

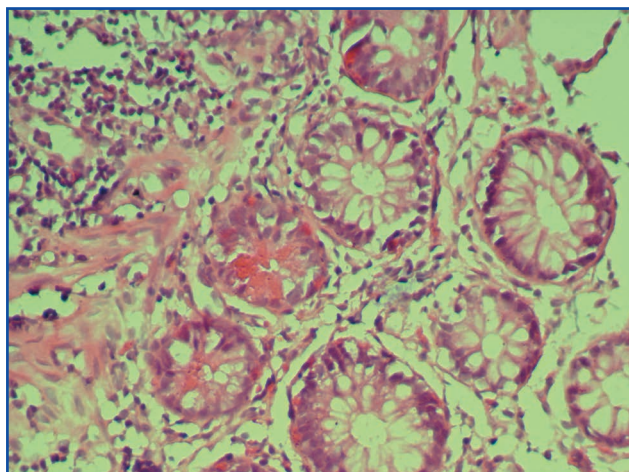


Рисунок 8. Мікрофото. Слизова оболонка товстої кишки. Клітини Панета в криптах товстої кишки. Дистальна форма виразкового коліту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 10×10

У деяких випадках спостерігалася нейтрофільна інфільтрація поверхневого епітелію з утворенням внутрішньоепітеліальних абсцесів, загибеллю частини келихоподібних клітин (рис. 5).

Власна пластинка слизової оболонки була дифузно, рясно або помірно інфільтрована макрофагами, лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами, нейтрофілами. Запальний інфільтрат поширювався на всю товщу власної пластинки слизової оболонки, захоплюючи базальний відділ. На фоні запальної інфільтрації у власній пластинці слизових оболонок спостерігалася наявність лімфоїдних скупчень і лімфатичних фолікулів. Залози у власній пластинці були розташовані нерівномірно. Архітектоніка частини з них була порушеною. Зустрічалися вогнища залоз звивистої конфігурації, що розташовувалися під кутом одна до одної, мали різні розміри й щільність розташування, не досягали м'язової пластинки (рис. 6).

При тотальному коліті порушення архітектоніки крипт зустрічалося в 68 % дітей, вони мали поширений характер. При сегментарній формі ВК порушення архітектоніки крипт були вогнищевими, спостерігалися у 53 % дітей. При дистальній формі ВК у 47 % дітей спостерігалися поодинокі невеликі вогнища залоз, архітектоніка яких була порушена.

Клітини запального інфільтрату, окрім локалізації у власній пластинці, спостерігалися інтраепітеліально. Нейтрофільна інфільтрація епітелію залоз — криптити — при тотальному коліті зустрічалася у 49 %, при сегментарному коліті — у 27 % дітей ($p < 0,05$), при дистальній формі — у 20 % пацієнтів ($p < 0,05$). У подальшому спостерігалося накопичення сегментоядерних лейкоцитів у просвіті крипт, що призводило до часткової деструкції епітелію, закриття просвіту й утворенню крипт-абсцесів (рис. 7).

У першій групі крипт-абсцеси спостерігалися в 56 % дітей, у другій групі — у 23 % ($p < 0,05$), у третій — у поодиноких випадках — 7 % ($p < 0,05$). Також спостерігалися вогнища дистрофії епітелію залоз зі

зменшенням кількості келихоподібних клітин, у першій групі — у 73 % випадків, у другій групі — у 43 % ($p < 0,05$), у третій — у 40 % дітей ($p < 0,05$). У власній пластинці слизової оболонки також відмічалися явища набряку й вогнища фіброзу. У декількох випадках при тотальному (4 %) і сегментарному (3 %) колітах спостерігалися явища васкуліту у вигляді фібриноїдного некрозу й нейтрофільної інфільтрації стінки судин. У більшості випадків спостерігалось повнокров'я судин з дилатацією й потоншенням їх стінок. Клітини Панета, що виявлялися в глибоких відділках залоз, наявність яких свідчить про хронізацію процесу, виявлялися при тотальному, сегментарному й дистальному коліті у 10, 10 і 13 % дітей відповідно (рис. 8).

Запальні поліпи різних розмірів, які характеризувалися наявністю сполучнотканинної основи, що була вкрита слизовою оболонкою з деформованими, як правило, криптами, зустрічалися в першій групі в 15 % випадків, у другій групі — у 13 %, у третій — у 7 % дітей.

Вогнищева дисплазія епітелію слабого ступеня спостерігалася тільки при тотальному коліті у 8 % дітей.

Розрахунок прогностичних коефіцієнтів показав, що ймовірність виявлення гіпотрофії слизових оболонок при дифузному ураженні товстої кишки у 2 рази вища, ніж при сегментарному й дистальному коліті (співвідношення шансів (OR) = $2,182 \pm 0,391$; $p < 0,05$); ерозій і криптитів — у 3 рази (OR = $3,009 \pm 0,452$; $p < 0,05$ і OR = $3,005 \pm 0,420$; $p < 0,05$ відповідно); дистрофії колоноцитів — у 3,7 рази (OR = $3,745 \pm 0,404$; $p < 0,05$); зменшення кількості келихоподібних клітин — у 5 разів (OR = $5,156 \pm 0,416$; $p < 0,05$); крипт-абсцесів і вираженого порушення архітекtonіки залоз — майже в 6 разів (OR = $5,968 \pm 0,457$; $p < 0,05$ і OR = $5,973 \pm 0,499$; $p < 0,05$ відповідно).

Висновки

Результати проведених досліджень дають змогу зробити такі висновки:

1. Період загострення ВК у дітей з різними клінічними формами супроводжується односпрямованими змінами як поверхневих, так і глибоких структур слизової оболонки товстої кишки: на рівні поверхневих структур встановлені дистрофічні зміни епітелію в поєднанні зі зменшенням кількості келихоподібних клітин.

Стромальні порушення СО товстої кишки характеризуються дифузною запальною інфільтрацією власної пластинки СО товстої кишки, наявністю крипт-абсцесів, криптитів, деформацією крипт, дилатацією судин.

Наведені зміни структури СО товстої кишки в дітей з ВК нарастають при збільшенні активності хвороби й визначають порушення функціонального стану кишечника й різноманітність клінічних ознак захворювання.

2. У механізмах розвитку загострення ВК суттєве значення мають зміни в епітеліальному пласті слизової оболонки товстої кишки, що сприяють зниженню резистентності слизового бар'єра, а також порушення кровопостачання — чинник розвитку гемічної гіпоксії.

3. Тяжкість клінічних проявів у дітей з тотальним колітом обґрунтована дистрофією епітелію СО (73 %), наявністю деструкції слизової оболонки — виразки

(8 %), ерозії (85 %), порушенням архітекtonіки крипт (68 %), крипт-абсцесами (56 %), повнокров'ям і дилатацією судин (26 %) поряд із зменшенням кількості келихоподібних клітин (77 %) — маркерів репаративного потенціалу.

4. У дітей із сегментарним і дистальним колітом зменшення ступеня вираженості клінічних синдромів ВК порівняно з пацієнтами з тотальним колітом пов'язане зі зниженням частоти дистрофії епітелію (43 і 40 % відповідно), частоти виразок (3 і 0 %), криптитів (27 і 20 % відповідно), крипт абсцесів (23 і 7 %), збереженням келихоподібних клітин (57 і 67 % відповідно), що характеризують слизову функцію епітелію товстої кишки.

5. Наявність порушень структури слизової оболонки кишечника та зміни її епітеліально-стромальних відношень у дітей з локалізованою формою ВК (дистальний, сегментарний коліт) визначає прогностично несприятливий перебіг хвороби, потребує моніторингу хворих і призначення адекватної терапії.

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

Список літератури

1. Бирг Т.М. и др. Эндоскопические и морфологические сопоставления при воспалительных заболеваниях кишечника. *Колопроктология*. 2015. 51(1). 97-98.
2. Василенко И.В. Морфологическая диагностика неспецифического язвенного колита. *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология*. 2010. 313. <http://www.mif-ua.com/archive/article/11922>.
3. Гончарь М.А. и др. Язвенный колит у детей раннего возраста: симптомы и диагностика (Клиническое наблюдение). *Young Scientist*. 2018. 7(59). 189-193. <http://molodyvcheny.in.ua/files/journal/2018/7/42.pdf>.
4. Горобец А.П. Неспецифический язвенный колит у детей. *Перинатология и педиатрия*. 2015. 1(61). 74-80. doi:10.15574/PP.2015.61.74.
5. Денисова М.Ф. Виразковий коліт та діти — складне питання діагностики та лікування. *Здоров'я України. Педіатрія*. 2020. 1(52). 10-11. <https://health-ua.com/multimedia/4/5/4/5/6/1585154283.pdf>.
6. Денисова М.Ф. и др. Сравнительная клинко-параклиническая характеристика язвенного колита и болезни Крона у детей. *Здоровье ребенка*. 2016. № 2(70). С. 10-15. <http://www.mif-ua.com/archive/article/42527>.
7. Денисова М.Ф. та ін. Особливості перебігу виразкового коліту в дітей на сучасному етапі. *Здоров'я дитини*. 2017. 12(2). 136-141. DOI: 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99769.
8. Кляретская И.Л., Мошко Ю.А., Вильцанюк И.А. Новые подходы к оценке биопсии при воспалительных заболеваниях кишечника. *КТЖ*. 2014. 2. 38-60. <http://crimj.ru/Journal.files/23-2014-2/NG-Moshko-IBDBiopsies-0002.pdf>.
9. Корниенко Е.А. и др. Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2015. 9. 52-61. <https://www.lvrach.ru/2015/09/15436296>.
10. Корниенко Е.А. и др. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. Альманах клинической медицины. 2016. 44(6). 719-733. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733>.

11. Орлинская Н.Ю. и др. Значение морфологических исследований при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Медицинский альманах. 2018. № 3(54). 31–35. <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-morfologicheskikh-issledovaniy-pri-vospalitelnyh-zabolevaniyah-kishechnika-u-detey>.

12. Степанов Ю.М. та ін. Хронічні запальні захворювання кишечника: особливості епідеміології в Україні. Гастроентерологія. 2017. 51(2). 97–105. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.51.2.2017.101703>.

13. Olén O. et al. Increased Mortality of Patients With Childhood-Onset Inflammatory Bowel Diseases, Compared With the General Population. *Gastroenterology*. 2019. 156(3). 614–622. doi:10.1053/j.gastro.2018.10.028.

14. Roberts S.E. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across

Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020. 14(8). 1119–1148. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa037>.

15. WGO Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. Update August 2015. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-english>.

16. Yerushalmy-Feler A. et al. Predictors for poor outcome of hospitalized children with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Pediatr*. 2020. 179(1). 157–164. doi: 10.1007/s00431-019-03491-9.

Отримано/Received 02.11.2020

Рецензовано Revised 12.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.11.2020 ■

Information about authors

M.F. Denisova, Head of the Department of problems digestive diseases in children, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5243-7675>

T.D. Zadorozhna, Head of the Laboratory of patomorphology, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

N.Yu. Bukulova, Research Fellow at the Department of problems digestive diseases in children, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

T.M. Archakova, Laboratory of patomorphology, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

M.F. Denysova, T.D. Zadorozhna, N.Yu. Bukulova, T.M. Archakova

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

Pathomorphological features of clinical forms of ulcerative colitis in children

Abstract. Background. Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease of unknown origin, characterized by a clinically recurrent course with periods of bloody diarrhea and pathomorphological-diffuse inflammatory process in the colon. The problem of ulcerative colitis requires further study of the clinical features of the disease, taking into account the localization, degree of activity of the inflammatory process, changes in the structure of the mucous membrane that will help increase the efficiency of ulcerative colitis diagnosis in childhood. **Materials and methods.** On the basis of clinical and statistical analysis of 116 case histories of children aged 4–18 years with ulcerative colitis, the features of its clinical forms — total, segmental and distal — were studied during the pe-

riod of exacerbation of the disease. Four hundred and forty-five biopsy specimens obtained during colonoscopy were histologically examined. After biopsy sampling, specimens were fixed in 10% formalin and were processed according to the generally accepted histological method with section staining using hematoxylin-eosin and according to Van Gieson. **Results.** Changes in the architecture of the large intestine mucosa, which reduce the resistance of the mucous barrier, as well as impaired blood supply — a factor in the development of hemic hypoxia — are significant for the mechanisms of ulcerative colitis exacerbation.

Keywords: ulcerative colitis; children; clinical picture; structure of the colon mucosa

Денисова М.Ф., Задорожная Т.Д., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.Н.

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

Морфологические особенности клинических форм язвенного колита у детей

Резюме. Актуальность. Язвенный колит (ЯК) — хроническое воспалительное заболевание неуточненного происхождения, характеризующееся клинически рецидивирующим течением с периодами кровавой диареи и патоморфологически — диффузным воспалительным процессом в толстой кишке. Проблема язвенного колита требует дальнейшего изучения клинических особенностей заболевания с учетом локализации, степени активности воспалительного процесса, изменений структуры слизистой оболочки, что будет способствовать повышению эффективности диагностики ЯК в детском возрасте. **Материалы и методы.** На основе клинико-статистического анализа 116 историй болезни детей с ЯК в возрасте 4–18 лет в периоде обострения болезни изучены

особенности клинических форм ЯК — тотального, сегментарного и дистального. Гистологически было исследовано 445 биоптатов, полученных при колоноскопии. После забора материала биоптаты фиксировали в 10% формалине и обрабатывали по общепринятой гистологической методике с окраской срезов гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. **Результаты.** В механизмах развития обострения ЯК существенное значение имеют изменения архитектоники слизистой оболочки толстой кишки, которые способствуют снижению резистентности слизистого барьера, а также нарушения кровоснабжения — фактор развития гемической гипоксии.

Ключевые слова: язвенный колит; дети; клиника; структура слизистой оболочки толстой кишки

УДК 616.321/322 002:615.33.

Марушко Ю.В., Гищак Т.В.

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

Гострий тонзилофарингіт у дітей: місцева терапія деквалінію хлоридом і лізоцимом чи призначення антибіотиків?

Резюме. Актуальність. Гострий тонзилофарингіт — одна з найбільш поширених патологій у дітей, при якій часто необґрунтовано призначають антибіотики (АБ), хоча в більшості дітей буває достатнім застосування місцевої протимікробної терапії. **Мета дослідження:** порівняти динаміку клінічної картини в дітей, які як місцеву терапію гострого тонзилофарингіту застосовували Лізак, залежно від того, приймали вони АБ чи ні. **Матеріали та методи.** У рамках мультицентрового проспективного дослідження, що проходило в Україні й було присвячене вивченню ефективності застосування комбінованого антисептичного препарату Лізак, проведений аналіз динаміки клінічної картини на третій і сьомий день лікування у 2441 дитини віком 4–14 років із гострим тонзилофарингітом. До першої групи ввійшли 1030 дітей, які застосовували в комплексній терапії препарат Лізак. Другу групу становили 1411 дітей, які додатково до такого ж комплексу лікування, що і в першій групі, отримували емпіричну ентеральну антибіотикотерапію. **Результати.** Виявлено, що АБ пришвидшують ліквідацію болю в горлі тільки в дітей з оцінкою за шкалою McIsaac 5 балів ($p < 0,001$). Такі симптоми, як гіперемія зівя, нальоти на мигдаликах і збільшені регіонарні лімфатичні вузли, зберігаються довше на тлі антибіотикотерапії. Застосування АБ пришвидшує зникнення кашлю в дітей з оцінкою за шкалою McIsaac 3 бали ($p < 0,001$) і нормалізацію температури тіла в дітей з оцінкою за шкалою McIsaac 3 і 4 бали ($p < 0,001$). **Висновки.** Якщо оцінка стану пацієнта за шкалою McIsaac становить 5 балів, призначення АБ доцільне, проте до них слід додати місцеву терапію препаратом, що впливає на місцевий імунний захист (одним із них є Лізак). При оцінці 4 бали слід співвіднести фактори користі і ризику, оскільки ризик затримки нормалізації стану слизової оболонки й регіонарних лімфатичних вузлів високий, і тільки потім приймати рішення про застосування АБ, якщо користь перевищує ризик. При оцінці за шкалою McIsaac 3 бали застосування місцевої терапії препаратами з імуномодулюючою, протизапальною, протинабряковою й антимікробною дією достатньо для лікування гострого тонзилофарингіту без системного застосування АБ.

Ключові слова: гострий тонзилофарингіт; лікування; місцевий імунний захист; Лізак

Вступ

Гострий тонзилофарингіт — одна з найбільш поширених патологій у дітей [1]. У структурі хвороб органів дихання захворюваність на гострий фарингіт і тонзиліт у дітей становить 7,32 % [2, 3]. Біль у горлі посідає друге місце за частотою скарг при гострих респіраторних захворюваннях після кашлю [4]. У США щорічно лікарями загальної практики та педіатрами здійснюється до 15 мільйонів консультацій у зв'язку з подібною скаргою [5, 6].

За статистичними даними, у період з 2011 по 2015 рік в Україні спостерігалася тенденція до зростання показників захворюваності на гострий фарингіт і гострий тонзиліт серед дітей віком від 0 до 17 років [3]. За останні 5 років захворюваність зросла на 6,23 % (з 58,9 до 62,6 % на 1000 дітей). Проведений аналіз у розрізі вікових груп показав, що з віком захворюваність на гострий фарингіт і тонзиліт має тенденцію до зменшення. Так, захворюваність серед дітей 0–6 років становить 66,07

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Гищак Тетяна Віталіївна, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: tgischak@i.ua; контактний телефон: +38(067) 501 67 48.

For correspondence: Tetyana Hyshchak, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: tgischak@i.ua; contact phone: +38 (067) 501 67 48.

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

на 1000 дітей, 7–14 років — 59,07 на 1000 дітей, 15–17 років — 62,3 на 1000 дітей, 18 років і старше — 11,37 на тисячу осіб. Висока захворюваність дитячого населення молодшої вікової категорії пов'язана з незрілістю елементів місцевого та загального імунного захисту [2]. Порівняно низьку захворюваність дорослого населення можна пояснити тим, що багато хворих із болем у горлі віддають перевагу самолікуванню та з різних причин воліють не звертатися до лікаря за допомогою [7, 8], тому випадків недіагностованого гострого тонзилофарингіту в дорослих може бути набагато більше.

Установлено, що в 5–17 % дорослих осіб збудником гострого тонзилофарингіту є бактерії, передусім β -гемолітичний стрептокок групи А [9, 10]. В дитячому віці цей збудник вважають причиною 15–30 % випадків гострого тонзилофарингіту [11, 12]. Інші 70–85 % випадків гострого тонзилофарингіту в дітей мають переважно вірусну етіологію [13, 14]. Етіологічне значення мають аденовіруси, вірус Епштейна — Барр, віруси грипу та парагрипу, риновіруси тощо. У літню пору року актуальними стають ентеровіруси, що спричиняють гострий тонзиліт, схожий на бактеріальний [15].

Системна антибактеріальна терапія неефективна при вірусних тонзилітах; не запобігаючи бактеріальній суперінфекції, вона потенціює розмноження бактеріальної флори, нечутливої до протимікробного препарату, а також грибів, не кажучи про можливі побічні дії препаратів. Тому, згідно з сучасними рекомендаціями, основну масу хворих на гострий тонзиліт рекомендується вести без антибіотиків (АБ) [16, 17].

Проте в реальності антибіотикотерапія в даній категорії хворих проводиться часто [18, 19]. У наукових дослідженнях останніх років неодноразово наголошується, що гострий тонзиліт — один із топових діагнозів у контексті необгрунтованого використання антибактеріальної терапії [20]. За даними статистики (PROXIMA Pharma, 2017), антибіотики при діагнозі «гострий тонзиліт» призначають: отоларингологи — у 64 % випадків; терапевти/сімейні лікарі — у 72 %; педіатри — у 53 % випадків. За протоколами NICE (National Institute for Health and Care Excellence), середній рівень антибіотиків, призначених при ангіні, становить 60 % [10]. Наведені цифри значно перевищують статистично обгрунтовані дані раціонального використання антибіотиків. Зрозуміло, що надалі це призводить до розвитку й поширення надскладної сучасної проблеми людства — антибіотикорезистентності. Сьогодні пандемія SARS-CoV-2 наочно й болісно продемонструвала, наскільки беззахисні люди перед інфекціями, коли не мають проти них дієвої зброї у вигляді ефективної фармакотерапії. За прогнозами NICE, до 2050 року антимікробна резистентність може спричинити 10 мільйонів смертей щороку у всьому світі [10].

Для визначення показань до антибіотикотерапії як у дітей, так і в дорослих рекомендовано застосовувати шкалу Centor [16, 21] (у дітей — у модифікації McIsaac [22]). Згідно з цими шкалами, стратегія антибактеріальної терапії визначається тим, що для кожної суми балів прорахована статистична ймовірність виявлення бета-гемолітичного стрептокока в мазку із зіву. Для

трьох балів вона становить 35 %, для 4–5 балів — 50 %. Це означає, що половина всіх найяскравіших гострих тонзилітів із нальотами, гіпертермією та лімфаденітами так само мають вірусну природу.

З огляду на переважно вірусну етіологію захворювання й обмежені можливості антибіотикотерапії в лікуванні гострих тонзилофарингітів на перший план виходить місцеве лікування.

Як було показано в наших попередніх дослідженнях, місцева терапія гострих фарингітів із використанням комбінованого препарату лізоциму й деквалінію хлориду (Лізак) прискорює зворотний розвиток запалення носоглотки за рахунок нормалізації місцевого імунітету й безпосередньої протизапальної [23] і протимікробної активності [24–27].

Лізоцим — це мукополісахарид, ефективний щодо грампозитивних бактерій, вірусів і грибів. Має протизапальну дію, підвищує опірність організму. Деквалінію хлорид має антисептичну, антибактеріальну та протигрибкову дію. Він також здатний знижувати поверхневий натяг, завдяки чому забезпечує проникнення діючих речовин у більш глибокі ділянки слизової оболонки.

На сьогодні переконливо доведено, що застосування Лізаку пришвидшує нормалізацію температури тіла і зникнення болю у горлі, знижує тривалість захворювання, сприяє більш швидкому регресуванню порівняно з контрольною групою таких ознак, як гіперемія слизової оболонки ротоглотки і набряклість піднебінних дужок [24, 25, 28].

Дослідження місцевого імунітету в дітей, в комплексі лікування яких застосовували Лізак, продемонструвало позитивну динаміку збільшення вмісту секреторного імуноглобуліну А і зниження рівня мономерної форми цього імуноглобуліну, що свідчить про зменшення впливу мікробних гідролаз на розщеплення димерної структури секреторного імуноглобуліну. Під час лікування гострого фарингіту в дітей препаратом Лізак відбувається нормалізація вмісту альфа-інтерферону і клітинного складу ротоглоткового секрету [22].

Схожі ефекти препарату Лізак були відмічені і при хронічному тонзиліті в дітей [29].

Дані мікробіологічного обстеження продемонстрували, що після терапії Лізаком знизилася колонізація слизової оболонки ротоглотки патогенною та умовно-патогенною флорою, змінювався мікробний спектр мигдаликів. Так, в основних дослідних групах значно рідше висівався *St. aureus*, ніж у групах порівняння. Найбільші позитивні зрушення спостерігалися щодо вмісту дефензину β і лактоферину [25, 30].

Проспективне багатоцентрове наглядове клініко-імунологічне дослідження [28] 25 229 пацієнтів із 24 регіонів України у віці від 4 до 17 років 11 місяців показало відновлення стану еубіозу в 37 % спостережень при контрольних посівах зі слизових ротоглотки після закінчення курсу лікування препаратом Лізак. Відновлення мікробіоценозу відбувалось в основному за рахунок зменшення кількості патогенної та умовно-патогенної флори і збільшення кількості індигенної флори. Навіть у разі неповного відновлення еубіозу, що мало

місце в дітей із частими повторними респіраторними захворюваннями, після лікування препаратом Лізак кількість індигенної флори значно збільшувалась.

Метою роботи було порівняння динаміки клінічної картини в дітей, що застосовували Лізак як місцеву терапію гострого тонзилофарингіту, залежно від того, приймали вони антибіотики чи ні.

Матеріали та методи

У рамках мультицентрового проспективного дослідження, що проходило в 14 регіонах України (усього взяли участь 21 416 дітей) і було присвячене вивченню ефективності застосування комбінованого антисептичного препарату Лізак у дітей, проведений аналіз динаміки клінічної картини і даних об'єктивного обстеження 2441 дитини віком 4–14 років із гострим тонзилофарингітом.

У рамках дослідження лікарі-педіатри первинної ланки заповнювали анкети, що стосувалися перебігу гострої респіраторної інфекції. Бактеріологічні дослідження практичними лікарями не проводилися. Це певною мірою відповідає чинним рекомендаціям більшості керівництв щодо ведення пацієнтів на амбулаторному етапі. Питання антибактеріальної терапії вирішувалися з урахуванням шкали McIsaac.

Імовірність бактеріальної інфекції визначалася за шкалою McIsaac (табл. 1).

Ми враховували, що 4–5 балів за шкалою вказують на високу імовірність (51–53 %) бактеріальної інфекції і є показанням до емпіричної антибіотикотерапії. Три бали за шкалою визначають ризик бактеріальної інфекції 28–35 %.

Оцінювалася наявність і вираженість ознак, що включені у шкалу McIsaac: біль у горлі, кашель, наліт на мигдаликах, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів, підвищення температури тіла понад 38 °С.

Для характеристики інтенсивності скарг та інших клінічних проявів застосовували бальну шкалу: три бали — значна вираженість ознаки, два бали — по-

мірна; один бал — незначна; нуль балів — відсутність ознаки.

Температура тіла вище 38 °С оцінювалася у 3 бали; коливання протягом доби 37,5–38 °С — 2 бали; 36,6–37,5 °С — 1 бал; відсутність підвищеної температури протягом доби — 0 балів.

Критеріями включення в дослідження були скарги на значний біль у горлі (максимальна кількість балів за бальною шкалою) та дані клінічної картини, що визначали помірний або високий ризик бактеріальної інфекції згідно із шкалою McIsaac: вік 4–14 років (1 бал); температура тіла на початку терапії вище від 38 °С (1 бал), болючість і збільшення шийних лімфатичних вузлів і/або набряк і екссудат на мигдаликах (1–2 бали).

Залежно від способу лікування діти були розділені на дві групи. Перша група — 1030 дітей, які застосовували в комплексній терапії препарат Лізак (по 3–4 таблетки залежно від віку, розсмоктуючи в ротовій порожнині). У другу групу ввійшли 1411 дітей, які додатково до такого ж комплексу лікування, що і в першій групі, отримували емпіричну ентеральну антибіотикотерапію (захищені пеніциліни або цефалоспорини другого чи третього покоління).

Оцінювання скарг і об'єктивного обстеження проводилось на початку лікування, через 3 й 7 днів терапії. Окремо відмічалось, на який день зменшився і зник біль у горлі. Вивчалися побічні ефекти, ефективність і переносимість місцевої терапії.

Кількість балів за шкалою McIsaac у першій групі (Лізак) становила $3,88 \pm 0,02$ бала, у другій групі (Лізак + антибіотик) — $4,21 \pm 0,02$ бала ($p < 0,001$). Тому з метою стандартизації вихідних даних кожену групу було поділено на три підгрупи залежно від кількості балів за шкалою McIsaac (табл. 2).

В обох групах більшість дітей мали 4 бали за шкалою McIsaac. Проте в першій групі було відносно більше дітей із 3 балами, у другій — із 5 балами. Тому оцінювання скарг і клінічної картини в динаміці проводилось окремо в кожній підгрупі.

Таблиця 1. Шкала McIsaac [22]

Критерій	Бали
Температура вище від 38 °С	1
Відсутність кашлю	1
Болючість і збільшення передньошийних лімфатичних вузлів	1
Набряк мигдаликів або екссудат на них	1
Вік 3–14 років	1

Таблиця 2. Розподіл дітей за групами, n (%)

Бали за шкалою McIsaac	I група (Лізак)	II група (АБ + Лізак)
3	351 (34,1) (перша підгрупа)	178 (12,6) (перша підгрупа)
4	451 (43,8) (друга підгрупа)	703 (49,8) (друга підгрупа)
5	228 (22,1) (третя підгрупа)	530 (37,6) (третя підгрупа)
Усього дітей	1030	1411

У пацієнтів та їх батьків було отримано письмову інформовану згоду на проведення дослідження.

Статистична обробка результатів проходила з використанням GraphPad PRISM v. 8. Порівняльний аналіз проводився з використанням тесту Фішера і t-тесту Стьюдента ($M \pm m$). Порівняння змін між вихідними показниками в групах аналізували за допомогою програмного забезпечення SAS JMP v. 15, використовуючи тест Вілкоксона для парних ненормально розподілених даних. Для обчислення співвідношення шансів використовувався Medcalc (https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).

Результати та обговорення

Оскільки одним із критеріїв відбору дітей у дослідження була значна інтенсивність болю в горлі за даними анкетування, то на початку лікування біль у горлі у всіх дітей оцінювався у 3 бали (табл. 3).

На третій день лікування зменшувалася інтенсивність болів у горлі у всіх підгрупах. При цьому в дітей, які застосовували антибіотики в комплексі з місцевою терапією Лізаком, на третій день лікування зберігалася вірогідно більша інтенсивність скарг на біль у горлі порівняно з тими дітьми, які застосовували Лізак без антибіотиків. На сьомий день лікування в дітей із помірним ризиком бактеріальної інфекції біль у горлі мав однакову інтенсивність незалежно від того, застосовувався Лізак самостійно чи в комбінації з антибіотиком. Серед хворих з оцінкою за шкалою McIsaac 4 бали зберігалася вірогідна різниця між тими, хто приймав і не приймав антибіотик разом із препаратом Лізак, і була вона не на користь антибіотика. У дітей з оцінкою за шкалою McIsaac 5 балів показники в групі антибіотикотерапії були кращими.

Отримані дані дали нам підставу вважати, що ті лікарі, які не призначили антибіотикотерапію при 5 ба-

лах за шкалою McIsaac, недооцінили тяжкість стану дітей і ризик бактеріальної інфекції. Разом із тим у групі дітей з оцінкою 3 і 4 бали доцільність призначення антибіотиків була сумнівною. Їх додавання до місцевої терапії Лізаком не призвело до зменшення болю в горлі.

Надалі ми порівняли, на який день зменшився і зник біль у горлі у досліджуваних групах (табл. 4).

Виявилося, що в дітей із помірним ризиком бактеріальної інфекції (3 бали за шкалою McIsaac) не було відзначено вірогідної різниці за днем як зменшення, так і зникнення болю в горлі залежно від прийому антибіотиків. В обох підгрупах біль у горлі зменшився в середньому на третій день і на п'ятий день зник. Тобто антибіотики не пришвидшили зменшення і зникнення болю у горлі. У дітей із високим ризиком бактеріальної інфекції зменшення болю в горлі наставало пізніше. Зникнення болю при високому ризику відбувалося в ті ж самі терміни, що і при середньому.

Ці дані підтверджують думку про те, що антибіотики не пришвидшують ліквідацію клінічних симптомів при гострому тонзилофарингіті. Більше того, в окремих випадках можуть навіть сповільнювати ліквідацію больового синдрому.

Ураховуючи, що відсутність кашлю була критерієм відбору дітей у підгрупи, частота й інтенсивність кашлю виявилися вищими в дітей із трьома балами за шкалою. Проте достатньо висока бальна оцінка кашлю була на початку лікування і в групі з оцінкою 4 бали, у якій приймали антибіотики. Можливо, саме тому в цій групі пізніше відбувалося покращення клінічної картини (табл. 5).

Можна припустити, що ці діти мали ще інші причини кашлю, крім гострого тонзиліфарингіту. Однією з таких причин може бути алергічний фон захворювання, що, можливо, продовжує перебіг гострих запальних

Таблиця 3. Інтенсивність скарг на біль у горлі в процесі лікування у балах ($M \pm m$)

Бали за шкалою Mclsaas	Перед лікуванням		3-й день		7-й день	
	Лізак	АБ + Лізак	Лізак	АБ + Лізак	Лізак	АБ + Лізак
3	3	3	1,769 ± 0,026	1,914 ± 0,026**	0,117 ± 0,018	0,103 ± 0,026
4	3	3	1,796 ± 0,022	1,864 ± 0,016*	0,101 ± 0,014	0,224 ± 0,016**
5	3	3	1,708 ± 0,034	1,906 ± 0,019**	0,395 ± 0,032	0,225 ± 0,020**

Примітка: відмінності між групами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Таблиця 4. Динаміка болю у горлі (дні)

Ознака	Шкала McIsaac, бали					
	3		4		5	
	Лізак	АБ + Лізак	Лізак	АБ + Лізак	Лізак	АБ + Лізак
Зменшився біль у горлі	3,18 ± 0,04	3,30 ± 0,06	3,14 ± 0,05	4,33 ± 0,05*	3,27 ± 0,06	3,40 ± 0,04
Зник біль у горлі	4,99 ± 0,07	4,86 ± 0,10	5,34 ± 0,08	5,40 ± 0,04	5,29 ± 0,10	5,18 ± 0,06

Примітка: * — відмінності між групами, $p < 0,001$.

змін. Не виключена й наявність супутніх запальних змін пазух носа, які також можуть давати збільшення регіонарних лімфатичних вузлів. На жаль, у даному дослідженні у нас не було можливості оцінити наявність супутніх синуситів у дітей.

Дані об'єктивного обстеження також показали, що в дітей із високим ризиком бактеріальної інфекції гіперемія зів зникає пізніше при застосуванні антибіотиків, ніж без них (рис. 1). Причому на третій день лікування різниці в групах не відмічалось. Гіперемія зів виявлялася у 97,5–98,9 % дітей незалежно від групи. На сьомий день лікування гіперемія зів зберігалася у 31,5–32,3 % дітей із високим ризиком, які отримували антибіотики, і у 8,8–13,3 % дітей із високим ризиком, які їх не отримували ($p < 0,001$). У дітей із середнім ризиком (три бали за шкалою McIsaac) застосування антибіотиків не впливає на динаміку цього показника. Гіперемія зів в цій групі на сьомий день лікування у випадку застосування Лізаку виявлялася в 19,1 % дітей, при комбінації Лізаку й антибіотиків — у 14 % дітей ($p > 0,05$).

Оцінювання наявності й інтенсивності нальотів на мигдаликах показало, що застосування Лізаку само по собі сприяє їх ліквідації (рис. 2).

На сьомий день лікування в дітей з оцінкою за шкалою McIsaac 3 і 4 бали не була виявлена статистична різниця в частоті цього показника серед дітей, які приймали і не приймали антибіотики. Можна стверджува-

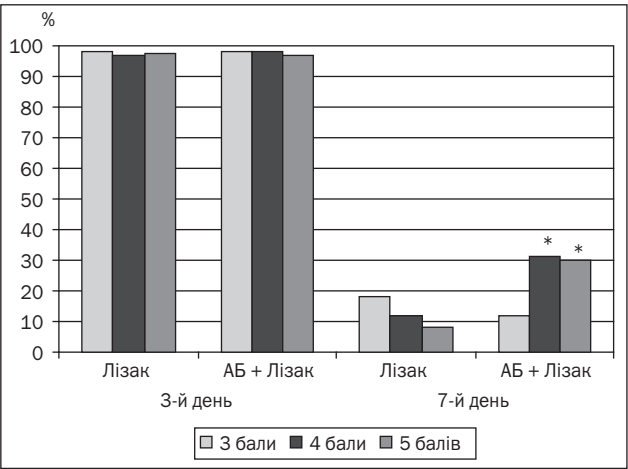


Рисунок 1. Динаміка гіперемії зів, кількість дітей з ознакою (%)

Примітки: тут і в рис. 2, 3: бали (3, 4, 5) — оцінювання за шкалою McIsaac; * — $p < 0,001$ між групами дітей, які приймали і не приймали антибіотики на тлі застосування препарату Лізаку.

Таблиця 5. Динаміка бальної оцінки кашлю в процесі лікування ($M \pm m$)

Бали за шкалою McIsaac	Перед лікуванням		3-й день		7-й день	
	Лізаку	АБ + Лізаку	Лізаку	АБ + Лізаку	Лізаку	АБ + Лізаку
3	2,049 $\pm$ 0,038	1,563 $\pm$ 0,059*	1,681 $\pm$ 0,050	1,244 $\pm$ 0,051*	0,235 $\pm$ 0,026	0,256 $\pm$ 0,042
4	1,435 $\pm$ 0,054	1,681 $\pm$ 0,039*	0,951 $\pm$ 0,038	0,981 $\pm$ 0,028	0,216 $\pm$ 0,025	0,233 $\pm$ 0,019
5	0	0	0	0	0	0

Примітка: * — відмінності між групами, $p < 0,001$.

ти, що у дітей з оцінкою за шкалою McIsaac 3 і 4 бали антибіотики не пришвидшували ліквідацію нальотів на мигдаликах при гострому тонзилофарингіті у випадку застосування Лізаку. У дітей з оцінкою за шкалою McIsaac 5 балів при застосуванні антибіотиків нальоти зникали пізніше. На початку лікування нальоти на мигдаликах були в усіх дітей з оцінкою за шкалою McIsaac 5 балів (100 %), на третій день зберігалися у 49,6 % дітей першої групи і у 94,3 % дітей другої групи ($p < 0,001$). На сьомий день лікування нальоти на мигдаликах були присутні в 1,3 % дітей першої групи і 13,8 % дітей другої групи ($p < 0,001$).

Зменшення регіонарних лімфатичних вузлів у дітей як із помірним, так і з високим ризиком бактеріальної інфекції відбувалося більш швидкими темпами в групі дітей, яким антибіотики не застосовували (рис. 3).

У дітей із помірним ризиком (3 бали за шкалою McIsaac), які не отримували антибіотики, частота виявлення збільшених регіонарних лімфатичних вузлів зменшилась з 61,8 % на початку лікування до 18,2 % на сьомий день (на 43,6 %). У дітей, у лікуванні яких застосовували антибіотики, цей показник зменшився з 78,1 до 58,4 % (на 19,7 %). Такі ж тенденції спостерігалися й у дітей із високим ризиком бактеріальної інфекції. У дітей з оцінкою за шкалою McIsaac 4 бали на початку лікування збільшені регіонарні лімфатичні вузли відмічалися у 94,5 % випадків в першій групі і в 92 % випадків — у другій. На сьомий день лікування збільшеними лімфатичні вузли залишалися у 21,5 % дітей першої групи і 30,6 % дітей другої групи ($p < 0,001$). У всіх дітей з оцінкою за шкалою McIsaac 5 балів на початку лікування були збільшені регіонарні лімфатичні вузли (100 %). На сьомий день лікування збільшеними

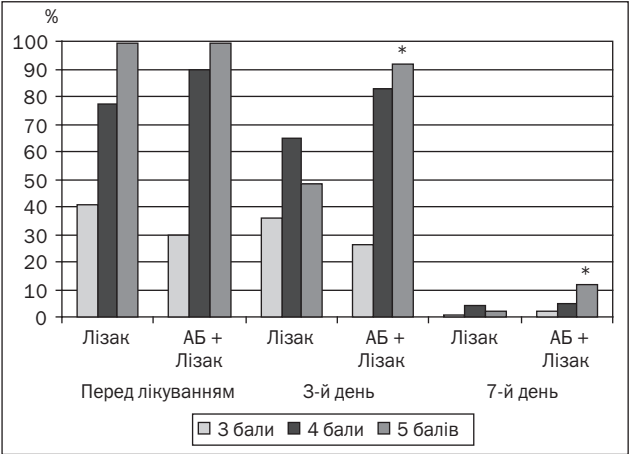


Рисунок 2. Динаміка нальотів на мигдаликах, кількість дітей з ознакою (%)

Таблиця 6. Динаміка температури тіла під час лікування, бали (M ± m)

Бали за шкалою McIsaac	Перед лікуванням		3-й день		7-й день	
	Лізак	АБ + Лізак	Лізак	АБ + Лізак	Лізак	АБ + Лізак
3	3	3	1,425 ± 0,035	1,817 ± 0,036*	0,151 ± 0,020	0,676 ± 0,043*
4	3	3	1,929 ± 0,019	1,487 ± 0,023*	0,695 ± 0,045	0,206 ± 0,018*
5	3	3	1,705 ± 0,034	1,719 ± 0,023	0,333 ± 0,033	0,275 ± 0,023

Примітка: * — відмінності між групами, $p < 0,001$.

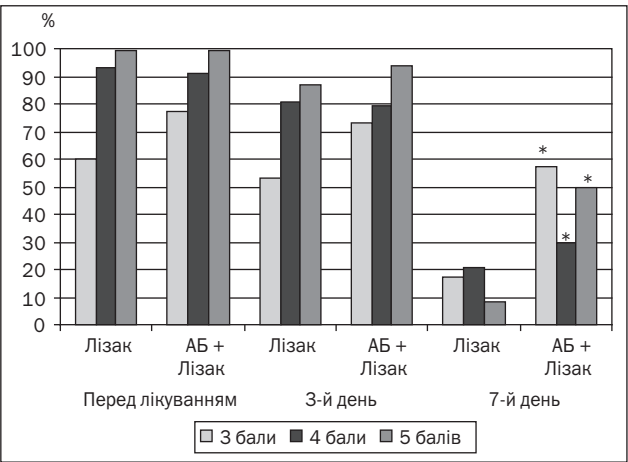


Рисунок 3. Динаміка нормалізації розмірів лімфатичних вузлів, кількість дітей із збільшеними лімфатичними вузлами (%)

лімфатичні вузли залишалися у 9,2 % дітей першої групи і 50,9 % дітей другої групи ($p < 0,001$).

При оцінюванні температури тіла в динаміці лікування ми дійшли висновку, що в дітей із помірним ризиком бактеріальної інфекції (3 бали за шкалою McIsaac) застосування антибіотиків сповільнювало нормалізацію температури. У дітей із високим ризиком бактеріальної інфекції застосування антибіотиків пришвидшувало нормалізацію температури тіла (табл. 6).

Таким чином, позитивний вплив антибіотикотерапії на клінічну картину при гострому тонзиліфарингіті проявлявся тільки в дітей із високим ризиком бактеріальної інфекції (4 і 5 балів за шкалою McIsaac) і полягав у поліпшенні динаміки зменшення болю в горлі (у дітей з оцінкою 5 балів) і температури тіла (у дітей з оцінкою 4 бали) на 7-й день захворювання.

Загалом у результаті дослідження було виявлено, що місцева терапія деквалінію хлоридом і лізоцимом (препарат Лізак) у дітей 4–14 років із помірним ризиком бактеріальної інфекції (3 бали за шкалою McIsaac) завдяки протизапальній і бактерицидній дії може бути альтернативою застосування емпіричної антибіотикотерапії, оскільки комбінація препарату з антибіотиками не пришвидшувала видужування дітей. При оцінці за шкалою McIsaac 4 і 5 балів (високий ризик бактеріальної інфекції) підхід до застосування антибіотиків повинен бути більш диференційованим. Слід враховувати, що, незважаючи на те, що під дією антибіотикотерапії пришвидшується нормалізація температури тіла і зменшується ризик ускладнень гострого тонзиліфарингіту, є висока ймовірність того, що до-

віше будуть зберігатися гіперемія зівів, нальоти на мигдаликах і збільшені регіональні лімфатичні вузли. Можна припустити, що причиною цього може бути дисбіоз носоглотки, що приєднується до гострого запалення внаслідок застосування антибіотиків. В цьому аспекті лізоцим, що входить до складу Лізаку, чинить позитивну дію, показаний при антибіотикотерапії, проте не слід розраховувати, що він може у всіх випадках запобігти зрушенню мікрофлори мигдаликів, що викликають антибіотики.

Висновки

1. За рекомендаціями більшості сучасних досліджень, при гострому тонзиліфарингіті в дітей за неможливості проведення швидкого тесту на виявлення бета-гемолітичного стрептокока групи А перед тим, як приймати рішення про застосування емпіричної антибіотикотерапії, перш за все лікар повинен застосувати шкалу McIsaac.

2. У випадку оцінки стану пацієнта за шкалою McIsaac 5 балів призначення антибіотиків доцільне, проте до них слід додати місцеву терапію препаратом, що впливає на місцевий імунний захист (одним із них є Лізак). При оцінці 4 бали слід співвіднести фактори користі й ризику, оскільки ризик затримки нормалізації стану слизової оболонки й регіонарних лімфатичних вузлів високий, і тільки після того приймати рішення про застосування антибіотиків, якщо користь перевищує ризик. При оцінці за шкалою McIsaac 2–3 бали застосування місцевої терапії препаратами з імуномодулюючою, протизапальною, протинабряковою й антимікробною дією достатньо для лікування гострого тонзиліфарингіту без системного застосування антибіотиків.

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

Список літератури

1. Марушко Ю.В. Профілактика та терапія частих і рецидивних респіраторних захворювань у дітей — актуальна проблема педіатрії. *Современная педиатрия*. 2006. 2 (11). 32-36.

2. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. *Воспалительные заболевания глотки*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 288 с.

3. Машейко А.М. Аналіз захворюваності на гострий фарингіт і тонзиліт та їх постстрептококових ускладнень у дітей в Україні. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. 3(1). 14-22.

4. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. *Тонзиллофарингиты*. Санкт-Петербург: Полифорум Групп, 2014. 40 с.

5. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Practice Guideline*. 2012 Nov 15. 55(10). 1279-82.
6. Little P., Moore M., Kelly J. et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ*. 2014 Mar 6. 348.
7. Зайченко А.В., Мищенко О.Я. Местная эмпирическая терапия при острой боли в горле. *Український медичний часопис*. 2016. 1(111). 84-86.
8. Weber R. Pharyngitis. *PrimaryCare: Clinics in Office Practice*. 2014. 41(1). 91-98.
9. Ashworth M., Charlton J., Ballard K., Latinovic R., Gulliford M. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995–2000. *Br. J. Gen. Pract.* 2005. 55. 603-8.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sore Throat (Acute): Antimicrobial Prescribing: NICE Guideline [NG84]. Leeds: NICE. 2018. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng84 (accessed 2 April 2019).
11. World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation. WHO Technical Report Series. Retrieved from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42898/1/WHO_TRS_923.pdf
12. Shulman et al. IDSA Guideline for GAS Pharyngitis, Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2012. 3. 1-17.
13. Ebell M.H. et al. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA*. 2000. 284(22). 2912-2918.
14. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. 11. CD000023.
15. Hsieh T.H., Chen P.Y., Huang F.L. et al. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2011. 44(5). 328-332.
16. Clinical Knowledge Summaries. Sore Throat — Acute: Background Information. Leeds: NICE, 2018. <https://cks.nice.org.uk/sore-throat-acute#background> (accessed 5 April 2019).
17. Martin E. Concise Medical Dictionary. New York, NY: Oxford University Press, 2015. <https://www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780199687817.001.0001>.
18. Gulliford M.C., Dregan A., Moore M.V. et al. Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open*. 2014. 4. e006245.
19. Dolk F.C.K., Pouwels K.B., Smith D.R.M., Robotham J.V., Smieszek T. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J. Antimicrob. Chemother.* 2018. 73(2). ii2-ii10.
20. Fletcher-Lartey S., Yee M., Gaarslev C., Khan R. Why do general practitioners prescribe antibiotics for upper respiratory tract infections to meet patient expectations: a mixed methods study. *BMJ Open*. 2016. 6(10). e012244.
21. Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P., Brody C.E., Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med. Decis. Making*. 1981. 1. 239-46.
22. McIsaac W.J., Goel V., To T. et al. The validity of sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000. 163(7). 811-815.
23. Мельников О.Ф., Пелешенко Н.А., Тимченко М.Д. и др. Противовоспалительные механизмы в действии антисептического препарата Лизак (клинико-иммунологическое исследование). *Оториноларингология*. 2020. 4(3). 34-39.
24. Мельников О.Ф., Марушко Ю.В., Зелена Н.А., Мовчан О.В. Місцева терапія гострих фарингітів. *Здоров'я України*. 27.03.2015.
25. Марушко Ю.В., Мельников О.Ф., Зелена Н.А., Мовчан О.С. Місцева терапія гострих фарингітів. *Совр. педіатрія*. 2011. 4(38). 107-110.
26. Марушко Ю.В., Гицак Т.В. Санація ротоглотки при інфекційній патології у дітей. *Сучасна педіатрія*. 2017. 1(81). 20-25.
27. Марушко Ю.В., Московенко О.Д., Дуда О.В., Ананченко Н.Б., Чабанович О.В. Досвід використання комбінованого препарату лізоциму та деквалінію хлориду у дітей з гострими респіраторними інфекціями та афтозним стоматитом. *Современная педіатрія*. 2013. 7(55). 98-103.
28. Абагуров О.Є., Агафонова О.О., Токарева Н.М. Застосування препарату лізоциму й деквалінію хлориду в лікуванні гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2018. 13(6). 576-584.
29. Марушко Ю.В., Мельников О.Ф., Мовчан О.С. Досвід застосування деквалінію хлориду та лізоциму у терапії захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. *Sovremennaya pediatriya*. 2014. 7(63). 63-68.
30. Марушко Ю.В., Мельников О.Ф., Зелена Н.А., Мовчан О.С. Актуальні проблеми терапії хронічного тонзиліту нестрептококової етіології. *Здоров'я України*. 2012. 1. 36-39.

Отримано/Received 01.12.2020

Рецензовано/Revised 21.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.12.2020 ■

Information about authors

Yurii Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Tetyana Hyshchak, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tgishchak@i.ua; contact phone: +38 (067) 501 67 48; <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Acute tonsillopharyngitis in children: topical therapy with dequalinium chloride and lysozyme or prescribing antibiotics

Abstract. Background. Acute tonsillopharyngitis is one of the most common pathologies in children, in which antibiotics are often prescribed unreasonably, although in most children the use of local antimicrobial therapy is sufficient. The purpose of the

study: to compare the dynamics of the clinical picture in children who used Lizak as a topical therapy for acute tonsillopharyngitis, depending on whether they took antibiotics or not. **Materials and methods.** This research is a part of a multicenter prospective

study conducted in Ukraine and studied the effectiveness of the combined antiseptic drug Lizak. An analysis of the dynamics of the clinical picture on the third and seventh day of treatment was carried out in 2,441 children aged 4–14 years with acute tonsillopharyngitis. The first group included 1,030 children who used the drug Lizak in combination therapy. The second group consisted of 1,411 children who in addition to the same treatment as in the first group received empirical enteral antibiotic therapy. **Results.** It was found that antibiotics accelerate the elimination of complaints of sore throat only in children with a score of 5 points on the McIsaac scale ($p < 0.001$). Symptoms such as pharyngeal hyperemia, deposits on the tonsils and enlarged regional lymph nodes persist longer with antibiotic therapy. The use of antibiotics accelerates the disappearance of cough in children with a score of 3 points on McIsaac's ($p < 0.001$) and normalization of body temperature

in children with a score of McIsaac of 3 and 4 points ($p < 0.001$).

Conclusions. If the patient's condition is assessed on the McIsaac scale at 5 points, it is advisable to prescribe antibiotics, but local therapy with a drug that affects the local immune system (one of them is Lizak) should be added to them. If the score is 4 points, the benefits and risks should be compared as the risk of delayed normalization of mucosal membrane and regional lymph node state is high, and only then decision about antibiotic use should be made if the benefits outweigh the risks. In 3 points on McIsaac's, application of topical therapy with immunomodulating, anti-inflammatory, anti-edematous and antimicrobial drugs is sufficient for the treatment of acute tonsillopharyngitis without systemic use of antibiotics.

Keywords: acute tonsillopharyngitis; treatment; local immune protection; Lizak

Марушко Ю.В., Гишак Т.В.

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

Острый тонзиллофарингит у детей:

местная терапия деквалиния хлоридом и лизоцимом или назначение антибиотиков?

Резюме. Актуальность. Острый тонзиллофарингит — одна из самых распространенных патологий у детей, при которой часто необоснованно назначают антибиотики (АБ), хотя у большинства детей бывает достаточно местной противомикробной терапии. **Цель исследования:** сравнить динамику клинической картины у детей, у которых в качестве местной терапии острого тонзиллофарингита применяли Лизак, в зависимости от того, принимали они АБ или нет. **Материалы и методы.** В рамках мультицентрового проспективного исследования, которое проводилось в Украине и было посвящено изучению эффективности применения комбинированного антисептического препарата Лизак, проведен анализ динамики клинической картины на третий и седьмой день лечения у 2441 ребенка в возрасте 4–14 лет с острым тонзиллофарингитом. В первую группу вошли 1030 детей, у которых применяли в комплексной терапии препарат Лизак. Вторую группу составили 1411 детей, которые дополнительно к такому же комплексу лечения, как и в первой группе, получали эмпирическую энтеральную антибиотикотерапию. **Результаты.** Установлено, что АБ ускоряют ликвидацию боли в горле только у детей с оценкой по шкале McIsaac 5 баллов ($p < 0,001$). Такие симптомы, как гиперемия зева,

налеты на миндалинах и увеличенные регионарные лимфатические узлы, сохраняются дольше на фоне антибиотикотерапии. Применение АБ ускоряет исчезновение кашля у детей с оценкой по шкале McIsaac 3 балла ($p < 0,001$) и нормализацию температуры тела у детей с оценкой по шкале McIsaac 3 и 4 балла ($p < 0,001$). **Выводы.** Если оценка состояния пациента по шкале McIsaac составляет 5 баллов, назначение АБ целесообразно, однако к ним следует добавить местную терапию препаратом, влияющим на местную иммунную защиту (одним из них является Лизак). При оценке 4 балла следует соотнести факторы пользы и риска, поскольку риск задержки нормализации состояния слизистой оболочки и регионарных лимфатических узлов высокий, и только после этого следует принимать решение о применении АБ, если польза превышает риск. При оценке по шкале McIsaac 3 балла применения местной терапии препаратами с иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоотечным и антимикробным действием достаточно для лечения острого тонзиллофарингита без системного применения АБ.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит; лечение; местная иммунная защита; Лизак



ВІД БОЛЮ
В ГОРЛІ –
ТІЛЬКИ
ТАК!

ЧОМУ ЛІЗАК?

ЛІЗОЦИМ + ДЕКВАЛІНІЙ¹

1 Зменшує інтенсивність клінічних ознак запалення²

2 Гальмує розвиток набряку³

3 Знижує рівень протизапальних цитокінів³

4 Зменшує кількість патогенної і умовно-патогенної мікрофлори³

5 Збільшує кількість індигенної мікрофлори³



1. Інструкція із медичного застосування Лізака.

2. Противовоспалительные механизмы в действии антисептического препарата Лизак (клинико-иммунологическое исследование). О.Ф. Мельников, Н.А. Пелешенко, М.Д. Тимченко, О.Г. Рыльская, А.Д. Прилуцкая, А.Ю. Бредун, С.В. Тимченко, Б.Н. Биль.

3. Абатуров О.Б. та ін. Застосування препарату лізоциму й деквалінію хлориду в лікуванні гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. Здоров'я ребенка, №6, 2018. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Р.П. № UA /16033/01/01, UA /10649/01/01, UA /10651/01/01, UA /10650/01/01 від 17 жовтня 2019 р.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63 / тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 / e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua
УКР/ПРОМО/09/2020/ЛІЗ/ДМ/001

Лінійка нейроадаптогенів* для гармонізації діяльності нервової системи



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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

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

Рекомендований термін споживання 10 днів. Курс прийому можна повторити через 20 днів.
Silenta. Склад: 5 мл сиропу містять: активні речовини: шитрат магнію - 278,2 мг (мг) (в тому числі магній - 30 мг (мг)); сухий екстракт квіток ромашки аптечної (Matricaria chamomilla L.) - 80 мг (мг); сухий екстракт листя меліси лікарської (Melissa officinalis L.) - 50 мг (мг); L-триптофан - 50 мг (мг); сухий екстракт суцвіт'я лопуха (Platanus alba L.) - 20 мг (мг); допоміжні речовини: фруктоза; стабілізатор: гліцерин; емульгатор: складні ефіри сахарози та жирних кислот; загущувач: ксантанова камедь; консерванти: натрію бензоат, какао сорбат; натуральний ароматизатор: «вишня»; вода питна очищена. Упаковка: сироп, 150 мл ± 5 %. Показання: компоненти, які входять до складу Silenta, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі прояви, як: невротизм і невротоподібні стани, психомоторне збудження, вегетативні невротизми різноманітного походження, вегетосудинна дистонія, порушення сну та безсоння (в тому числі нічні страхи та порушення засинання). Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 5 мл 2-3 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 10 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 15 мл 2 рази на добу. Рекомендований термін споживання 14 днів. Курс прийому можна повторити через два тижні. Не є лікарськими засобами. Дієтичні добавки. Без ГМО. Більш детальна інформація вказана у листку-вкладці до сиропу Kogivis та сиропу Silenta. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем.

Науково-експертна оцінка (Kogivis) № 53 від 24.05.18; Науково-експертна оцінка (Silenta) № 52 від 24.05.2018.
Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: Перрері Фармацевті С.р.л., Корсо Сан Лоренцо 1, 37026, Пескантина, Верона (VR), Італія / Perrery Farmaceutici S.r.l. Corso San Lorenzo 1 - 37026 Pessantina (VR), Italia; tel.: +390 4523785724. Найменування та місцезнаходження і номер телефону імпортера і прийняття претензій: ТОВ "ЗДРАВО", Україна, 04114, вул. Автозаводська, 54/19, літ. А, одіс. тел. (044) 503-78-68 "Бухановська Т. М., Кухта Н. М. Вплив нейроадаптогенів на процес відновлення функцій нервової системи дитини // Здоров'я дитини. - 2018 - Т. 13, № 5.

БЕЗКОШТОВНА
ГАРЯЧА ЛІНІЯ
БУДНІ: 9:00 - 18:00



0 800-500 1320

zdravo
КОМПАНІЯ ФАРМАКЕТИНГ

УДК 616.8.-009.836-085

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В.

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

Найбільш поширені розлади сну у дітей та підходи до їх фармакологічної та нефармакологічної корекції

Резюме. Одними з актуальних питань сучасної педіатрії є діагностика та лікування порушень сну у дітей. Неспокійний сон викликає значне зниження якості життя не тільки дитини, але і її батьків. У статті висвітлені ключові аспекти найбільш поширених проблем зі сном у дітей різних вікових категорій, підходи до їх діагностики, профілактики, фармакологічної та нефармакологічної корекції. Особлива увага приділена питанням диференціальної діагностики порушень сну у дітей із розладами нейророзвитку. Підкреслено важливість скринінгу таких порушень розвитку, як розлади аутистичного спектра та розлад гіперактивності із дефіцитом уваги, у дітей, що мають порушення сну. Наведено клінічну характеристику різних груп розладів сну, в тому числі інсомнії, парасомнії та гіперсомнії, а також методи первинного скринінгу. Подані сучасні підходи щодо фармакологічної та поведінкової терапії. Також у роботі наводяться результати власних досліджень ефективності комплексних сиропів нейроадаптогенної дії Сілента та Когівіс у корекції розладів сну у дітей, проведених на базі відділення дитячої психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Ключові слова: порушення сну; інсомнії; парасомнії; гіперсомнії; полісомнографія; нейроадаптогени; Сілента; Когівіс

Вступ

Порушення сну у дітей та підлітків є значно поширеною проблемою. Порушення сну у немовлят, дітей та підлітків представлені широким спектром розладів, часто призводять до значних порушень у багатьох аспектах денного функціонування. Хронічні порушення сну у дітей можуть провокувати розвиток когнітивних та соціальних порушень. Також розлади сну у дитини викликають значний дистрес у батьків та знижують якість навчання дитини у дитячому садочку або школі. Сучасні дані свідчать про те, що хронічно порушений сон у дітей та підлітків може призвести до проблем у когнітивному функціонуванні, таких як розлади уваги, навчання та пам'яті. У той час як у немовлят та дошкільнят переважають труднощі із засинанням та часті нічні пробудження, у дітей шкільного віку та підлітків проблеми зі сном часто виникають через недостатню гігієну сну або порушення циркадного ритму [1]. По-

яву специфічних проблем зі сном у дітей та підлітків може додатково ускладнювати будь-який супутній медичний стан, наприклад ожиріння або астма, неврологічні розлади, зокрема розлади аутистичного спектра (РАС) або епілепсія, та психологічні проблеми, такі як депресія, тривога чи зловживання психоактивними речовинами [2]. У даній статті ми розглянемо найбільш поширені розлади сну у дітей різного віку та підходи до їх корекції.

Засновником вітчизняної сомнології як розділу медицини був академік О.М. Вейн, у новаторських працях якого велика увага приділялась у тому числі і проблемі гіперсомнії. Варто зазначити, що саме він першим відстоював необхідність об'єктивної діагностики розладів сну та започаткував у 70-х рр. XX ст. проведення полісомнографічних досліджень у СРСР [3].

У США наукове дослідження розладів сну розпочалося у 70-х рр. XX ст. та пов'язане з іменем William

С. Dement, який вперше застосував електроенцефалографію для дослідження сну, довівши, що сон людини є неоднорідним за своєю структурою явищем та складається з 5 фаз. Науковим здобутком його досліджень у сфері розладів сну став розроблений у 1975 році спільно з Mary Carskadon множинний тест латентності до сну (Multiple Sleep Latency Test) [4].

Відомий сомнолог М.Г. Полукетов наголошує, що найбільш часто пацієнтів з порушеннями сну спостерігають неврологи і психіатри. Це пов'язано з тим, що процес сну є одночасно функцією центральної нервової системи (ЦНС) і особливою формою психічної діяльності. Не дивно, що як захворювання ЦНС, так і психічні розлади часто супроводжуються розвитком різних розладів сну. У неврологічній практиці частота виявлення порушень сну варіює від 40 до 83 % залежно від форми основної патології. Порушення сну входять у клінічну картину практично будь-якого психічного розладу, однак у повсякденній клінічній практиці пацієнти зі скаргами на порушення сну частіше звертаються до невролога [5].

Грунтуючись на даних електроенцефалографії, електроміографії та електроокулографії, виділяють чотири фази сну. У нормі фази повільного та швидкого сну змінюють одна одну циклічно, причому кожен цикл триває у середньому від 90 до 110 хвилин. У старших дітей та дорослих за весь період сну відмічається 4–6 таких циклів. Важливо пам'ятати про чергування фаз сну, оскільки деякі рухові розлади сну можуть бути пов'язаними зі швидкою або повільною фазами [6].

Клінічна оцінка розладів сну у дітей

Основним принципом у діагностиці розладів сну у дітей є необхідність детального збору анамнезу життя та захворювання з подальшим всебічним фізичним обстеженням, включаючи проведення скринінгу на затримку розвитку та когнітивні порушення. Важливу інформацію можуть надати виконані батьками відеозаписи подій, що трапляються вночі з дитиною (рухо-

вих порушень, парасомній). Необхідно обговорити з батьками прийняті у родині ритуали вкладання дитини, умови, у яких вона спить, денний режим сну та бадьорості, тривалість перегляду телевізійних програм та користування гаджетами. Уживання стимулюючих речовин (кава, чай, газовані напої), перегляд телевізійних програм та використання мобільних телефонів або відеоігор призводять до пізнього засинання, недостатньої якості та тривалості сну. Такі фактори, як підвищені суспільні вимоги, тиск у школі, стресові фактори, пов'язані з сімейною атмосферою (наприклад, розлучення батьків), та початок статевого дозрівання, підвищують ризик проблем зі сном у підлітків [2]. В оцінці режиму сну суттєво допомагає ведення батьками щоденника сну та бадьорості дитини протягом 2 тижнів до прийому у лікаря. Приклад такого щоденника можна завантажити з вебсайту Американської академії медицини сну. Для первинного скринінгу проблем зі сном корисно використовувати акронім BEARS [8]:

- B (bed time resistance/sleep onset delay) — проблеми з відходом до сну;
- E (excessive daytime sleepiness) — підвищена денна сонливість;
- A (awakenings at night) — нічні пробудження;
- R (regularity and duration of sleep) — регулярність і тривалість сну;
- Snoring — храп.

Нічна полісомнографія є золотим стандартом діагностики порушень дихання під час сну (sleep-related breathing disorders), таких як обструктивне апное під час сну. У той же час користь полісомнографії обмежена при поведінкових інсомніях та парасомніях, за винятком випадків, коли нічні пароксизмальні стани складно відрізнити від епілептичних пароксизмів. В усіх діагностично неоднозначних ситуаціях та особливо при розладах сну у дітей з порушеннями розвитку або відхиленнями у неврологічному статусі необхідно застосовувати ЕЕГ-моніторинг нічного сну, який дозволяє діагностувати епілептичний генез пароксизмальних станів під час сну.

Деякі з розладів сну, такі як обструктивне апное під час сну та синдром неспокійних ніг, можуть бути пов'язані з когнітивними порушеннями та синдромом гіперактивності з дефіцитом уваги. Тому важливо у дітей із порушеннями сну проводити скринінг на порушення розвитку, зниження когнітивних функцій та дефіцит уваги з гіперактивністю [9].

Міжнародна класифікація порушень сну виділяє понад 100 окремих видів порушень сну, умовно поділених на 8 груп: інсомнії, гіперсомнії, парасомнії, порушення циркадних ритмів, пов'язані зі сном порушення дихання та інші [10].

Інсомнії, або розлади нічного сну, — недостатня кількість нічного сну або відсутність відчуття відпочинку після звичної кількості сну.

Парасомнії — рухові, поведінкові або вегетативні феномени, що виникають у специфічному зв'язку з процесом сну, але необов'язково пов'язані з розладом сну або надмірною сонливістю.

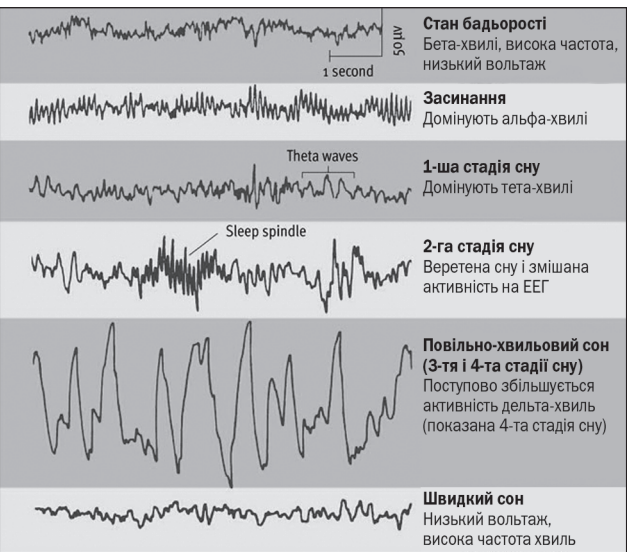


Рисунок 1. Стадії сну згідно з даними електроенцефалографії (адаптовано з [1])

Порушення ритму «сон — неспання» являють собою розлади циркадних ритмів, зумовлені екзогенними та ендогенними факторами, і проявляються інсомнією вночі та гіперсомнією вдень, порушенням пам'яті та концентрації уваги.

Гіперсомнії — група розладів, що проявляються підвищеною денною сонливістю або патологічним збільшенням тривалості нічного сну.

Специфічні розлади сну

Розлади дихання під час сну — широкий спектр порушень, який включає: нічний храп та обструктивне апное під час сну, а також синдром опору верхніх дихальних шляхів та обструктивний гіповентиляційний синдром. У дітей з дихальними розладами під час сну можливі такі супутні проблеми, як хронічний ранковий головний біль, нічний енурез, сухість у роті та спрага після пробудження, ранкова втома, перерозгінання ший під час сну та постійне дихання ротом. При зборі анамнезу необхідно звернути увагу на наявність хронічних інфекцій зовнішнього та внутрішнього вуха та збільшення ваги протягом останнього часу. Дихальні порушення під час сну часто відмічаються у дітей з розладом гіперактивності з дефіцитом уваги (РГДУ), проблемами з навчанням, низькою успішністю у школі та іншими поведінковими розладами. Лікування розладів дихання може також сприяти покращенню когнітивних та поведінкових навичок у дітей з РГДУ. Одна з теорій взаємозв'язку цих розладів пояснює наявність розладів дихання під час сну дисфункцією префронтальної кори, що також викликає порушення виконавчих функцій та труднощі з поведінкою та когнітивним розвитком у дітей [1, 2].

Серед ймовірних причин дихальних розладів під час сну розглядаються ожиріння, гіпертрофія мигдаликів, назальні поліпи, алергічний риніт, особливості будови ротової порожнини, такі як макрогlossія, ретрогнатія, високе «готичне» піднебіння, деформація носової перегородки. До таких розладів також схильні діти з синдромами Дауна та Прадера — Віллі, які мають краніофациальні аномалії, наприклад гіпоплазію обличчя або мікрогнатію.

Полісомнографія є найбільш інформативним методом діагностики нічного апное та синдрому гіповентиляції під час сну. Лікування дихальних розладів полягає у проведенні аденотонзилектомії, лікуванні хронічних захворювань лор-органів та зубів, застосуванні назальної вентиляції з позитивним тиском (CPAP) під час сну, хірургічній корекції аномалій ротової порожнини, лікуванні ожиріння. Перспективним є застосування антагоністів лейкотрієнових рецепторів, таких як монтелукаст, та топічних інтраназальних кортикостероїдів, зокрема спрея з флутиказоном [1, 2, 11].

Рухові розлади під час сну включають міоклонус сну у немовлят, ритмічний руховий розлад, синдром періодичного руху кінцівками під час сну та синдром неспокійних ніг [12].

Міоклонус сну у немовлят проявляється кластерними міоклонічними посмикуваннями всього тіла або ізольованих м'язів тулуба або кінцівок. Даний феномен

зазвичай є доброякісним та поступово зникає після 6 місяців життя без лікування.

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

У більшості випадків ці розлади зустрічаються у немовлят або дітей молодшого віку, але можуть бути й у старших дітей (частота виникнення з віком зменшується). Найчастіше зустрічаються на першому році життя дитини, коли більшість немовлят можуть мати ритмічну рухову активність під час засинання або сну, наприклад рухи головою з боку в бік. Рухи можуть виникати протягом нічного або денного сну або під час засинання та з'являтися в будь-якій стадії сну. Більшість епізодів виникає при засинанні і поверхневому повільному сні [13].

Точні причини розладу ритмічних рухів залишаються невідомими. Відповідно до сучасних уявлень, ритмічні рухи розглядаються як несвідомі автоматизми, які проявляються на тлі незрілості неспецифічних систем мозку. Можливо, ці рухи можуть виконувати роль самозаспокоєння, допомагати переходити від стану неспання до сну. Як правило, ритмічні рухи під час сну минають самостійно, при цьому дитина не пам'ятає, що відбувалося з нею за час сну [14].

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

Виділяють такі типи ритмічних рухів під час сну:

— похитування всього тіла та кінцівок, нагадує заковисання або розгойдування;

— хитання головою — дитина лежить на спині і здійснює рівномірні, плавні маятниковоподібні, хитальні рухи головою з боку в бік, зазвичай виникає у дітей до 1 року;

— удари головою, або яктації, — ритмічні удари лобом або щокою об подушку або матрац; при цьому малюк піднімається на витягнутих руках; частіше зустрічається у дітей до 1 року;

— хитання головою вперед-назад;

— ритмічні рухи ногами;

— епізоди ритмічних рухів можуть супроводжуватися звуковими феноменами у вигляді гудіння, дзижчання, монотонного співу.

Діагностика розладів ритмічних рухів ґрунтується на клінічній картині і проведенні полісомнографії з відеомоніторингом. Таке дослідження дозволяє виключити епілептиформну активність як причину рухового розладу, а також диференціювати епілептичні напади та парасомнії. Як правило, розлади ритмічних рухів не вимагають специфічної терапії і самостійно зникають до 3–4 років. У разі збереження симптомів у більш пізньому віці необхідна консультація невролога і супутніх

фахівців. Якщо симптоми розладів ритмічних рухів зберігаються у старших дітей, можливе застосування поведінкової терапії і використання бензодіазепінів (клоназепам та ін.) [1, 2].

Синдром періодичного руху кінцівками під час сну проявляється короткими посмикуваннями або рухами переважно нижніх кінцівок під час сну, що тривають до 5 с з інтервалами у 20–40 с. Як правило, ці рухи не заважають сну дитини, проте часто непокоять батьків.

Синдром неспокійних ніг, як правило, має спадкову схильність та часто відмічається у дітей із дефіцитом заліза. Діагноз встановлюється на основі наступних критеріїв: 1) наявність імпульсивних рухів ногами; 2) рухи ногами починаються або посилюються у положенні сидючи або лежачи; 3) бажання рухати ногами частково або повністю зникає після початку рухів ногами; 4) рухи ногами посилюються або виникають увечері або вночі. Діти часто описують неприємні відчуття у ногах, такі як лоскіт або «повзання мурашок». У дітей може виникати асоціація між сном та неприємними відчуттями у ногах, що призводить до тривоги та страху засинання. Корекція полягає у дотриманні гігієни сну, обмеженні відеоігор та перегляду телевізійних програм, денних фізичних вправах. Важливо провести скринінг рівня феритину та скорегувати можливий дефіцит заліза за допомогою препаратів заліза із додаванням вітаміну С [16].

Оскільки синдром неспокійних ніг пов'язують з дисфункцією дофамінергічної системи, необхідно проводити скринінг РГДУ у дітей. Дофамінергічні препарати, такі як праміпексол та ропінірол, зареєстровані у США для лікування синдрому неспокійних ніг у дорослих. Інші препарати, такі як клонідин, габапентин, клоназепам, також ефективні у дорослих, проте даних щодо застосування їх у дітей недостатньо. Проте ці препарати можуть застосовуватися у старших дітей та підлітків із синдромом неспокійних ніг у поєднанні з іншими розладами сну та порушеннями денного функціонування. Бупропіон ефективний у дорослих з періодичними рухами кінцівок під час сну у поєднанні з депресією та потенційно може застосовуватися у підлітків. Серотонінергічні антидепресанти, такі як сертралін, можуть посилювати прояви синдрому неспокійних ніг та періодичних рухів кінцівок під час сну [17].

Інсомнії (безсоння) у дітей визначаються як стійке порушення засинання, тривалості, підтримання та якості сну, що призводить до порушення денного функціонування дитини або її родини. Поведінкові інсомнії зазвичай проявляються опором або відмовою вкладатися спати, відкладенням часу відходу до сну або частими нічними пробудженнями, що потребують втручання батьків. Виділяють три типи поведінкової інсомнії [1, 2, 18]:

- розлад асоціацій при засинанні (sleep onset association disorder);
- розлад сну, пов'язаний з порушенням меж засипання (limit-settings sleep disorders);
- комбінований тип.

Однією з найчастіших причин порушень нічного сну є розлад асоціацій при засинанні. Цей розлад най-

частіше зустрічається у дітей між 6-м і 36-м місяцями життя, причому у хлопчиків у 3 рази частіше, ніж у дівчаток. Причина його виникнення полягає в тому, що дитина не вміє засинати самостійно. При засинанні дитини завжди присутні мати або батько, які здійснюють певні дії, для того щоб дитина заснула: качають, гладять по спині, тримають на руках, дають соску, таким чином створюються певні обставини, які асоціюються у дитини із засинанням [19, 20].

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

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

У дітей дошкільного віку (3–6 років) частіше зустрічається вид поведінкової інсомнії, при якому дитина відмовляється лягати спати. Щовечора відхід у ліжко перетворюється на сутичку з бурєю емоцій. Це може бути проявом розладу сну, який називається limit-settings sleep disorders, або розлад сну, пов'язаний із порушенням меж засинання. Ознака цього порушення — відмова дитини лягати спати в певний час. Це супроводжується протестами, сльозами і криком. Також дитина йде на різні хитрощі, для того щоб відстрочити вкладання. Коли батьки вкладають дитину спати, вона знову і знову кличе їх і вимагає уваги [21].

Найчастіше, щоб відтягнути момент засинання, дитина може:

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

Про розлади засинання може йтися, коли час засинання відкладається більше ніж на 1 годину. Корекція цього розладу зазвичай немедикаментозна, застосовується методика поступового погашення негативної поведінки.

Причини дитячих інсомній мультифакторні, необхідна детальна оцінка супутніх медичних, поведінкових та психологічних проблем, оцінка функціонування дитини дома та у школі. Супутні рухові та дихальні порушення також можуть бути причиною інсомнії.

Мелатонін широко застосовувався для лікування безсоння, особливо у дітей із розладами аутистичного спектра і синдромом гіперактивності, також були виявлені переваги його застосування при порушеннях розвитку з генетичною етіологією, наприклад синдромі Ангельмана або синдромі ламкої Х-хромосоми. Мелатонін — гормон, що регулює засинання та сон, синтезується в шишкоподібній залозі з піком секреції між 2-ю і 4-ю годинами ночі. Він впливає на швидкість засинання і частоту пробуджень. Ефективна доза 0,05 мг/кг, яка приймається за 1–2 години до сну; також був запропонований прийом мелатоніну через 9–10 годин після пробудження дитини. Мелатонін має безпечний профіль з м'якими і рідкісними побічними ефектами (частіше за все денна сонливість). Більше того, мелатонін не взаємодіє з протиепілептичними

препаратами, не впливає на процеси розвитку і не викликає залежності [22].

Нічні жахи проявляються раптовим криком та активацією вегетативної нервової системи. У дітей вони мають доброякісний перебіг, проте у тяжких випадках застосовують бензодіазепіни (клоназепам) та пробудження за графіком.

Гіперсомнії — група розладів, що проявляються підвищеною денною сонливістю або патологічним збільшенням тривалості нічного сну [23]. Існує близько 30 причин надмірної денної сонливості. Найбільш частими з них є синдром обструктивного апное сну, нарколепсія, синдром періодичних рухів кінцівок уві сні, знижений артеріальний тиск, астеноневротичні та депресивні стани, прийом лікарських препаратів, що викликають денну сонливість, органічні захворювання та травми мозку, синдром зміни часових поясів, хронічний дефіцит сну та інші. Міжнародна класифікація порушень сну виділяє 6 нозологічних форм, що супроводжуються гіперсомнією. Їх перелік, діагностичні критерії, ймовірні механізми розвитку, а також дані щодо поширеності у США наводимо у табл. 1 [23].

Парасомнії — рухові поведінкові або вегетативні феномени, що виникають під час сну і, як правило, визначаються фазою сну (повільний або швидкий), під

Таблиця 1. Визначення, поширеність і патофізіологія нарколепсії та гіперсомнії згідно з Міжнародною класифікацією розладів сну

Нозологія	Діагностичні критерії	Поширеність у США	Етіологія та патофізіологія
Нарколепсія з катаплексією	Наявність катаплексії; зазвичай патологічні результати MSLT	0,02–0,18 %	Низький рівень гіпокретину; у 90 % випадків зниження CSF HCRT-1 та виявлення HLA-DQB1*0602
Нарколепсія без катаплексії	MSLT: середня латентність сну менше або дорівнює 8 хвилин, 2 або більше епізоди REM-фази сну; відсутність катаплексії	0,02 %, багато недіагностованих випадків	Невідома, ймовірно, гетерогенна; 7–25 % випадків зниження CSF HCRT-1, у 40 % випадків виявлення HLA-DQB1*0602
Вторинна нарколепсія, або гіперсомнія	MSLT-критерії збігаються з нарколепсією. Виникнення у зв'язку з іншими первинними захворюваннями (наприклад, неврологічними)	Невідома	Наявний або відсутній низький рівень гіпокретину
Ідіопатична гіперсомнія зі збільшеною тривалістю сну	MSLT: коротка середня латенція сну, більше 2 епізодів REM-фази сну; тривалий (10 годин чи більше) нічний сон, що не дає відчуття відпочинку	Виявляється рідко, можливо, 0,01–0,02 %	Невідома, ймовірно, гетерогенна етіологія
Ідіопатична гіперсомнія з нормальною тривалістю сну	MSLT: коротка середня латенція сну, менше 2 епізодів REM-фази сну; нормальна тривалість (менше 10 годин) нічного сну	Невідома	Невідома, ймовірно, гетерогенна етіологія
Періодична гіперсомнія (включаючи синдром Клейне — Левіна — Крічлі)	Періодичні (більше ніж 1 раз на рік) напади сонливості (тривалістю від 2 до 28 днів), нормальне функціонування у період між нападами	Низька, ймовірно, менше ніж 1 випадок на 1 млн осіб	Невідома, ймовірно, гетерогенна етіологія

Примітка: MSLT — множинний тест латентності до сну.

час якого вони з'являються. До парасомній фази повільного сну відносяться: сомнамбулізм, нічні страхи, сногворіння і ритмічні рухові розлади. Розлади повільної фази сну проявляються, як правило, у перші кілька годин циклу сну. Ці поведінкові феномени виникають, коли кора головного мозку не в повному обсязі пробуджується від глибокого повільного сну [1, 2].

Загальна поширеність щонайменше одного виду парасомній у дітей віком до 13 років може досягати 78 % [24].

Ці стани, незважаючи на те, що зазвичай не становлять загрози здоров'ю дитини, можуть викликати серйозну тривогу у батьків.

Сноходіння, або сомнамбулізм, проявляється пересуванням у стані порушеної свідомості в результаті неповного пробудження.

Діти, як правило, не пам'ятають, що з ними відбувалося, а поведінка під час епізоду сомнамбулізму часто неадекватна (наприклад, безцільно пересувають меблі або вилазять через вікно). Пацієнти іноді здатні орієнтуватися в домашній обстановці, але нерідко намагаються на предмети і падають.

Сноходіння рідко зустрічається в дитячому віці, при цьому показник річної поширеності може досягати 17 % (Szelenberger et al., 2005). Спроби розбудити дитину зазвичай не дають очікуваного ефекту і можуть парадоксально погіршувати сплутаність і дезорієнтацію. Незважаючи на те, що сноходіння рідко призводить до травмування пацієнта, епізод сомнамбулізму може завершитися пробудженням зі сплутаною свідомістю, часто і з неповним відтворенням подій наступного дня, при якому ймовірність випадкового травмування самого себе або оточуючих вища.

Нічні страхи — це епізоди інтенсивного страху, що починаються раптовим плачем або гучним криком і супроводжуються підвищеною активністю вегетативної нервової системи. Найчастіше вони спостерігаються у дітей препубертатного віку. Зазвичай дитину при цьому не вдається заспокоїти. У деяких дослідженнях було продемонстровано взаємозв'язок між рівнем тривоги і парасомніями у дітей [25].

Сногворіння, або сомнілоквія, вважається найбільш поширеною парасомнією та зустрічається у більше ніж 50 % дітей віком від 3 до 13 років.

Сомнілоквія нерідко поєднується зі сноходінням і нічними страхами, що дає підстави припускати, що в основі цих розладів лежать загальні патофізіологічні механізми.

Розлад поведінки в швидкому сні (РПШС) — рідкісна форма парасомнії, проявляється незвичайною поведінкою, що виникає у фазі швидкого сну, яка може призводити до травм або порушення сну. Самі пацієнти відзначають яскраві, незвичайної жвавості сновидіння, повні руху, насильства, через які вони раптово пробуджуються, причому можуть опинитися в незручному становищі, далеко від свого ліжка і навіть отримати травму. Оточуючі під час такого епізоду можуть спостерігати впорядковану активність, говоріння, гримаси, удари руками і ногами, спроби вставати тощо. Очі сплячого в цей час залишаються заплющеними, під час

епізоду не буває ходіння уві сні, що відрізняє РПШС від сомнамбулізму [5].

У корекції порушень сну у дітей раннього та дошкільного віку співробітники нашого відділення широко застосовують нейроадаптогени — препарати Сілента та Когівіс, що мають збалансований склад із вмістом необхідних вітамінів, мікроелементів та амінокислот. Завдяки їх застосуванню відбувається швидка нормалізація балансу збуджуючих та гальмівних нейромедіаторів, що позитивно впливає на емоційну, поведінкову та когнітивні сфери дитини.

При інсомніях, парасомнії та рухових розладах, що супроводжуються порушеннями денної активності, наявності супутньої емоційної лабільності, вегетативних розладах, гіперактивності з дефіцитом уваги показане застосування засобу Сілента. До його складу входить 50 мг амінокислоти L-триптофан, 30 мг магнію, 80 мг екстракту квітів ромашки, 50 мг екстракту листків мелиси і 20 мг екстракту суцвіть липи широколистої.

L-триптофан являє собою амінокислоту, яка виступає в ролі попередника нейромедіатору серотоніну, що бере участь у регуляції засинання, настрою, циркадних ритмів та поведінки. Завдяки вмісту L-триптофану, магнію та трав'яних екстрактів Сілента має виражену седативну, анксиолітичну та нормотимічну дію, знижує м'язове напруження та частоту серцевих скорочень, усуває прояви гіперактивності та психомоторного збудження.

Дітям з гіперсомніями, що проявляються підвищеною денною сонливістю, астеноневротичним синдромом, слабкістю, підвищеною стомлюваністю, примхливістю, порушенням здатності до навчання і засвоєння нової інформації, складністю запам'ятовування, супроводжуються затримкою розвитку мовлення, когнітивними порушеннями, затримкою розумового і фізичного розвитку, вегетативною дисфункцією (ваготонією), доцільно призначати сироп Когівіс.

До складу Когівісу входить 35 мг аспарагіну, 32,5 мг глутаміну, 35 мг DL-фосфосерину і 0,75 мг вітаміну B₆. Амінокислота аспарагін допомагає захистити ЦНС, перешкоджаючи надмірному збудженню і гальмуванню, тим самим стабілізуючи нервові процеси в організмі; також відіграє важливу роль в обміні аміаку. Глутамін — замінна амінокислота, є попередником багатьох мозкових нейротрансмітерів, покращує діяльність головного мозку. DL-фосфосерин є компонентом, що міститься в мембранах усіх клітин організму, найбільше у головному мозку, чинить нейропротекторну й енерготропну дію. Вітамін B₆ як кофермент бере участь у значній кількості метаболічних процесів, а також необхідний для нормального функціонування центральної і периферичної нервової системи.

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

Метою дослідження було визначити ефективність нейроадаптогенів Когівіс та Сілента у корекції розладів сну у дітей раннього та дошкільного віку з розладами аутистичного спектра.

Матеріали та методи

Під час дослідження були обстежені 52 дитини з РАС віком від 3 до 6 років (середній вік становив $49,30 \pm 3,33$ міс.). Серед них були 33 хлопчики і 19 дівчаток, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Усім дітям було встановлено діагноз РАС на підставі клінічного огляду та результатів опитувальників М-CHAT (модифікований скринінговий тест на аутизм для дітей раннього віку) і CARS (рейтингова шкала аутизму у дітей), а також відповідно до критеріїв DSM-V. Оцінка ефективності лікування проводилася з використанням 7-бальної шкали CGI-I (Clinical Global Impression — Improvement scale).

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

Усім дітям були проведені комплексне обстеження, що включало збір анамнезу з уточненням особливостей перебігу пре- і перинатального періоду, клініко-неврологічне обстеження, відеоЕЕГ-моніторинг під час нічного сну, магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку з використанням магнітно-резонансного томографа PhilipsAchieva 3.0 Tesla.

Усі діти були розділені на 2 групи залежно від клінічних особливостей та проявів розладів сну.

1-ша група (33 дитини) — діти з переважанням у симптомокомплексі порушень засинання, парасомнії та рухових розладів під час сну.

2-га група (19 дітей) — діти з переважанням денної гіперсомнії, підвищеної втомлюваності, зниженням концентрації уваги та запам'ятовування, затримкою розвитку мовлення та когнітивних функцій, астено-невротичним синдромом.

Дітям з 1-ї групи призначався нейрорадаптоген Сілента по 5 мл 2 рази на день протягом 14 днів. Діти з 2-ї групи отримували сироп Когівіс 2,5 мл 2 рази на день протягом 14 днів. Результати лікування оцінювалися за допомогою структурованого інтерв'ю батьків через 3 тижні після початку курсу лікування.

Результати та обговорення

Для оцінки ефективності лікування використувалася шкала CGI-I, за якою: 1 бал — дуже значне покращення; 2 — значне покращення; 3 — мінімальне покращення; 4 — без змін; 5 — мінімальне погіршення; 6 — значне погіршення; 7 — дуже значне погіршення. Клінічні результати проведеного лікування наведені у табл. 2.

У табл. 2 показано відсоток позитивних відповідей на застосовану в дослідженні схему лікування згідно зі шкалою CGI-I. Помітно, що діти з 1-ї групи мали позитивний результат терапії у 90,9 % випадків. При цьому у 15 дітей (45,4 %) результат лікування був оцінений батьками як «дуже значне покращення». Лише у 3 (9,1 %) дітей не відмічалось змін після курсу лікування. У дітей даної групи ми відмічали виражене зменшення тривоги, дратівливості, емоційної лабільності, гіперактивності та стереотипної поведінки, нормалізацію засинання та нічного сну.

У дітей 2-ї групи найбільша частка позитивних відповідей на лікування становила 89,4 % (17 дітей). Лише у 2 дітей (10,5 %) стан після лікування залишався незмінним. У дітей даної групи відмічалось зменшення денної сонливості, покращення життєвого тону, збільшення інтересу до занять, покращення пам'яті та концентрації уваги, мовленнєвих та когнітивних функцій.

Висновки

Призначення нейрорадаптогенів Сілента та Когівіс дітям із розладами аутистичного спектра, які мають прояви порушень нічного сну, у більшості випадків призводить до покращення якості життя завдяки швидкій нормалізації засинання, зменшенню кількості пробуджень, поліпшенню емоційної та поведінкової сфери. Дітям із переважанням у симптомокомплексі інсомнії, парасомнії, денної тривоги, дратівливості, гіперактивності, стереотипної поведінки, порушень нічного сну рекомендоване застосування засобу Сілента. У дітей даної групи відмічається виражене зменшення розладів нічного сну, тривоги, дратівливості, емоційної лабільності, гіперактивності та стереотипної поведінки, нормалізація засинання та нічного сну протягом 2

Таблиця 2. Результати лікування обстежених дітей

Кількість балів за шкалою CGI-I	Частка дітей після курсу лікування в обстежених групах, абс. (%)	
	1-ша (n = 33)	2-га (n = 19)
1	15 (45,4)	7 (36,8)
2	9 (27,2)	4 (21,1)
3	6 (18,1)	6 (31,5)
4	3 (9,1)	2 (10,5)
5	—	—
6	—	—
7	—	—

тижнів прийому Сіленти. Дітям, які мають прояви підвищеної сонливості вдень, втомлюваності, зниження концентрації уваги та запам'ятовування, затримку розвитку мовлення та когнітивних функцій, астеноневротичний синдром, показане застосування сиропу Когівіс. Терапія з включенням сиропу Когівіс протягом 14 днів сприяє покращенню життєвого тону, збільшенню інтересу до занять, покращенню пам'яті та концентрації уваги, мовленнєвих та когнітивних функцій.

Показано, що поведінкові втручання при порушеннях сну у дітей, такі як гігієна сну, інформування батьків, поступове погашення негативної поведінки, мають велике значення у їх корекції. Це особливо важливо, зважаючи на відносно малу кількість даних щодо використання фармакологічних втручань при труднощах сну у дітей. З огляду на досить значну кількість розладів сну, які були описані в літературі, у цьому огляді обговорюється лише кілька таких порушень. Також розглядаються підходи до діагностики порушень сну, фармакологічні та нефармакологічні методи лікування деяких поширених дитячих розладів сну.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. J.M. Rey's IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Rey J.M. & Martin A. (eds.). Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2019.
2. Moturi S., Avis K. Assessment and treatment of common pediatric sleep disorders. *Psychiatry (Edmont)*. 2010. 7(6). 24-37.
3. Вейн А.М. Гиперсомнический синдром (Нарколепсия и другие формы патологической сонливости). Москва: Медицина, 1966. С. 222-234.
4. Lavie P., Pillar G., Malhotra A. Sleep Disorders: Diagnosis, Management and Treatment. A handbook for clinicians. Martin Dunitz: New Delhi, 2005. P. 147-51.
5. Poluektov M.G. Нарушения сна в практике невролога. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. 4(4). 18-24.
6. McCarley R.W. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Medicine*. 2007. 8 (4). 302-330. doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.005. PMID 17468046.
7. American Academy of Sleep Medicine (AASM). Evaluate your sleep: sleep diary. [December 22, 2009]. <http://www.sleepeducation.com/pdf/sleepdiary.pdf>
8. Owens J.A., Dalzell V. Use of the 'BEARS' sleep screening tool in a pediatric residents' continuity clinic: a pilot study. *Sleep Med*. 2005. 6(1). 63-69. doi: 10.1016/j.sleep.2004.07.015
9. Wajszilber D., Santiseban J.A., Gruber R. Sleep disorders in patients with ADHD: impact and management challenges. *Nat. Sci. Sleep*. 2018. 10. 453-480. Published 2018 Dec 14. doi: 10.2147/NSS.S163074
10. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. 2014 (Darien, IL American Academy of Sleep Medicine).
11. Dehlink E., Tan H.L. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J. Thorac Dis*. 2016. 8(2). 224-235. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.04.
12. Gingras J.L., Gaultney J.F., Picchietti D.L. Pediatric periodic limb movement disorder: sleep symptom and polysomnographic correlates compared to obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med*. 2011. 7(6). 603-9A. doi: 10.5664/jcsm.1460.
13. Майданник В.Г., Гнилокурченко Г.В., Альюсеф М.Х. Розлади сну у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. Т. 12 (2). С. 33-38.
14. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Рання дитяча нервовість, або невротизм: сучасні підходи до діагностики й лікування. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Т. 16. № 5.
15. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Диференціальна діагностика синдрому ранньої дитячої нервовості у практиці педіатра. *Здоров'я ребенка*. 2020. Т. 15. № 5.
16. Howard H., Kamat D. Restless Legs Syndrome in Children. *Pediatr. Ann*. 2018. 47(12). e504-e506. doi: 10.3928/19382359-20181114-02.
17. Bayard M., Bailey B., Acharya D., et al. Bupropion and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J. Am. Board Fam. Med*. 2011. 24(4). 422-428. doi: 10.3122/jabfm.2011.04.100173.
18. Nunes M.L., Bruni O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2015. 91(6 Suppl. 1). S26-S35. doi: 10.1016/j.jped.2015.08.006.
19. Lee Sihyoung et al. Depression and marital intimacy level in parents of infants with sleep onset association disorder: a preliminary study on the effect of sleep education. *Korean journal of pediatrics*. 2013. 56 (5). 211-7. doi: 10.3345/kjp.2013.56.5.211.
20. Friend Jennifer, Corkum Penny. Clinical management of behavioral insomnia of childhood. *Psychology research and behavior management*. 2011. 4. 69-79. doi: 10.2147/PRBM.S14057.
21. Devnani Preeti A., Hegde Anaita U. Autism and sleep disorders. *Journal of pediatric neurosciences*. 2015. 10(4). 304-7. doi: 10.4103/1817-1745.174438.
22. Janjua I., Goldman R.D. Sleep-related melatonin use in healthy children. *Can. Fam. Physician*. 2016. 62(4). 315-317.
23. Кирилова Л.Г., Шевченко О.А., Грабовенська І.О., Мірошников О.О. Гіперсомнії у дітей: нарколепсія та синдром Клейна-Левіна-Крічлі. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15. № 4. С. 69-74.
24. Ghalebandi M., Salehi M., Rasoulain M., Shooshtari M.H., Naserbakht M., Salarifar M.H. Prevalence of Parasomnia in School aged Children in Tehran. *Iran J. Psychiatry*. 2011. 6(2). 75-79.
25. Van Horn N.L., Street M. Night Terrors. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493222/>

Отримано/Received 08.01.2021

Рецензовано/Revised 18.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 19.01.2021 ■

Information about authors

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

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnikov, O.O. Yuzva, O.V. Berehela

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The most common sleep disorders in children and approaches to their drug and non-drug treatment

Abstract. One of the current issues of modern pediatrics is the diagnosis and treatment of sleep disorders in children. Restless sleep causes a significant reduction in the quality of life both in children and their parents. The article highlights the key aspects of the most common sleep problems in children of varying age, approaches to their diagnosis, prevention, pharmacological and non-pharmacological correction. Particular attention is paid to the differential diagnosis of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders. The importance of screening for developmental disorders such as autism spectrum disorders and attention deficit with hyperactivity disorder in children with sleep problems has been emphasized. The paper deals with the clinical

characteristics of different groups of sleep disorders, including insomnias, parasomnias, and hypersomnias as well as primary screening methods. The article describes the modern approaches to pharmacological and behavioral therapy. Also, the paper presents the results of our own studies of the effectiveness of complex drugs with neuroadaptogenic action Silenta and Cogivis for the correction of sleep disorders in children, conducted in the Department of Pediatric Psychoneurology of SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine".

Keywords: sleep disorders; insomnia; parasomnia; hypersomnia; polysomnography; neuroadaptogens; Silenta; Cogivis

Кириллова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А., Берегела О.В.

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

Наиболее распространенные расстройства сна у детей и подходы к их фармакологической и нефармакологической коррекции

Резюме. Одними из актуальных вопросов современной педиатрии являются диагностика и лечение нарушений сна у детей. Беспокойный сон вызывает значительное снижение качества жизни не только ребенка, но и его родителей. В статье освещены ключевые аспекты наиболее распространенных проблем со сном у детей разных возрастных категорий, подходы к их диагностике, профилактике, фармакологической и нефармакологической коррекции. Особое внимание уделено вопросам дифференциальной диагностики нарушений сна у детей с расстройствами нейроразвития. Подчеркнута важность скрининга таких нарушений развития, как расстройства аутистического спектра и расстройство гиперактивности с дефицитом внимания, у детей, имеющих нарушения сна. Приведе-

ны клинические характеристики различных групп расстройств сна, в том числе инсомнии, парасомнии и гиперсомнии, а также методы первичного скрининга. Представлены современные подходы к фармакологической и поведенческой терапии. Также в работе приводятся результаты собственных исследований эффективности комплексных сиропов нейрорадаптогенного действия Силента и Когивис в коррекции расстройств сна у детей, проведенных на базе отделения детской психоневрологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины».

Ключевые слова: нарушение сна; инсомнии; парасомнии; гиперсомнии; полисомнография; нейрорадаптогены; Силента; Когивис

Стан здоров'я дітей і формування здоров'язбережувальної компетентності у школярів, які мешкають в йододефіцитних регіонах

Резюме. Актуальність. Дефіцит йоду в харчуванні є єдиною і найбільш поширеною причиною ураження головного мозку та порушення інтелектуального розвитку в дітей, якій можна запобігти адекватними методами профілактики. **Мета роботи** — оцінити стан здоров'я дітей і формування здоров'язбережувальної компетентності у школярів, які мешкають у йододефіцитних регіонах. **Матеріали та методи.** Проанкетовані 655 батьків і ретроспективно вивчена захворюваність 1973 школярів із різних районів Північної Буковини (Чернівецька область). Визначені інтегральний показник інформованості (ІПІ) та інтегральний показник профілактичної поведінки (ІППП). **Результати.** Харчування обстежених дітей було нераціональним, із вживанням продуктів, вирощених на присадибних ділянках, йодовану сіль використовувала тільки 1 родина з 50. На відмінно (не хворіє) своє здоров'я оцінили 11,9 %, добре (інколи хворіє) — 71,7 %, задовільно (часто хворіє) — 16,3 % опитаних. 14,4 % респондентів мають високий ІППП, 41,7 % — середній та 43,8 % — низький. Між показниками ІПІ та ІППП спостерігається високовірогідний зв'язок (χ^2 Пірсона = 98,119, $df = 29$, $p = 0,000$, V Крамера = 0,162). **Висновки.** З метою формування здоров'язбережувальної компетентності у школярів, які мешкають в йододефіцитних регіонах, необхідно розробляти та впроваджувати нові форми мотивації до щоденного профілактичного прийому йодованої солі.

Ключові слова: діти; йододефіцит; здоров'язбережувальна компетентність

Вступ

Механізм виникнення йододефіцитних захворювань добре вивчений, зрозумілі причини їх виникнення, та існують прості і доступні для будь-якої групи населення методи профілактики [1]. Проте дефіцит йоду в харчуванні є єдиною і, за даними світової статистики, найбільш поширеною причиною ураження головного мозку і порушення інтелектуального розвитку в дітей, якій можна запобігти адекватними методами профілактики [2]. Загалом друга половина минулого століття та перші два десятиліття нинішнього століття у Європейському регіоні характеризуються погіршенням стану здоров'я всіх верств населення, що зумовило, у свою чергу, усвідомлення проблеми здоров'яспрямованої діяльності в різних європейських країнах [3]. Стан здоров'я населення у країнах

Центральної і Східної Європи у 80–90-х рр. ХХ ст. був набагато гіршим, ніж в інших регіонах Європи [4]. Так, згідно з дослідженнями групи науковців [5–7] наприкінці 80-х рр. ХХ ст., тривалість життя у країнах Східної Європи почала скорочуватися, а в 90-х рр. цей процес ще більше прискорився, зокрема в Україні та Російській Федерації, що призвело до серйозних соціально-економічних змін [8]. В Україні, порівняно з іншими європейськими країнами, люди не тільки помирають у більш молодому віці, але й проживають менше років у стані фізичного благополуччя, третина українців помирає передчасно, у віці до 65 років [9]. Це пояснюється незадовільним рівнем соціально-економічних умов, забрудненістю навколишнього середовища, відсутністю ефективної профілактики і низькою якістю медичного обслуговування, а також

тим, що освіта з питань здорового способу життя переважно мала інформативний характер.

Щодо проблеми здоров'я, здоров'язбереження дітей і підлітків, то сьогодні вона розглядається суб'єктивно, питання лікування переважає над профілактикою, не має цілісного підходу до індивідуального здоров'я дітей, зокрема тих, які проживають в йододефіцитних регіонах. Однією з причин погіршення здоров'я дітей, зокрема шкільного віку, є недостатність знань про здоровий спосіб життя, умінь і навичок його підтримання, незважаючи на цілу низку прийнятих державних актів [10–12]. Саме тому формування здоров'язбережувальної компетентності дітей має стати важливим елементом навчально-виховного та медико-профілактичного процесу.

Мета роботи — оцінити стан здоров'я дітей і формування здоров'язбережувальної компетентності у школярів, які мешкають у йододефіцитних регіонах.

Матеріали та методи

Згідно з метою та завданням дослідження проводилось багатопланове анкетування з уточненням анамнестичних, соціальних, побутових, екологічних та інших особливостей проживання дітей (всього 1973 особи). У дослідженні взяли участь батьки (655) школярів 14 денних загальноосвітніх шкіл із різних районів Північної Буковини (Чернівецька область). Вибірка ймовірна, застосовувався гніздовий спосіб, статистична похибка вибірки не перевищує 5 %. Для виявлення різних моделей профілактичної поведінки населення в галузі профілактики йододефіциту проведено розрахунок показників, що характеризують інформованість (інтегральний показник інформованості (ІПІ), що характеризує знання респондентами ключових фактів, необхідних для прийняття рішення щодо профілактичної поведінки в галузі профілактики йодного дефіциту) і профілактичну поведінку (інтегральний показник профілактичної поведінки (ІППП), що характеризує профілактичну поведінку респондентів в галузі профілактики йодного дефіциту) [13]. Ретроспективне вивчення захворюваності проводилось за матеріалами частоти звернень за медичною допомогою в лікувально-профілактичні заклади (проаналізована медична документація: № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого», № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого», № 026/о «Медична карта дитини (для дошкільного та загальноосвітнього навчальних закладів)»). Одержані результати оброблені методом статистичного варіаційного та кореляційного аналізу. Статистична обробка включала підрахунок середнього арифметичного значення кожного з показників (M), середнього квадратичного відхилення (σ). Оцінка вірогідності результатів передбачала визначення середньої помилки середньоарифметичної (m), вірогідності відмінностей середніх величин за t -критерієм Стьюдента. Для статистичної обробки використана комп'ютерна програма BioStat.

Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності, концепцію інформованої згоди й урахування основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, у яких

людина виступає об'єктом, та наступних її переглядів (Сеул, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) та позитивний висновок локальної комісії з біомедичної етики при Чернівецькій обласній дитячій лікарні.

Результати та обговорення

За результатами анкетування можна зробити висновок, що здебільшого обстежувані нами діти мали задовільне або добре матеріальне забезпечення, проживали в задовільних соціально-побутових умовах, однак їх харчування було нераціональним: в їх меню переважали хліб і мучні вироби (63,4 %), молочні продукти споживали тільки 55,2 %, м'ясні — 34,6 %, овочі вживали 47,3 %, рибні продукти — 5,5 %. Варто зауважити, що, за результатами дослідження, жодна дитина з обстеженої групи не вживала морепродукти з високим вмістом йоду, йодовану сіль використовувала тільки 1 родина з 50, однак і вона використовувала і зберігала сіль без дотримання елементарних гігієнічних вимог. Раціон харчування більшої частки дітей складався з продуктів, вирощених на присадибних ділянках, що в умовах природного йодного дефіциту містять мало йоду. Самооцінка стану здоров'я дітей показала, що на відмінно (не хворіє) своє здоров'я оцінили 11,9 %, добре (інколи хворіє) — 71,7 %, задовільно (часто хворіє) — 16,3 % опитаних (рис. 1).

11,9 % дітей відзначають швидку втомлюваність, 4,3 % — зниження пам'яті, 2,1 % — поганий сон. Значна частина дітей (79,3 %) скаржилась на наявність у них больового синдрому. Так, періодичні головні болі відзначались у 30,4 %, болі в животі — у 25,0 %, в ділянці серця — у 16,3 %, іншої локалізації — у 7,6 %. 15,2 % опитаних відзначають у себе погіршення зору.

Основні інформаційні факти включають знання проанкетованих батьків і дітей щодо наявності на території їх мешкання йододефіциту та методів його профілактики. Розподіл результатів оцінки ІПІ та ІППП представлений у табл. 1, 2. Між показниками спостерігається високовірогідний зв'язок (χ^2 Пірсона = 98,119, $df = 29$, $p = 0,000$, V Крамера = 0,162).

При аналізі отриманих даних встановлено, що 82 із 2628 (3,1 %) респондентів мають високий ІПІ та ІППП,

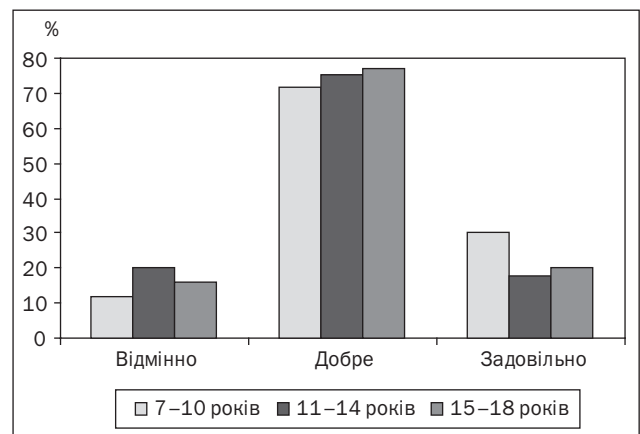


Рисунок 1. Самооцінка стану здоров'я опитаних дітей

тобто мають вдома йодовану сіль із нормативним вмістом в ній йоду та постійно застосовують її в їжу. Ще 405 (14,4 %) респондентів мають високий ІППП та середній ІПІ, і 50 (2,1 %) — низький ІПІ. Середній ІППП відзначається у 41,7 % (вживають йодовану сіль несистематично або вживають недостатню її кількість), при цьому 5,7 % серед них мають високий ІПІ, 32,5 % — середній і 5,5 % — низький ІПІ. Решта 42,8 % респондентів мають низький ІППП (зовсім не використовують йодовану сіль), однак високий ІПІ серед цих респондентів мають 2,1 %, середній — 26,2 % та низький — 9,7 %. Отже, високий ІПІ не може бути гарантом наявності якісних профілактичних заходів у родині щодо профілактики йододефіциту. Згруповані результати щодо ІПІ та ІППП подані на рис. 2.

У групі респондентів з середнім і високим рівнем інформованості і профілактичної поведінки профілактична робота полягає в формуванні мотивації до щоденного профілактичного прийому йодованої солі. Респонденти з середнім і високим рівнем інформованості при низькому рівні профілактичної поведінки потребують додаткового роз'яснення щодо причин відсутності профілактичних заходів і формування мотивації до щоденного вживання йодованої солі.

Отже, якщо розглядати здоров'язбережувальну компетентність як комплекс знань, умінь, ставлень і цінностей, спрямованих на збереження та зміцнення здоров'я, то її можна застосувати для збереження здоров'я — свого й оточуючих [13, 14]. Здоров'язбережувальна компетентність як інтегратив-

на риса особистості складається з сукупності знань про людину та її здоров'я, здоровий спосіб життя; мотивації, що має екологозбережувальну спрямованість щодо себе та навколишнього середовища, спонукає до дотримання здорового способу життя; потреби в засвоєнні способів збереження власного здоров'я, орієнтованих на самопізнання, самовиховання та самореалізацію [15, 16].

Європейські дослідники ототожнюють поняття «здоров'язбережувальна компетентність» із сукупністю компетенцій щодо зміцнення здоров'я — «action competence», розглядаючи їх як здатність дітей розвивати свої здібності та навички і тим самим контролювати

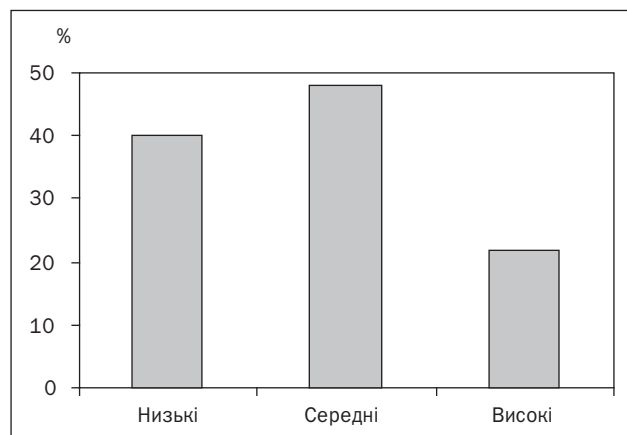


Рисунок 2. Згруповані результати щодо ІПІ та ІППП у опитаних дітей

Таблиця 1. Розподіл результатів оцінки ІПІ серед респондентів, %

Запитання	Батьки (n = 655)		Діти (n = 1973)	
	Так	Ні	Так	Ні
Чи може людина захворіти внаслідок йодного дефіциту?	38,6	61,4	48,4	51,6
Чи не може організм людини виробляти йод?	18,7	81,3	28,6	71,4
Чи існує у Чернівецькій області проблема йодного дефіциту?	68,7	31,3	50,6	49,4
Чи є використання йодованої солі достатнім засобом для профілактики?	45,8	54,2	56,2	43,8
Чи запобігає регулярне вживання йодованої солі розвитку йододефіцитних захворювань?	45,8	54,2	56,2	43,8
Чи вживається йодована сіль замість звичайної солі в такій же кількості?	69,4	30,6	48,4	51,6

Таблиця 2. Розподіл результатів оцінки ІППП серед респондентів, %

Запитання	Батьки (n = 655)		Діти (n = 1973)	
	Так	Ні	Так	Ні
Чи завжди в родині вживають йодовану сіль (або чи вживають йодовану сіль частіше, ніж звичайну)?	19,1	80,9	28,6	71,4
Чи читаєте ви напис про йодування солі на упаковці при її придбанні?	18,7	81,3	20,2	79,8
Чи є дома йодована сіль в момент опитування?	22,1	77,9	28,6	71,4
Чи відповідає фактичний вміст йоду у зразку домашньої солі нормативу з вмісту йоду в солі (40 ± 15 мкг йоду/г солі)?	17,8	82,2	–	–

ти та зміцнювати власне здоров'я, забезпечувати умови і детермінанти для позитивного впливу на здоров'я, що досягається шляхом впровадження високоякісної освітньої політики і практики [17, 18]. Формування культури здоров'я за обов'язковою участю дітей шкільного віку здійснюється педагогами, медичними працівниками, вихователями, батьками. Співпраця з науково-дослідними, громадськими та медичними закладами дозволяє створити науково-обґрунтовані програми і плани роботи, провести моніторингові дослідження стану здоров'я школярів. Важливу роль у цьому процесі відіграє медична сестра-бакалавр, яка має певні навички проведення профілактичних заходів. У 2013 р. у місті Одесі (Данія) була проведена IV Європейська конференція «Рівність, освіта та здоров'я» («Equity, education and health»), результатом якої стала Одеська заява щодо поліпшення співпраці міністерств освіти та охорони здоров'я [19]. На конференції учасники поділилися своїми ідеями, знаннями і досвідом роботи шкіл здоров'я в Європі. Актуальним питанням стала профілактика неінфекційних хвороб, зокрема йододифіцитних захворювань, розробка стратегії формування оптимального здоров'язбережувального середовища, організація навчання з метою збереження і зміцнення здоров'я дітей і досягнення більш високої успішності навчання.

В Україні в цілому впроваджені тільки окремі елементи такого підходу до вирішення проблем йододифіциту [20–22]. Дослідження та творче застосування європейського досвіду розвитку мереж у сфері здоров'яспрямованої діяльності сприятиме приверненню уваги вітчизняних політиків, теоретиків і практиків освіти та медицини до потреб законодавчої, наукової та фінансової підтримки розвитку цього напрямку. Підтвердженням цього є Указ Президента України «Про Національну стратегію розвитку безпечного і здорового освітнього середовища у новій українській школі» [23].

Висновки

1. Раціон харчування більшої частки дітей є деформованим і складається з продуктів, що містять мало йоду.

2. Діти з йододифіцитного регіону мають гірші показники стану здоров'я, що потребує проведення моніторингових досліджень.

3. З метою формування здоров'язбережувальної компетентності у школярів, які мешкають в йододифіцитних регіонах, необхідно розробляти та впроваджувати нові форми мотивації до щоденного профілактичного прийому йодованої солі.

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

Список літератури

1. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. [et al.]. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017. № 27(3). P. 315–389.

2. American Thyroid Association. 2017. <https://www.thyroid.org/media-main/about-hypothyroidism/>. Accessed 29 October 2017.

3. Governance for health in the 21st century: a study for the WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2011. Document EUR/RC61/Inf.Doc./6; http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/149971/RC61_rInfDoc06.pdf

4. Health care reforms in Europe: an analysis of current strategies. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 1996. 41 p.

5. The Tallinn Charter: Health Systems for Health and Wealth. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 2008. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/88612/E91438R.pdf

6. Kickbusch I., Gleicher D. Governance for health in the 21st century. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 2012. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/171334/RC62BD01-Governance-for-Health-Web.pdf

7. Health 2020: a European policy framework and strategy for the 21st century. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 2012. 224 p.

8. Трагедія, якої можна уникнути: Подолання в Україні кризи здоров'я людини. Досвід Європи. К.: ВЕРСО-04, 2009. 72 с.

9. Оржеховська В.М., Єжова О.О. Здоровий спосіб життя. Суми: СумДПУ ім. А.С.Макаренка, 2010. 188 с.

10. Бех І.Д. та ін. Концепція формування позитивної мотивації на здоровий спосіб життя у дітей та молоді: Превентивна педагогіка. За ред. В.М. Оржеховської, О.І. Пилипенко. Черкаси: Чабаненко Ю., 2007. С. 259–274.

11. Державна цільова соціальна програма «Молодь України» на 2009–2015 рр. Постанова Кабінету Міністрів України від 26 червня 2013 р. № 458. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/41-2009-n>

12. Державна програма профілактики йодної недостатності у населення на 2002–2005 роки. Постанова Кабінету Міністрів України від 26 вересня 2002 р. № 1418.

13. Ковальжина Л.С. Социальные технологии управления профилактикой микронутриентной недостаточности населения. Тюмень: ТюмГНГУ, 2014. 188 с.

14. Силин А.Н., Ковальжина Л.С. Здоровый образ жизни в Тюменском регионе. Вестник Института социологии. 2017. № 21. С. 96–107.

15. Черненко Н., Миронюк Г. Школа сприяння здоров'ю від А до Я: перші кроки. К.: Шк. світ, 2010. 112 с.

16. Бесседіна А.А., Єжова О.А., Калиниченко І.О. Етапи розвитку освітньої установи як Школи здоров'я: методичні рекомендації. Суми: СумДПУ ім. А.С.Макаренка, 2013. 50 с.

17. Бесседіна А.А., Єжова О.А. Етапи розвитку Європейської мережі шкіл сприяння здоров'ю. Вісник післядипломної освіти: зб. наук. пр. К.: АТОПОЛ, 2013. № 9(22). С. 62–69.

18. Єжова О.О., Бесседіна А.А., Бережна Т.І. Школи здоров'я у країнах Східної Європи: теорія і практика: Монографія. За заг. ред. О.О. Єжової. Суми: Сумський державний університет, 2016. 288 с.

19. The Odense statement our abc for equity, education and health. [Electronic resource]. Odense, Denmark, 2013. Access mode: <http://school-forhealth.ru/>

20. Зелінська Н.Б., Труш О.А., Маменко М.Є., Белых Н.А. Регіональна модель профілактики йодного дефіциту. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2009. № 2(27). С. 17–23.

21. Полька Н.С., Антамонов М.Ю., Калиниченко І.О., Гозак С.В. Система експертного оцінювання ефективності здоров'яспрямованої діяльності закладів освіти: методичні рекомендації. Київ: ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України», 2009. 36 с.

22. Державна цільова соціальна програма «Молодь України» на 2009–2015 рр. Постанова Кабінету Міністрів України від 26 червня 2013 р. № 458. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/41-2009-n>

23. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: Колективна монографія. За заг. ред. Ю.Д. Бойчука. Харків: Вид. Рожко С.Г., 2017. 488 с.

24. Національна стратегія розбудови безпечного і здорового освітнього середовища у новій українській школі. Указ Президента України від 25 травня 2020 року № 195/2020. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/195/2020#Text>.

Отримано/Received 08.11.2020

Рецензовано/Revised 26.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.12.2020 ■

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>.

M. Bachu, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

M. Gingulyak, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

T.V. Sorokman, M.I. Bachu, M.G. Gingulyak

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The state of children's health and the formation of health competence in schoolchildren living in iodine-deficient regions

Abstract. Background. Iodine deficiency in the diet is the only and most common cause of brain damage and intellectual impairment in children, which can be prevented by adequate methods. The purpose was to assess the state of health of children and the formation of health competence in schoolchildren living in iodine-deficient regions. **Materials and methods.** Six hundred and fifty-five parents were surveyed and the morbidity was retrospectively studied in 1,973 schoolchildren from different districts of Northern Bukovina (Chernivtsi region). Integrated awareness indicator (IAI) and integrated preventive behavior indicator (IPBI) have been identified. **Results.** The nutrition of the examined children was irrational, with

the use of products grown on homesteads, iodized salt was used by only 1 family out of 50. 11.9 % of respondents rated their health as excellent (not sick), 71.7 % — as good (sometimes sick), 16.3 % — as satisfactory (often ill). 14.4 % of respondents have a high IPBI, 41.7 % — a medium and 43.8 % have a low IPBI. There is a highly reliable relationship between IAI and IPBI (Pearson $\chi^2 = 98.119$, $df = 29$, $p = 0.000$, Cramer's $V = 0.162$). **Conclusions.** In order to develop health competence in schoolchildren living in iodine-deficient regions, it is necessary to develop and implement new forms of motivation for daily preventive intake of iodized salt.

Keywords: children; iodine deficiency; health competence

Сорокман Т.В., Бачу М.И., Гингуляк Н.Г.

ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Состояние здоровья детей и формирование здоровьесберегающей компетентности у школьников, проживающих в йододефицитных регионах

Резюме. Актуальность. Дефицит йода в питании является единственной и наиболее распространенной причиной поражения головного мозга и нарушения интеллектуального развития у детей, которую можно предупредить адекватными методами профилактики. **Цель работы** — оценить состояние здоровья детей и формирование здоровьесберегающей компетентности у школьников, проживающих в йододефицитных регионах. **Материалы и методы.** Проанкетированы 655 родителей и ретроспективно изучена заболеваемость 1973 школьников из разных районов Северной Буковины (Черновицкая область). Определены интегральный показатель информированности (ИПИ) и интегральный показатель профилактического поведения (ИППП) среди школьников и их родителей. **Результаты.** Питание обследованных детей было нерациональным, с употреблением продуктов, выращенных

на приусадебных участках, йодированную соль использовала только 1 семья из 50. На отлично (не болеет) свое здоровье оценили 11,9 %, хорошо (иногда болеет) — 71,7 %, удовлетворительно (часто болеет) — 16,3 % опрошенных. 14,4 % респондентов имеют высокий ИППП, 41,7 % — средний и 43,8 % — низкий. Между показателями ИПИ и ИППП наблюдается высокодостоверная связь (χ^2 Пирсона = 98,119, $df = 29$, $p = 0,000$, V Крамера = 0,162). **Выводы.** С целью формирования здоровьесберегающей компетентности у школьников, проживающих в йододефицитных регионах, необходимо разрабатывать и внедрять новые формы мотивации к ежедневному профилактическому приему йодированной соли.

Ключевые слова: дети; йододефицит; здоровьесберегающая компетентность

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 спектра у дітей**



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



www.vivereclinic.com

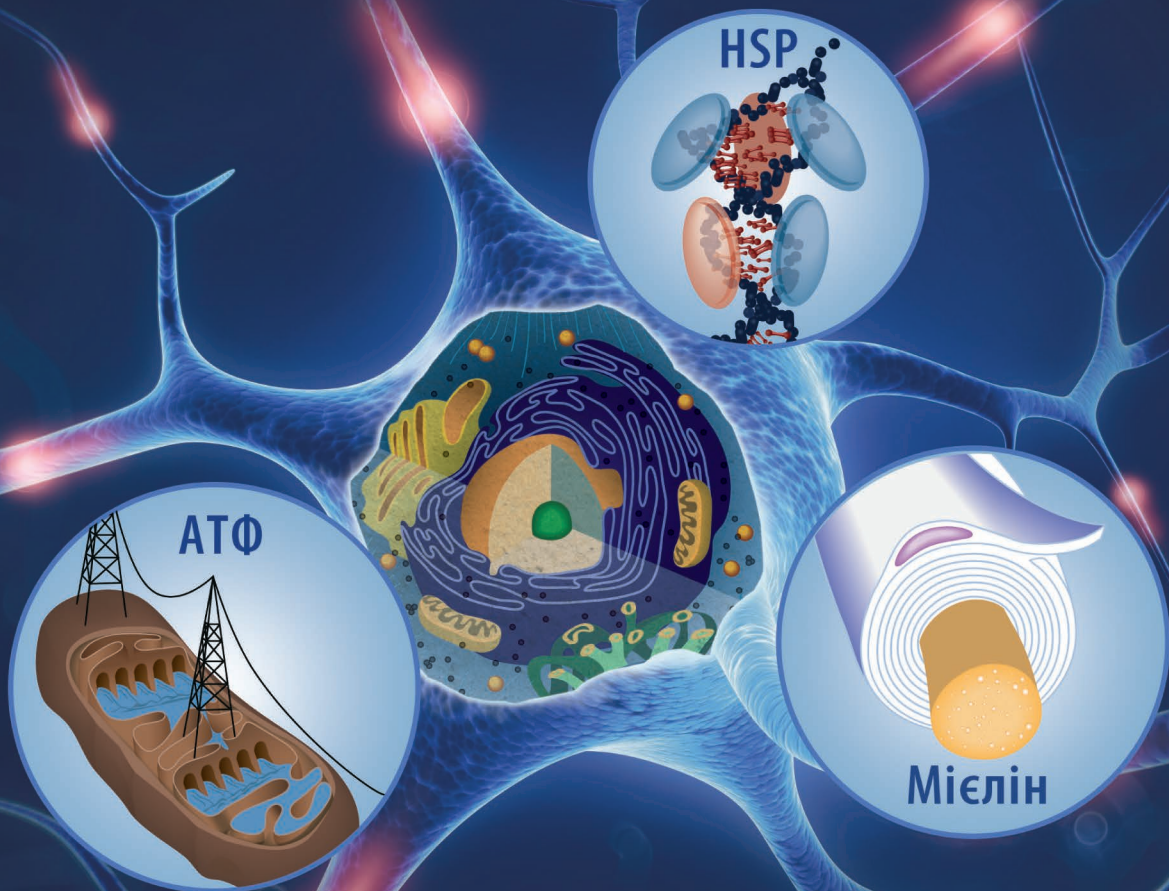


м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активізації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозаїчне руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромах Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сіпінна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA751601/01 від 17.01.2018



Окиснювальний стрес як фактор ризику розвитку діабетичної міопатії у дітей

Резюме. Мета: визначення патогенетичної ролі окиснювального стресу у розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет. **Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилось 60 дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД1), віком від 11 до 17 років. До 1-ї групи увійшло 20 пацієнтів із тривалістю захворювання до 1 року; до 2-ї групи — 20 пацієнтів з перебігом захворювання від 1 до 5 років; до 3-ї групи було включено 20 пацієнтів з перебігом захворювання 5 років і більше. Групу контролю становили 20 умовно здорових дітей. Усім дітям проводилось вимірювання індексу скелетної мускулатури, ультразвукове дослідження скелетних м'язів і визначення рівня креатинфосфокінази, гомоцистеїну та нітротирозину в сироватці крові. **Результати.** За даними проведеної ультразвукової діагностики встановлено, що у дітей, хворих на ЦД1, у динаміці захворювання відбувалося зниження маси скелетної мускулатури за рахунок зменшення товщини м'язів. Доведено, що гіперглікемія у дітей, хворих на ЦД1, призводила до значного окиснювального стресу, про що свідчило збільшення вмісту гомоцистеїну та нітротирозину в сироватці крові, та ураження скелетних м'язів, що підтверджувалося високими рівнями креатинфосфокінази в сироватці крові починаючи з 1-го року захворювання. Найсуттєвіші зміни були встановлені в 3-й групі дітей, у яких визначались найвищі значення гомоцистеїну та нітротирозину порівняно як з контрольною, так і 1-ю групою дослідження ($p < 0,05$). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнями гомоцистеїну, нітротирозину та індексом скелетної мускулатури (відповідно $r = -0,39$ ($p < 0,05$); $r = -0,35$ ($p < 0,05$)) та залежність даних показників від стану глікемічного контролю. **Висновки.** У дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, відмічалось прогресивне підвищення активності креатинфосфокінази з 1-го року захворювання, що свідчить про раннє ураження м'язової тканини. Однією з причин ураження скелетних м'язів і формування діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет, виступав окиснювальний стрес, що посилювався при незадовільному глікемічному контролі. **Ключові слова:** діти; цукровий діабет; гомоцистеїн; нітротирозин; міопатія

Вступ

Маніфестація цукрового діабету 1-го типу (ЦД1), хоча може відбуватись у будь-якому віці, частіш за все спостерігається у дитячому віці. Незважаючи на схожість процесів, що лежать в основі розвитку захворювання, ЦД1 у дитячому віці має свої епідеміологічні, патофізіологічні особливості та демонструє специфічну відповідь на лікування, що не дозволяє екстраполювати підходи до ведення дорослих пацієнтів з цим діагнозом на дітей [1]. Навіть в країнах з достатнім рівнем забезпеченості інсуліном, контролем глікемії та медичної допомоги експертів у хворих може спостерігатися по-

ганий метаболічний контроль, що призводить до розвитку хронічних мікро- та макросудинних ускладнень і стає причиною тяжкої інвалідності та ранньої смертності [2]. Поряд з мікросудинними хронічними ускладненнями, що зазвичай асоціюються з ЦД1 за рахунок дисфункції малого масиву судин у критичних ділянках (ретинопатія, нефропатія), виникають структурні та функціональні зміни у скелетних м'язах внаслідок пошкодження більшого масиву судин-мішеней. Це впливає на загальну метаболічну функцію організму та може виступати однією з причин несприятливого перебігу захворювання й розвитку інсулінорезистентності [3].

Численні дослідження, в тому числі з морфології змін судинної стінки, а саме базальної мембрани при ЦД1, вказують на її потовщення у судинах мікроциркуляторного русла скелетних м'язів, предиктором чого є ступінь і тривалість гіперглікемії [3]. Згідно з сучасними уявленнями про механізми виникнення цукрового діабету як 1-го, так і 2-го типу та розвиток їх ускладнень, важливу роль відіграє окиснювальний стрес [4]. У науковій літературі зберігається інтерес до вивчення ролі гомоцистеїну та нітротирозину як маркерів окиснювального стресу в патогенезі цукрового діабету [5, 6]. Підвищена активність окисдаивних процесів поряд зі зниженням біодоступності оксиду азоту (NO) [7–9] призводить до прогресування патологічних змін в мікросудинному руслі з поступовим розрідженням капілярної сітки в скелетній мускулатурі [3, 10]. Все це може призводити до порушення функції скелетних м'язів і розвитку діабетичної міопатії — стану, що характеризується зниженням загальної фізичної здатності, відчуттям м'язової слабкості та зниженням м'язової маси на фоні перебігу ЦД1 [11]. Тому вивчення ролі окиснювального стресу в розвитку порушень з боку м'язової системи як одного з патогенетичних аспектів, що обумовлює погіршення метаболічного контролю та виникнення хронічних ускладнень ЦД1, дозволить деталізувати ранні діагностичні критерії діабетичної міопатії та розширити наукові уявлення про закономірності їх змін на різних стадіях перебігу ЦД1, що і визначає актуальність вивчення даного питання.

Мета дослідження: визначення патогенетичної ролі окиснювального стресу у розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 60 дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, віком від 11 до 17 років. Залежно від тривалості перебігу ЦД1 пацієнти були розподілені на 3 групи. До 1-ї групи ввійшло 20 дітей з тривалістю цукрового діабету до 1 року; до 2-ї групи — 20 пацієнтів з тривалістю цукрового діабету від 1 року до 5 років; до 3-ї групи було включено 20 дітей з тривалістю захворювання на цукровий діабет понад 5 років. Контрольну групу становили 25 умовно здорових дітей. Усі групи були репрезентативні за віком, статтю та індексом маси тіла (ІМТ) (табл. 1). Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: згода пацієнта та його батьків на участь у дослідженні; відсутність кетоацидозу (кетонів тіла визначали в сечі до і після тестування); максимальний рівень глікемії натщесерце в день

дослідження не перевищував 10,5 ммоль/л, а мінімальний рівень глікемії — 5,7 ммоль/л.

З дослідження були виключені пацієнти за відсутності згоди на участь у дослідженні; діти з ЦД1 з ожирінням або надмірною масою тіла; за наявності гострих запальних процесів або вроджених вад розвитку на стадії декомпенсації.

Відповідно до рекомендацій Протоколу надання медичної допомоги дітям із цукровим діабетом, затвердженого Наказом № 254 МОЗ України від 27.04.2006, із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 55 (v0055282-09) від 03.02.2009, № 864 (v0864282-13) від 07.10.2013, у дітей, хворих на цукровий діабет, визначався стан глікемічного контролю. Ідеальний/оптимальний рівень глікемічного контролю мали 11 (18,3 %) дітей, хворих на ЦД1, субоптимальний контроль визначався у 17 (28,3 %) дітей, які знаходились під спостереження, та глікемічний контроль з високим ризиком для життя мав місце у 32 (53,4 %) пацієнтів. Розподіл дітей по групах за станом глікемічного контролю наведено в табл. 2.

Усім дітям проводилось вимірювання довжини та маси тіла з подальшим обчисленням індексу маси тіла. Дітям контрольної та досліджуваних груп проводилось визначення м'язової маси.

У віці до 15 років її визначали за формулою А.М. Peters [12]. Після 15 років для розрахунку м'язової маси використовували формулу Р. Воег, яка враховувала стать дитини [13]. Для кількісної оцінки стану м'язової маси використовували індекс скелетної мускулатури (ICM), який розраховували за формулою [14]:

$$ICM = \frac{\text{маса скелетної мускулатури}}{\text{маса тіла}} \times 100.$$

Ультразвукове дослідження скелетних м'язів проводилось на ультразвуковому апараті «SA 8000 Live» лінійним датчиком з частотою 7–13 МГц. Дослідженню підлягали: передня група м'язів стегна та задня група м'язів гомілки та довжелезного м'яза спини. М'язи стегна досліджувалися на рівні межі верхньої і середньої третин по передній поверхні, проводилися вимірювання товщини м'язів у строго поперечному зрізі. М'язи гомілки оцінювалися на рівні середньої третини з вимірюванням їх товщини перпендикулярно поверхні малої гомілкової кістки. М'язи спини оцінювалися на рівні нижньої частини грудного відділу хребта. Їх товщину вимірювали при позиції датчика строго паралельно хребту. Також обчислювалась сумарна товщина досліджуваних м'язових груп (СТМ).

Таблиця 1. Розподіл дітей груп спостереження за віком, статтю й ІМТ

Показник	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)	Контрольна група (n = 20)
Середній вік (роки), М ± m	13,5 ± 0,3	14,1 ± 0,3	14,3 ± 0,3	14,2 ± 0,3
Кількість хлопчиків, абс./%	11 (55)	9 (45)	10 (50)	10 (50)
Кількість дівчаток, абс./%	9 (45)	11 (55)	10 (50)	10 (50)
ІМТ (кг/м²), М ± m	19,1 ± 0,5	20,44 ± 0,50	20,38 ± 0,40	19,40 ± 0,64

Дослідження вмісту в сироватці крові гомоцистеїну проводилося за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору «Homocysteine» (EIA, Велика Британія). Вміст у сироватці крові рівня нітротирозину визначався за допомогою набору «Nitrotyrosine» (ELISA, Нідерланди). Імуноферментний аналіз показників проводився на базі Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ (керівник — д.мед.н., професор Абрамов А.В., свідоцтво про технічну компетентність № 033/18, видане 26 грудня 2018 р., чинне до 25 грудня 2023 р.). Рівень креатинфосфокінази визначався в сироватці крові за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «Mindray BS-200» (Китай) з використанням встановлених стандартних діагностичних і контрольних матеріалів.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою пакета статистичних програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc. № JPZ8041382130ARCN10-J). Перевірка нормальності проводилась за тестом асиметрії Шапіро — Уїлка. При нормальному розподілі показників у вибірці дані наведені у вигляді середнього арифметичного та стандартної помилки середнього ($M \pm m$) з використанням t-критерія Стюдента. При розподілі показників за законом, відмінним від нормального, результати наведені медіаною (Me) та нижнім і верхнім квантилем (Q_{25} ; Q_{75}) із використанням U-критерія Манна — Уїтні. Кореляційні зв'язки оцінювали за ранговим коефіцієнтом Спірмена. Різниця досліджуваних критеріїв між групами вважалась статистично вірогідною при $p < 0,05$.

При плануванні дослідження було отримано дозвіл регіональної комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету. Усі процедури, проведені в дослідженнях за участю дітей, відповідали етичним стандартам інституційного й національного комітету з досліджень і Гельсінській декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або порівнянням етичним стандартам. Інформована згода була отримана від кожного з учасників, включених у дослідження, та їх офіційних опікунів.

Результати

За результатами проведеного дослідження встановлено, що в динаміці перебігу ЦДІ у дітей відбувалось зниження маси скелетної мускулатури (табл. 3).

Про це свідчило вірогідне зниження показника ІСМ у 2-й та 3-й групі порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,05$). Встановлено, що зниження маси скелетної мускулатури відбувалось за рахунок зменшення товщини м'язів, що підтверджувалося даними проведеної ультразвукової діагностики. Найбільш суттєві зміни було встановлено в групі дітей з тривалістю захворювання понад 5 років, у яких СТМ зменшувалась на 12 % відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Поряд зі змінами товщини скелетних м'язів у хворих на цукровий діабет в динаміці захворювання спостерігалися зміни їх архітекτονіки. Слід відмітити, що перші зміни архітектури скелетних м'язів у дітей відмічалися вже на першому році захворювання на цукровий діабет і характеризувались підвищенням ехогенності окремих м'язових пучків внаслідок підвищення щільності м'яза та збільшення кількості перимізієвих перетинок. У пацієнтів 2-ї групи разом із підвищенням рівня ехогенності м'язової тканини спостерігалось зменшення гомогенності м'язів та поява неоднорідності їх внутрішньої структури за рахунок змін з боку візуалізації епімізію. Найбільш суттєві структурні зміни в скелетних м'язах спостерігалися у хворих з тривалістю ЦДІ понад 5 років, у яких разом із вищезначеними змінами порушувалась впорядкованість розташування внутрішньом'язових сполучнотканинних прошарків і втрачалась характерна посмугованість м'язів як наслідок деструктурованості [15].

Враховуючи, що креатинфосфокіназа вважається одним із поширених маркерів наявності мікроушкоджень м'язів [16], ми дослідили вміст даного ферменту у дітей, хворих на цукровий діабет (табл. 4).

В результаті проведеного дослідження було виявлено вірогідно високий рівень креатинфосфокінази серед дітей з тривалістю перебігу ЦДІ до 1 року, активність якої була в 1,6 раза вище, ніж в контрольній групі

Таблиця 2. Рівень глікемічного контролю у дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від тривалості захворювання, n (%)

Рівень глікемічного контролю	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)
Ідеальний/оптимальний	6 (30)	4 (20)	1 (5)
Субоптимальний	4 (20)	8 (40)	5 (25)
З високим ризиком для життя	10 (50)	8 (40)	14 (70)

Таблиця 3. Показники індексу скелетної мускулатури та сумарної товщини досліджуваних м'язових груп у дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від тривалості захворювання, $M \pm m$

Показник	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)	Контрольна група (n = 20)
Індекс скелетної мускулатури	$80,95 \pm 1,65$	$77,56 \pm 1,15^*$	$77,34 \pm 1,17^*$	$81,22 \pm 1,23$
Сумарна товщина досліджуваних м'язових груп, см	$6,39 \pm 0,22$	$6,61 \pm 0,18$	$6,23 \pm 0,21^*$	$7,04 \pm 0,27$

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з показником контрольної групи.

($p < 0,05$). В подальшому в динаміці захворювання відмічалось помірне зниження активності креатинфосфокінази. Проте її вміст в сироватці крові дітей 3-ї групи був статистично вищим порівняно за аналогічний показник групи контролю. На нашу думку, це може бути пов'язано з формуванням хронічного неспецифічного запалення в м'язовій тканині низької інтенсивності, що підтримує її ураження, яке розвивається в умовах хронічної гіперглікемії, обумовленої ЦДІ [17].

З огляду на те, що наслідком хронічного місцевого м'язового запалення може виступати системне запалення та оксидативний стрес [18], нами було вивчено рівень гомоцистеїну у сироватці крові як одного з маркерів його розвитку. Встановлено, що у дітей, хворих на цукровий діабет, 1-ї та 2-ї групи рівень гомоцистеїну статистично не відрізнявся від показників групи контролю, в той час як при тривалості перебігу ЦДІ понад 5 років вміст гомоцистеїну в сироватці крові вірогідно перевищував рівень даного показника як в контрольній групі, так і в групах дітей з меншою тривалістю ЦДІ (табл. 4). Збільшення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові у хворих на ЦДІ супроводжувалося зменшенням м'язового компонента, що підтверджувалося встановленим зворотним кореляційним зв'язком рівня гомоцистеїну з індексом скелетної мускулатури ($r = -0,39$, $p < 0,05$) та показником сумарної товщини м'язів ($r = -0,45$, $p < 0,05$).

Визначення концентрації нітротирозину в сироватці крові як маркеру пероксинітрит-опосередкованого окиснювального пошкодження тканин показало, що зміни його рівня мали різнонаправлений характер залежно від тривалості перебігу ЦД1. Неочікуваними виявилися результати, які були отримані нами в 1-й та 2-й групі пацієнтів, у яких вміст нітротирозину виявився в 17 та 7,5 раза відповідно нижчим за його показники в контрольній групі ($p < 0,01$). В той же час у групі пацієнтів з тривалістю перебігу ЦД1 понад 5 років рівень нітротирозину був в 1,4 раза вищим, ніж аналогічний показник контрольної групи (табл. 4). Слід відзначити, що найвищі значення нітротирозину спостерігалися у пацієнтів з високою активністю креатинфосфокінази ($r = +0,45$, $p < 0,05$) та гіпергомоцистемією ($r = +0,57$, $p < 0,05$), що супроводжувалося зменшенням ICM ($r = -0,35$, $p < 0,05$) й сумарної товщини м'язів ($r = -0,48$, $p < 0,05$) та порушенням архітектоніки скелетних м'язів, що може вказувати на формування діабетичної міопатії.

Беручи до уваги роль гіперглікемії в розвитку низькоінтенсивного хронічного запалення та окиснювального стресу, а також неоднорідність пацієнтів за рівнем глікемічного контролю у групах спостереження, ми проаналізували рівень креатинфосфокінази, гомоцистеїну та нітротирозину у дітей, хворих на ЦД1, залежно від рівня глікемічного контролю (рис. 1).

За результатами проведеного аналізу було встановлено, що у пацієнтів з оптимальним глікемічним контролем рівень креатинфосфокінази в сироватці крові не мав статистичної відмінності від показників контрольної групи і становив 72,07 (49,82; 82,78) U/l проти 60,74 (41,45; 86,14) U/l відповідно ($p > 0,05$). В той же час при погіршенні глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет спостерігалось збільшення активності креатинфосфокінази, рівень якої становив

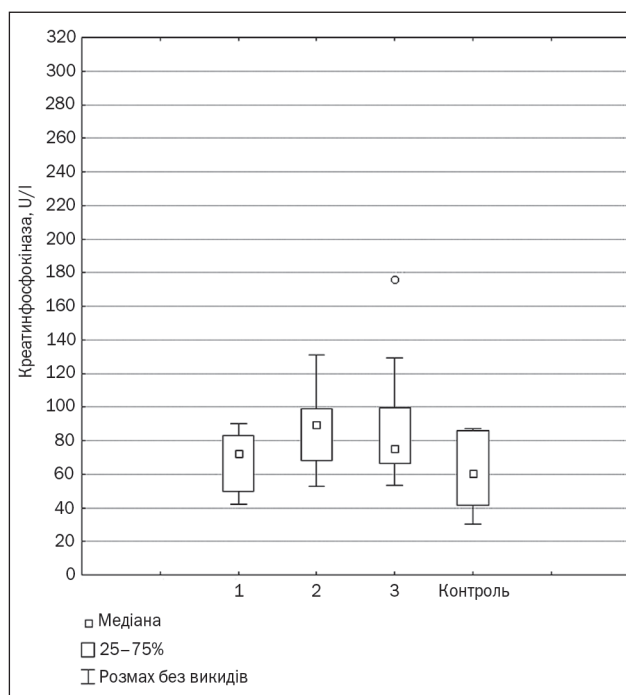


Рисунок 1. Рівень креатинфосфокінази в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від рівня глікемічного контролю: 1 — група пацієнтів з ідеальним та оптимальним глікемічним контролем; 2 — група пацієнтів із субоптимальним глікемічним контролем; 3 — група пацієнтів із глікемічним контролем з високим ризиком для життя

Таблиця 4. Вміст креатинфосфокінази, гомоцистеїну та нітритирозину в сироватці крові у дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від тривалості перебігу захворювання (Me (Q25; Q75))

Показник	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)	Контрольна група (n = 20)
Креатинфосфокіназа, У/І	98,96 [#] (57,42; 164,5)	73,81 (65,56; 86,72)	84,81 [#] (67,99; 99,51)	60,74 (41,45; 86,14)
Гомоцистеїн, мкмоль/л	17,00 (15,75; 18,00)	11,25 (9,00; 14,00)	21,5 ^{*, #} (14,75; 58,75)	13,25 (10,00; 16,50)
Нітритрозин, нмоль/л	1,75 [#] (1,50; 8,00)	3,95 [#] (1,55; 19,50)	40,25 ^{#, *, †} (25,00; 54,00)	29,50 (25,00; 32,00)

Примітки: † – $p < 0,05$ порівняно з показником групи 1; * – $p < 0,05$ порівняно з показником групи 2; # – $p < 0,05$ порівняно з показником контрольної групи.

89,64 (68,29; 98,74) U/l у пацієнтів 2-ї групи та 75,55 (66,29; 99,77) U/l — у пацієнтів 3-ї групи ($p < 0,05$). Також нами отримано позитивний кореляційний зв'язок між вмістом креатинфосфокінази та рівнем ранкової глюкози в сироватці крові ($r = +0,50$, $p < 0,05$).

Поряд зі змінами креатинфосфокінази нами було виявлено статистично значуще підвищення показників рівня гомоцистеїну серед дітей, у яких спостерігався глікемічний контроль з високим ризиком для життя — 17,75 (15,50; 23,00) мкмоль/л, проти показника 13,25 (10,00; 16,50) мкмоль/л контрольної групи, $p < 0,05$ (рис. 2).

У той же час у дітей з ідеальним/оптимальним та субоптимальним рівнем глікемічного контролю вміст гомоцистеїну становив відповідно 16,5 (12,50; 17,50) мкмоль/л та 16,0 (12,5; 19,00) мкмоль/л і статистично не відрізнявся від його рівня в контрольній групі ($p > 0,05$).

Аналіз вмісту нітротирозину виявив його вірогідне зниження майже в 20 разів серед дітей, у яких спостерігався оптимальний рівень глікемічного контролю (1,55 (1,5; 1,7) нмоль/л) порівняно з контрольною групою (29,50 (25,00; 32,00) нмоль/л; $p < 0,05$). В подальшому при погіршенні стану глікемічного контролю відмічалось підвищення рівня нітротирозину в сироватці крові з 6,00 (1,9; 19,00) нмоль/л у пацієнтів із субоптимальним глікемічним контролем до 26,00 (16,50; 46,50) нмоль/л при глікемічному контролі з високим ризиком для життя (рис. 3).

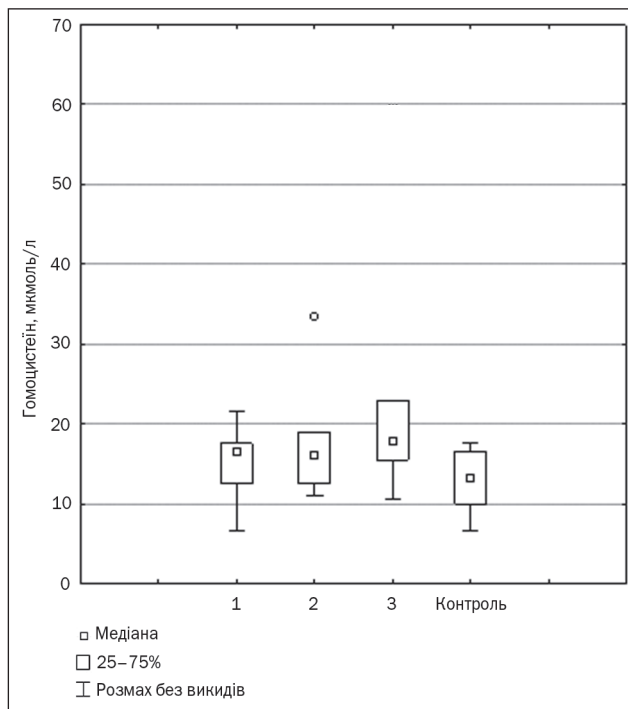


Рисунок 2. Рівень гомоцистеїну в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від рівня глікемічного контролю: 1 — група пацієнтів з ідеальним та оптимальним глікемічним контролем; 2 — група пацієнтів із субоптимальним глікемічним контролем; 3 — група пацієнтів із глікемічним контролем з високим ризиком для життя

Обговорення

Таким чином, отримані дані демонструють, що гіперглікемія, яка розвивається у дітей, хворих на ЦДІ, призводить до значного окиснювального стресу, про що свідчить збільшення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові, та викликає ураження скелетних м'язів, що підтверджується високими рівнями креатинфосфокінази в сироватці крові. Наслідком підвищення гомоцистеїну може бути збільшення концентрації активних форм кисню, які можуть призвести до розвитку запалення як місцевого, так і системного, що призводить до ураження м'язів та зниження їх регенераторної здібності [19]. Також маркером окиснювального стресу виступає 3-нітротирозин, який є індикатором продукції активних форм азоту [20]. Можна припустити, що низькі рівні нітротирозину в дебюті цукрового діабету пов'язані з посиленням синтезом антиоксидантів, що стримує розвиток нітрозативного стресу за рахунок гальмування окиснення молекул оксиду азоту [21, 22]. Також у низці досліджень було показано, що синтез нітротирозину певний час може пригнічувати гомоцистеїн за рахунок зниження вивільнення оксиду азоту [23]. Отримані нами результати узгоджуються з даними досліджень Г.І. Азізової із співавт. (2014), в якому було встановлено низький рівень оксиду азоту та нітротирозину при компенсації цукрового діабету 2-го типу та підвищення інтенсивності окиснювального стресу при декомпенсації захворювання [24]. В той же час довготривала гіпергомоцистеїнемія на фоні дії постійної гі-

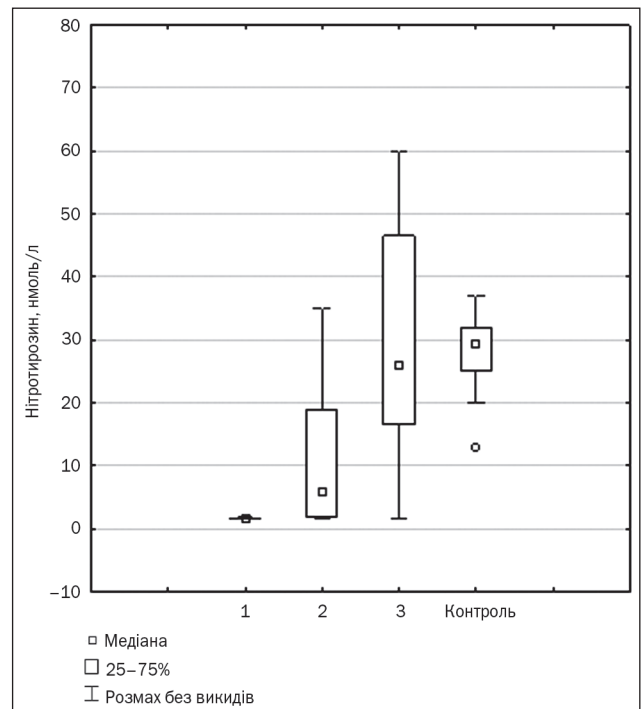


Рисунок 3. Рівень нітротирозину в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від рівня глікемічного контролю: 1 — група пацієнтів з ідеальним та оптимальним глікемічним контролем; 2 — група пацієнтів із субоптимальним глікемічним контролем; 3 — група пацієнтів із глікемічним контролем з високим ризиком для життя

перглікемії призводить, з одного боку, до порушення балансу між продукцією та детоксикацією активних форм кисню з подальшим виснаження антиоксидантної системи [25], а з іншого — до зниження біодоступності оксиду азоту, накопичення його активних форм, що призводить до гіперпродукції пероксинітриту та нітротирозину [26]. В свою чергу, зниження біодоступності оксиду азоту, який регулює кровотік в м'язах, призводить до пошкодження м'язової тканини за рахунок ішемії, формування хронічного неспецифічного запалення, порушення утилізації глюкози скелетними м'язами та посилення гіперглікемії [19]. Таким чином, формується замкнуте коло.

Висновки

1. У дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, відмічалось прогресивне підвищення активності креатинфосфокінази з 1-го року захворювання, що свідчить про раннє ураження м'язової тканини.

2. Однією з причин ураження скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет, виступають оксидативний і нітрозативний стреси, які посилювались при незадовільному глікемічному контролі.

3. Підвищення концентрації нітротирозину в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, може вказувати на формування діабетичної міопатії.

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

Список літератури

- Chiang, Jane L., David M. Maahs, Katharine C. Garvey, Korey K. Hood, Lori M. Laffel, Stuart A. Weinzierl, Joseph I. Wolfsdorf, and Desmond Schatz. *Type 1 diabetes in children and adolescents: a position statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. № 9. P. 2026–2044. doi: 10.2337/dci18-0023.
- Patterson C.C., Karuranga S., Salpea P., Saeedi P., Dahlquist G., Soltesz G., Ogle G.D. *Temporary removal: IDF Diabetes Atlas: Worldwide Estimates of Incidence, Prevalence and Mortality of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas*. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019. Vol. 157. P. 107842. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107842.
- Barrett E.J., Liu Z., Khamaisi M., King G.L., Klein R., Klein et al. *Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 102. № 12. P. 4343–4410. doi: 10.1210/jc.2017-01922.
- Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Литвяков Н.В., Перекуча Н.А., Носарева О.Л., Федорова Т.С., Новицкий В.В. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета 1 типа: роль ксантиноксидазы адипоцитов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017. Т. 16. № 4. С. 134–143. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-134–143.
- Martin C., Krogvold L., Farik S. et al. *An immunohistochemical study of nitrotyrosine expression in pancreatic islets of cases with increasing duration of type 1 diabetes and without diabetes*. *Histochem. Cell. Biol.* 2017. № 147. P. 605–623. doi: 10.1007/s00418-016-1533-5.
- Feng Y., Shan M.Q., Bo L., Zhang X.Y., Hu J. *Association of homocysteine with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis*. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8. № 8. P. 12529–38. PMID: 26550163; PMCID: PMC4612848.
- Coleman S.K., Rebalka I.A., D'Souza D.M., Hawke T.J. *Skeletal muscle as a therapeutic target for delaying type 1 diabetic complications*. *World journal of diabetes*. 2015. Vol. 6. № 17. P. 1323. doi: 10.4239/wjd.v6.i17.1323.
- Быков И.М., Ивченко Л.Г., Доменюк Д.А., Костюкова Н.Ю., Сторожук А.П., Илджев Д.М. Особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом первого типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017. Т. 24. № 4. С. 27–38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-svobodnoradikalnogo-okisleniya-i-antioksidantnoy-zaschity-u-detey-s-saharnym-diaetom-pervogo-tipa> (дата звернення: 19.11.2020).
- Супрун Э.В., Терещенко С.В. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании осложнений сахарного диабета и перспективы ее коррекции рецепторным антагонистом интерлейкина-1. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 2. С. 5–12. doi: 10.11603/2415-8798.2017.2.7612.
- Kusters Y.H., Barrett E.J. *Muscle microvasculature's structural and functional specializations facilitate muscle metabolism*. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2016. Vol. 310. № 6. P. E379–E387. doi: 10.1152/ajpendo.00443.2015.
- Krause M.P., Riddell M.C., Hawke T.J. *Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms*. *Pediatric Diabetes*. 2010. Vol. 12. № 4(pt. 1). P. 345–364. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x.
- Peters A.M., Snelling H.L.R., Glass D.M., Bird N.J. et al. *Estimation of Lean Body Mass in Children*. *Survey of Anesthesiology*. 2012. Vol. 56. № 1. P. 26–27. doi: 10.1097/01.SA.0000410700.55371.0f.
- Boer P. *Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans*. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1984. Vol. 247. № 4. P. F632–F636. doi: 10.1152/ajprenal.1984.247.4.F632.
- Janssen I., Heymsfield S.V., Ross R. *Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability*. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002. Vol. 50. № 5. P. 889–896. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.
- Pashkova O.E., Chudova N.I., Stoiak H.V. *Irizin as a marker of diabetic myopathy in children with diabetes type 1*. *Problems of endocrine pathology*. 2020. № 1(71). P. 49–57. doi: 10.21856/J-Pep.2020.1.07.
- Гунина Л.М., Дмитриев А.В. Формирование алгоритма диагностики синдромов микроповреждения мышц и отсроченной мышечной болезненности у спортсменов. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5. № 4(26). С. 414–425. doi: 10.26693/jmbs05.04.414.
- Perandini L.A., Chimin P., Lutkemeyer D.D.S., Câmara N.O.S. et al. *Chronic inflammation in skeletal muscle impairs satellite cells function during regeneration: can physical exercise restore the satellite cell niche*. *The FEBS Journal*. 2018. Vol. 285. № 11. P. 1973–1984. doi: 10.1111/febs.14417.
- Sun Z., Yan B., Yu W.Y., Yao X., Ma X., Sheng G., Ma Q. *Vitexin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity in rats via the suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis and the activation of FOXO3a*. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016. Vol. 12. № 3. P. 1879–1884. doi: 10.3892/etm.2016.3518.
- Veeranki S., Tyagi S.C. *Defective homocysteine metabolism: potential implications for skeletal muscle malfunction*. *Int. J. Mol. Sci.* 2013. № 14. P. 15074–15091. doi: 10.3390/ijms140715074.
- Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 2. P. 126–134. doi: 10.14341/7674.

21. Kurutas E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition journal*. 2015. Vol. 15. № 1. P. 71. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.

22. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*. 2015. № 97. P. 55–74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.

23. Zhang X., Li H., Jin H., Ebin Z., Brodsky S., Goligorsky M.S. et al. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2000. Vol. 279. № 4. P. F671–F678.

24. Азизова Г.И., Дадашова А.Р., Амирова М.Ф. Биомаркеры оксидативного стресса и состояние антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2. *Universum: медицина и фармакология*. 2014. № 6(7). С. 1–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomark->

[ery-oksidativnogo-stressa-i-sostoyanie-antioksidantnoy-sistemy-pri-saharnom-diabete-tipa-2](https://cyberleninka.ru/article/n/biomark-ery-oksidativnogo-stressa-i-sostoyanie-antioksidantnoy-sistemy-pri-saharnom-diabete-tipa-2) (дата звернення: 19.11.2020).

25. Sirdah M.M. Protective and therapeutic effectiveness of taurine in diabetes mellitus: A rationale for antioxidant supplementation. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2015. Vol. 9. № 1. P. 55–64. doi: 10.1016/j.dsx.2014.05.001.

26. Dong Y., Sun Q., Liu T., Wang H., Jiao K., Xu J., Wang W. et al. Nitrate stress participates in endothelial progenitor cell injury in hyperhomocysteinemia. *PloS one*. 2016. Vol. 11. № 7. doi: 10.1371/journal.pone.0158672.

Отримано/Received 26.11.2020

Рецензовано/Revised 04.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.12.2020 ■

Information about authors

O.Ye. Pashkova, MD, Professor at the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3935-5103>
N.I. Chudova, Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5641-1843>

O.Ye. Pashkova, N.I. Chudova

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Oxidative stress as a risk factor for diabetic myopathy in children

Abstract. Background. The purpose was to determine the pathogenetic role of oxidative stress in the development of diabetic myopathy in children with diabetes mellitus. **Materials and methods.** The study included 60 children with type 1 diabetes mellitus (DM1), aged 11 to 17 years. Group 1 included 20 patients with a duration of disease less than 1 year. Group 2 consisted of 20 patients with a duration of diabetes from 1 to 5 years. Group 3 was formed of 20 kids with the duration of diabetes over 5 years. The control group consisted of 20 apparently healthy children. All children underwent the skeletal muscle index determination, ultrasound examination of skeletal muscles, and determination of the level of creatine phosphokinase, homocysteine, and nitrotyrosine in the blood serum. **Results.** According to the conducted ultrasound diagnostics, the DM1 children were found to present a decrease in the mass of skeletal muscles due to a reduced muscle thickness in the dynamics of the disease. It was proved that hyperglycemia in children with DM1 resulted in the significant oxidative stress confirmed by an increase in the blood serum

content of homocysteine and nitrotyrosine, and damage to skeletal muscles, which was confirmed by high blood serum levels of creatine phosphokinase, started from 1 year of illness. Significant changes were found in group 3 of children, where high values of homocysteine and nitrotyrosine were determined in comparison with both the control and group 1 of the study ($p < 0.05$). An inverse correlation was found between the levels of homocysteine, nitrotyrosine, and the skeletal muscle index, respectively ($r = -0.39$ ($p < 0.05$); $r = -0.35$ ($p < 0.05$)), and the dependence of these indicators on the state of glycemic control. **Conclusions.** There is a progressively increased activity of creatine phosphokinase from 1 year of DM1, which indicated early damage to the muscle tissue in children with type 1 diabetes mellitus. One of the causes of skeletal muscle damage and the formation of diabetic myopathy in diabetic children is oxidative stress, which increased with poor glycemic control.

Keywords: children; diabetes mellitus; homocysteine; nitrotyrosine; myopathy

Пашкова Е.Е., Чудова Н.И.

Запорозький державний медичинський університет, г. Запоріжжя, Україна

Окислительный стресс как фактор риска развития диабетической миопатии у детей

Резюме. Цель: определение патогенетической роли окислительного стресса в развитии диабетической миопатии у детей, больных сахарным диабетом. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 60 детей, больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1), в возрасте от 11 до 17 лет. В 1-ю группу вошло 20 пациентов с длительностью заболевания до 1 года; во 2-ю группу — 20 пациентов с течением заболевания от 1 до 5 лет; в 3-ю группу было включено 20 пациентов с течением заболевания 5 лет и более. Группу контроля составили 20 условно здоровых детей. Всем детям проводилось измерение индекса скелетной мускулатуры, ультразвуковое исследование скелетных мышц и определение уровня креатинфосфокиназы, гомоцистеина и нитротирозина в сыворотке крови. **Результаты.** По данным проведенной ультразвуковой диагностики установлено, что у детей, больных СД1, в динамике заболевания происходило снижение массы скелетной мускулатуры за счет уменьшения толщины мышц. Доказано, что гипергликемия у детей, больных СД1, приводила к значительному окислительному стрессу, о чем свидетельствовало увеличение содержания гомоцистеина и нитротирозина в сыворотке крови, и пора-

жению скелетных мышц, которое подтверждалось высокими уровнями креатинфосфокиназы в сыворотке крови начиная с 1-го года заболевания. Существенные изменения были установлены в 3-й группе детей, у которых определялись высокие значения гомоцистеина и нитротирозина по сравнению как с контрольной, так и с 1-й группой исследования ($p < 0,05$). Установлена обратная корреляционная связь между уровнями гомоцистеина, нитротирозина и индексом скелетной мускулатуры (соответственно $r = -0,39$ ($p < 0,05$); $r = -0,35$ ($p < 0,05$)) и зависимость данных показателей от состояния гликемического контроля. **Выводы.** У детей, больных сахарным диабетом 1-го типа, отмечалось прогрессивное повышение активности креатинфосфокиназы с 1-го года заболевания, что свидетельствует о раннем поражении мышечной ткани. Одной из причин поражения скелетных мышц и формирования диабетической миопатии у детей, больных сахарным диабетом, выступает окислительный стресс, который усиливался при неудовлетворительном гликемическом контроле.

Ключевые слова: дети; сахарный диабет; гомоцистеин; нитротирозин; миопатия

Особливості імунного статусу дітей із різною тяжкістю atopічного дерматиту

Резюме. Актуальність. Атопічний дерматит (АД) — найбільш поширене atopічне захворювання серед дітей, що характеризується ураженнями шкіри із вираженим свербіжем. Розвиток АД пов'язують із генетичною схильністю, впливом епігенетичних факторів, що призводять до порушення епідермальної бар'єрної функції, імунодизрегуляцією та IgE-опосередкованою сенсibiliзацією до найбільш поширених алергенів. Особливе значення дослідники надають не лише поляризації Th2-імунної відповіді, але й особливостям роботи вродженої ланки імунітету. **Метою дослідження** було вивчити особливості імунного статусу у дітей із урахуванням тяжкості перебігу atopічного дерматиту. **Матеріали та методи.** Основну групу становили 85 дітей віком від 3 місяців до 3 років із верифікованим діагнозом АД, групу контролю — 20 дітей без проявів atopії в анамнезі. Для оцінки тяжкості шкірних проявів використовували шкалу SCORAD. Діти, які брали участь у дослідженні, були розподілені на групи за тяжкістю АД. Усім дітям проводився загальний клінічний аналіз крові. Вивчення імунного статусу у дітей основної групи включало в себе титрування лімфоцитарної популяції за CD-маркерами (C3, C4–2, CD3+, CD19–, CD4+, CD8–, CD4–, CD8+, CD3–, CD56+, CD19+, CD14, CD45), вимірювання рівнів IgA, IgM, IgG, IgE, дослідження системи комплементу (C3, C4–2), фагоцитарної активності нейтрофілів і проліферативної активності лімфоцитів проводилося методом проточної цитометрії у ТОВ «Сінево». Метод імуноферментного аналізу використовувався для виявлення рівнів інтерлейкіну (ІЛ)-13 (ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific, Австрія), дослідження проводилося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою офіційного програмного пакета Statistica 13.0. **Результати.** У дітей із тяжким перебігом АД та рівнями ІЛ-13, нижчими від рівнів контрольної групи та груп дітей із тяжким і середньотяжким перебігом, спостерігалася еозинофілія периферійної крові, приріст CD4+, CD8– із одночасним зниженням рівнів CD4–, CD8+, дисімуноглобулінемія та нижчі рівні C3 порівняно із іншими групами дослідження ($p < 0,05$). **Висновки.** Отримані результати дають змогу припустити, що у дітей тяжкий перебіг АД був пов'язаний зі змінами системи комплементу та низькими рівнями цитотоксичних клітин, транзиторною гіпогаммаглобулінемією, що, в свою чергу, потребує більш детального вивчення каскадів імунологічних реакцій у дітей з АД.

Ключові слова: діти; atopічний дерматит; імунітет

Вступ

Протягом багатьох років алергічні захворювання займали одне із лідируючих місць серед захворювань у всьому світі [1]. У структурі алергії особливе місце займає atopічний дерматит (АД), адже він є одним із найчастіших перших проявів atopії, що може трансформуватися в алергічний риніт та/або бронхіальну астму.

Атопічний дерматит — це хронічне рецидивуюче запальне захворювання, що характеризується ураженнями шкіри із вираженим свербіжем. Розвиток АД пов'язують із генетичною схильністю, впливом епігенетичних факторів, що призводять до порушення епідермальної бар'єрної функції, імунодизрегуляцією та IgE-опосередкованою сенсibiliзацією до найбільш поширених алергенів [2].

Імунна система — безперервно функціонуюча багатокomпонентна система, у якій підтримуються в динамічній рівновазі процеси роботи гуморальної та клітинної ланки. З функціонального погляду імунну систему людини можна розділити на адаптивну і вроджену. У той час як набутий імунітет постійно навчається шляхом взаємодії із різними антигенами, вроджений має здатність реагувати швидко без попереднього знайомства із антигенами. Механізми дисфункціональної імунорегуляції при АД розглядалися в численних клінічних та експериментальних дослідженнях [3]. Хоча доведено, що багато клінічних проявів АД є прямими наслідками поляризації Th2-імунної відповіді адаптивного імунітету, робота вродженої ланки у пацієнтів із АД також бере участь у формуванні симптомів [4]. Вроджені та адаптаційні імунні механізми не просто співіснують, а пов'язані один із одним у складній мережі імунобіологічних механізмів [5].

Зміни імунної відповіді при шкірних проявах алергії підтверджують роботи вітчизняних дослідників. Так, О.Є. Федорців та О.М. Мочульська виявили зниження абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3) і дисбаланс CD4+/CD8+ за рахунок росту CD4+ та зниження CD8+ у дітей 1–18 років, що корелювало із тяжкістю перебігу АД. Такі зміни підтверджує і робота Л.Ю. Левченко, в якій серед дітей 2–7 років з АД була виявлена тенденція до зниження рівнів експресії молекул CD3+ та CD8+ [6]. У роботі О.П. Пахольчук (2018) аналіз даних імунологічного дослідження пацієнтів засвідчив тенденцію до зменшення кількості моноцитів/макрофагів (CD14) та цитотоксичних лімфоцитів (CD3+, CD56+) у дітей із проявами харчової алергії на шкірі [7]. У роботах європейських авторів було встановлено, що відсотковий вміст CD3–CD56+ НК та CD16+ був значно зменшений порівняно з відсотком у групі контролю [8].

Доведено, що імунна відповідь у ранньому віці відрізняється від змін у дорослих пацієнтів із АД, тому визначення характеру імунологічних порушень у дітей перших років життя, хворих на АД, становить науковий інтерес.

Метою дослідження було вивчити особливості імунного статусу у дітей із урахуванням тяжкості перебігу atopічного дерматиту.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 85 дітей віком від 3 місяців до 3 років із верифікованим діагнозом АД, які проживають у м. Запоріжжя та Запорізькій області. Групу контролю становили 20 практично здорових дітей без проявів atopії в анамнезі.

Критеріями включення в основну групу дослідження були: письмова інформована згода батьків пацієнта на участь у дослідженні; вік 3 міс. — 3 роки; типові прояви з інтенсивним свербіжем шкіри, ксерозом. Критерії виключення: відмова батьків брати участь у дослідженні, низький комплаєнс із батьками, хронічні захворювання, гострий період інфекційних захворювань, онкогематологічні, психічні захворювання.

Для оцінки тяжкості шкірних проявів використовували шкалу SCORAD (severity scoring of atopіc

dermatitis — шкала atopічного дерматиту), що включала в себе оцінку площі уражень, об'єктивні симптоми: у бальному вираженні від 0 до 3 реєструвалася вираженість еритеми, набряку/папул, мокнуття/кірок, екскорацій, ліхеніфікацій, сухості, суб'єктивну оцінку свербіжу та порушення сну.

Було обстежено 85 дітей із АД: 62 % хлопчиків та 38 % дівчаток. Діти, які брали участь у дослідженні, були розподілені на групи за тяжкістю АД: I (n = 23) — діти із легким перебігом (SCORAD < 20), II (n = 28) — діти із середньотяжким перебігом (SCORAD 20–40), III (n = 34) — діти із тяжким перебігом (SCORAD 40–103).

Усім дітям проводився загальний клінічний аналіз крові. Вивчення імунного статусу у дітей основної групи включало в себе типування лімфоцитарної популяції за CD-маркерами (C3, C4–2, CD3+, CD19–, CD4+, CD8–, CD4–, CD8+, CD3–, CD56+, CD19+, CD14, CD45), вимірювання рівнів IgA, IgM, IgG, IgE, дослідження системи комплементу (C3, C4–2), фагоцитарної активності нейтрофілів і проліферативної активності лімфоцитів проводилося методом проточної цитометрії у ТОВ «Сінево» м. Запоріжжя (свідцтво про атестацію № ПТ-425/15 від 27.11.2015 р.). Метод імуноферментного аналізу використовувався для виявлення рівнів інтерлейкіну (ІЛ)-13 (ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific, Австрія), дослідження проводилося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Зразки крові відбирали натще у вакутайнери (EDTA) та негайно центрифугували (4 °C, 3000 оборотів протягом 30 хв). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою офіційного програмного пакета Statistica 13.0, групи порівнювалися за Н-критерієм Краскела — Уолліса, U-критерієм Манна — Уїтні, використовувалися методи кореляційного аналізу.

Дизайн роботи погоджено комісією з питань біоетики при ЗДМУ (протокол № 3 від 29.03.2018 р.) із висновком про відповідність до морально-етичних вимог з урахуванням основних положень GCH ICH та принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Бельмонтській доповіді, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, нездатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень.

Результати

Попереднє дослідження рівнів прозапального цитокіну ІЛ-13 виявило, що рівень ІЛ-13 залежав від тяжкості проявів АД. Концентрація прозапального цитокіну зростала із вираженістю проявів АД. Найвищі рівні ІЛ-13 були виявлені в сироватці крові пацієнтів із тяжким перебігом АД — 74,36 [29,84; 148,28]. Однак окремо звертала на себе увагу група дітей із тяжкими проявами, які мали рівень експресії ІЛ-13 1,24 [0,42;

20,02] pg/mL у періоді загострення, що був нижчий від показників групи контролю (4,77 [1,58; 15,87] pg/mL). Таким чином, група III була розподілена на 2 підгрупи (IIIa, IIIb) за рівнем сироваткового ІЛ-13 (табл. 1) [9].

У значній частині дітей основної групи із середньотяжким та тяжким перебігом АД мала місце активізація умовно-патогенної мікрофлори шкіри (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *Candida albicans*, *Candida nonalbicans*, *Hormodendrum compactum*, *Aspergillus nidulans*), яка призвела до тривалої персистенції шкірного запалення та ускладнення перебігу захворювання [10, 11].

Враховуючи наявність неоднорідності клінічних проявів та отримані рівні прозапального цитокіну, ми продовжили діагностичний пошук та вивчили особливості імунного статусу у дітей раннього віку із середньотяжким та тяжким перебігом АД.

Аналіз гематологічних даних не виявив відхилень рівнів загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів і нейтрофілів, які наближались до референтних значень дітей. Оцінка кількості еозинофілів у периферійній крові виявила еозинофілію у 60 % дітей із легким та середньотяжким перебігом (Ме у групах I, II — 5,62 [3,64; 7,81]) та у 56 % дітей із тяжким перебігом відповідно (Ме у групах IIIa, IIIb — 6,18 [3,13; 9,42]). Наявність еозинофілії є класичною ознакою алергічного запалення, хоча і не є основним діагностичним критерієм АД [12].

При вивченні фагоцитарної ланки імунної відповіді не було виявлено грубих порушень у дітей із середньотяжким та тяжким перебігом АД із високими рівнями ІЛ-13 (табл. 2).

Як видно з наведених даних, компонент комплексу С3 був вірогідно нижчий у дітей IIIb групи порівняно з групами дітей із високими рівнями прозапального цитокіну, що може свідчити про можливу участь класичного шляху активації комплементарних механізмів та їх роль у запаленні при тяжких формах АД у дітей. Показники комплексу С4–2 у всіх групах знаходились в межах референтних значень (табл. 3).

Крім того, було виявлено, що діти IIIb групи мали рівні функціональної активності середніх циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), нижчі за референтні значення (медіана та міжквартильний розмах становили 62,0 [51,0; 66,0] при референтних значеннях 60,0–90,0) та вірогідно нижчі за рівні ЦІК у групах II та IIIa ($p < 0,05$ згідно з Н-критерієм Краскела — Уолліса) (табл. 4, рис. 1).

У табл. 5 наведені результати визначення відносної та абсолютної кількості субпопуляцій лімфоцитів у дітей із АД. У всіх пацієнтів з АД рівні відносної кількості лімфоцитів (CD3+, CD19–) відповідали референтним значенням, однак групі дітей із тяжким перебігом АД та низькими рівнями ІЛ-13 був притаманний приріст CD4+, CD8– із одночасним зниженням рівнів CD4–, CD8+. Внаслідок дисбалансу показники імунорегуляторного індексу (CD4+, CD8–/CD4–, CD8+) були вірогідно вищі у дітей IIIb групи порівняно із групою IIIa.

Спостерігалась вірогідна різниця рівнів CD3+, CD56+ у групах дослідження, найменші показники були у групі дітей із низькими рівнями прозапального цитокіну ІЛ-13 ($p < 0,05$ згідно з Н-критерієм Краскела — Уолліса) (рис. 2). Вірогідної різниці

Таблиця 1. Рівні цитокінів ІЛ-13 у групах дослідження, Ме [Q25; Q75]

Показник	Група				
	Група контролю (n = 20)	I (n = 23)	II (n = 28)	IIIa (n = 19)	IIIb (n = 15)
ІЛ-13, pg/mL	4,77 [1,58; 15,87]	8,58* [5,29; 12,66]	20,60* [13,88; 26,56]	74,36* [29,84; 148,28]	1,24 [0,42; 20,02]

Примітка: * — вірогідність ($p < 0,001$) за Н-критерієм Краскела — Уолліса.

Таблиця 2. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів (НСТ-тесту) у досліджуваних дітей з АД

Показник імунограми	Група дослідження, Ме [Q25; Q75]			Референтні значення, оптичні одиниці
	II (n = 11)	IIIa (n = 12)	IIIb (n = 14)	
Спонтанна	115,0 [108,0; 118,0]	114,5 [112,5; 118,5]	109,0 [107,0; 117,0]	80,0–125,0
Індукована	219,0 [206,0; 237,0]	258,0 [249,0; 283,0]	251,0 [223,0; 262,0]	150,0–380,0
Фагоцитарний індекс	2,0 [1,9; 2,2]	2,2 [2,2; 2,5]	2,3 [2,0; 2,7]	1,5–3,0
Реакція бласттрансформації лімфоцитів	1,58 [1,50; 1,90]	1,38 [1,34; 1,49]	1,57 [1,43; 1,74]	1,2–1,68

Таблиця 3. Показники системи комплементу у досліджуваних дітей з АД

Показник імунограми	Група дослідження, Ме [Q25; Q75]			Референтні значення, оптичні одиниці
	II (n = 11)	IIIa (n = 12)	IIIb (n = 14)	
С3	1,07* [1,04; 1,50]	1,17* [0,99; 1,30]	0,93* [0,80; 1,00]	0,9–1,8
С4–2	0,18 [0,12; 0,21]	0,19 [0,18; 0,25]	0,17 [0,16; 0,20]	0,1–0,4

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) згідно з Н-критерієм Краскела — Уолліса.

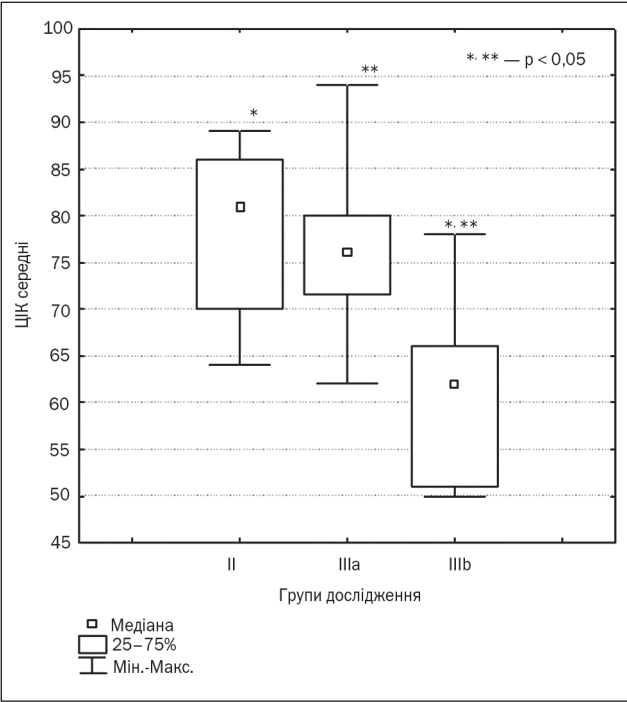


Рисунок 1. Порівняльна характеристика рівнів середніх ЦІК у дітей з АД

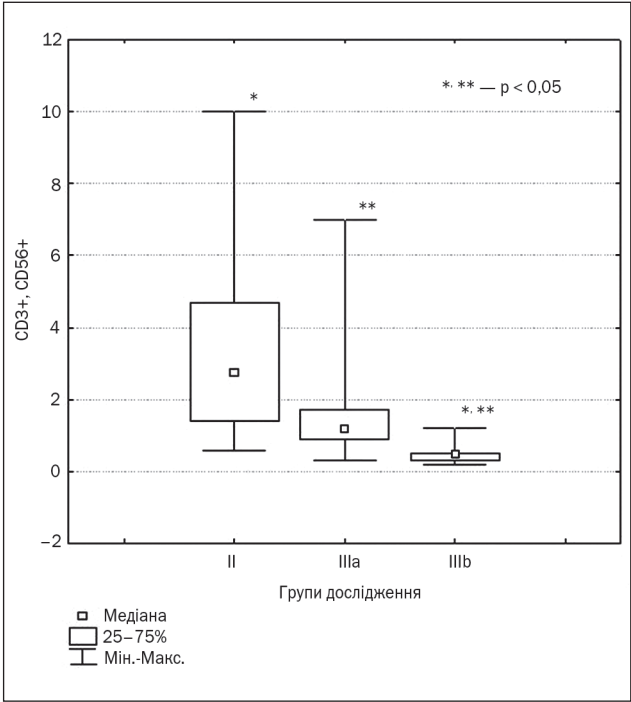


Рисунок 2. Порівняльна характеристика рівнів CD3+, CD56+ у дітей з АД

Таблиця 4. Показники рівнів ЦІК у досліджуваних дітей з АД

Показник імунограми	Група дослідження, Ме [Q25; Q75]			Референтні значення, оптичні одиниці
	II (n = 11)	IIIa (n = 12)	IIIb (n = 14)	
ЦІК, великі	6,0 [4,0; 9,0]	7,0 [5,0; 9,0]	4,0 [3,0; 5,0]	До 20,0
ЦІК, середні	81,0* [70,0; 86,0]	76,0* [71,5; 80,0]	62,0* [51,0; 66,0]	60,0–90,0
ЦІК, дрібні	169,0 [168,0; 174,0]	171,0 [160,0; 172,0]	152,0 [150,0; 158,0]	130,0–160,0

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) згідно з Н-критерієм Краскела — Уолліса.

Таблиця 5. Показники відносної та абсолютної кількості субпопуляцій лімфоцитів у досліджуваних дітей з АД

Субпопуляції лімфоцитів	Група дослідження, Ме [Q25; Q75]			Референтні значення, %
	II (n = 11)	IIIa (n = 12)	IIIb (n = 14)	
CD3+, CD 19–	68,9 [62,4; 72,3]	62,8 [60,1; 69,5]	66,6 [64,3; 71,8]	47–77
CD4+, CD8–	37,8 [31,0; 43,0]	39,6 [36,3; 43,0]	40,9 [38,9; 46,7]	29–58
CD4–, CD8+	21,15 [17,6; 29,1]	21,6 [20,0; 25,0]	17,7 [16,4; 20,3]	11–35
CD4+, CD8–/CD4–, CD8+	1,75 [1,5; 2,0]	1,70* [1,56; 1,92]	2,37* [1,8; 2,8]	0,95–2,25
CD3+, CD56+	2,75** [1,4; 4,7]	1,2** [0,9; 1,7]	0,5** [0,3; 0,5]	3–8
CD3–, CD56+	6,25 [4,7; 19,8]	12,0 [11,1; 13,8]	7,1 [4,5; 14,6]	2–17
CD3–, CD19+	21,4 [14,2; 24,6]	20,8 [15,8; 22,7]	20,1 [15,0; 23,8]	13–41
CD14	7,7 [6,6; 8,1]	8,5 [7,4; 10,55]	6,9 [5,6; 11,2]	6–13
Загальний лейкоцитарний антиген, CD45	99,6 [99,3; 99,7]	99,25 [98,9; 99,55]	99,3 [98,8; 99,5]	95–100

Примітки: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) згідно з U-критерієм Манна — Уїтні; ** — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) згідно з Н-критерієм Краскела — Уолліса.

між рівнями натуральних кілерів виявлено не було ($p = 0,09$, тест Краскела — Уолліса).

Вивчення гуморальної ланки імунітету виявило, що рівні сироваткових антитіл різних класів у 100 % дітей II та IIIa груп знаходилися у межах референтних значень (табл. 6). Рівні IgA також не виходили за межі діагностичної дискримінантної області (0,20–1,0 г/л), однак були вірогідно нижчі у групах дітей із тяжким перебігом АД ($p < 0,05$ згідно з Н-критерієм Краскела — Уолліса), що може вказувати на ступінь ураження бар'єрів шкіри та слизових оболонок (рис. 3).

У групі IIIb 11 пацієнтів мали знижену сумарну кількість IgA, IgM, IgG (Ме 5,57 [3,83; 5,75]) (середня кількість IgA — 0,5 [0,5; 0,5] г/л; IgM — 0,67 [0,41; 0,71] г/л та IgG — 4,4 [3,0; 4,56] г/л відповідно). Ці зміни можуть свідчити про дисімуноглобулінемію, яка притаманна тяжкому перебігу АД. Була виявлена вірогідна різниця рівнів сумарних імуноглобулінів у пацієнтів IIIa та IIIb груп. Рівні загального IgE були вірогідно вищі у дітей IIIa групи порівняно із референтними значеннями та показниками у дітей інших груп дослідження (табл. 6).

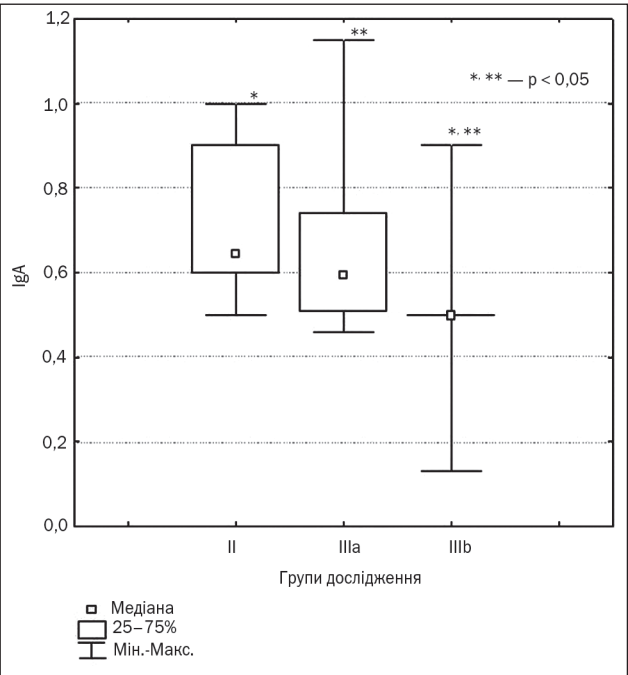


Рисунок 3. Порівняльна характеристика рівнів IgA у дітей з АД

Обговорення

Тривала персистенція запалення є предиктором тяжких загострень, ускладненого перебігу та хронізації захворювання [13]. Більш детальне вивчення імунного статусу дітей з АД допомагає чіткіше дослідити механізми розвитку захворювання та ефективно впливати на активність запалення.

Результати нашої роботи показали зміни в системі комплементу у дітей із тяжким перебігом АД. Ці зміни не є патогномонічними для АД, описуються іншими дослідниками і можуть свідчити про порушення вроджених та адаптивних імунних реакцій [14, 17]. Систематичний огляд літератури показав, що система комплементу є ключовою у захисті від патогенів. Виявлено, що діти саме із тяжким перебігом АД мали знижений рівень комплементу C3. При цьому численні дослідження вказують на те, що кератиноцити є потенційним джерелом C3, адже вони здатні продукувати деякі білки комплементу, включаючи компоненти комплементу C3, C4, синтез яких може регулюватися IL1- α , інтерфероном γ та фактором некрозу пухлини α [15]. Отже, знижений рівень C3 у дітей нашого дослідження може бути пов'язаний саме зі змінами шкірного бар'єра та функціональної здатності кератиноцитів.

Окрім цього, система комплементу відіграє важливу роль у модулюванні локального та системного запалення [16]. Синтез місцевого комплементу може здійснюватися як імунними дендритними клітинами, макрофагами, так і неімунними [17]. Під час протеолітичного каскаду фрагменти C3a та C5a, що утворюються, активують імунні клітини, які можуть сприяти усуненню патогенів або спричинити пошкодження тканин [16]. Таким чином, каскади імунологічних реакцій у дітей з АД потребують більш детального вивчення для розуміння етапності виникнення симптомів та попередження розвитку ускладнених форм АД.

Наше дослідження показало наявність порушення імунологічного бар'єра слизових оболонок, а саме дефіцит IgA у дітей з тяжким перебігом АД. Збочене функціонування бар'єрів слизових оболонок, шкіри, дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту може сприяти постійному антигенному навантаженню, чим і можна пояснити тяжкий перебіг АД, пов'язаний із сенситизацією до певного алергену, у дітей нашого дослідження. Цей факт корелює із даними низки авторів

Таблиця 6. Показники гуморального імунітету у дітей з АД різного ступеня тяжкості

Клас Ig, г/л	Група дослідження, Ме [Q25; Q75]			Референтні значення, г/л
	II (n = 11)	IIIa (n = 12)	IIIb (n = 13)	
IgA	0,62 [0,50; 0,90]	0,56 [0,51; 0,74]	0,5 [0,5; 0,5]	0,20–1,0
IgM	0,93 [0,74; 1,18]	0,84 [0,73; 1,12]	0,67 [0,41; 0,71]	0,19–1,46
IgG	6,88 [6,31; 11,69]	7,28 [5,36; 7,85]	4,4 [3,0; 4,56]	2,32–14,11
Сумарні IgA, IgM, IgG	8,02 [7,69; 13,81]	8,68* [7,27; 9,63]	5,57* [3,83; 5,75]	> 6,0
IgE	16,10 [5,91; 40,60]	202,6 [32,4; 1188,0]	51,3 [8,97; 113,5]	До 60,0

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) згідно з U-критерієм Манна — Уїтні.

про зв'язок алергічного фенотипу та селективного дефіциту IgA у дітей [18].

Виявлено, що у дітей із тяжким перебігом АД та низьким рівнем IL-13 реєструвалася транзиторна гіпогаммаглобулінемія, що підтверджено іншими дослідженнями інших авторів [19, 20]. Саме така викривлена імунна відповідь може погіршити толерантність до антигенів навколишнього середовища та призвести до посилення схильності до розвитку алергічних захворювань або погіршення перебігу захворювання.

Висновки

Атопічний дерматит — це хронічне генетично детерміноване запальне захворювання шкіри, що має вікові особливості та рецидивуючий перебіг протягом життя. Динаміка імунних змін відповідала тяжкості АД у дітей. У дітей із тяжким перебігом АД та рівнями IL-13, нижчими від рівнів контрольної групи та груп дітей із тяжким та середньотяжким перебігом, спостерігалася еозинофілія периферійної крові, приріст CD4+, CD8— із одночасним зниженням рівнів CD4+, CD8+, дисімуноглобулінемія та нижчі рівні C3 порівняно із іншими групами дослідження. Отримані результати дають змогу припустити, що у дітей тяжкий перебіг АД був пов'язаний зі змінами системи комплементу та низькими рівнями цитотоксичних клітин, транзиторною гіпогаммаглобулінемією, що, в свою чергу, потребує більш детального вивчення каскадів імунологічних реакцій у дітей з АД.

Конфлікт інтересів. Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

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

Список літератури

1. Mariona Pinart, Richard Albang, Dieter Maier et al. Systematic Review on the Definition of Allergic Diseases in Children: The MeDALL Study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2015. 168. 110-121. DOI: 10.1159/000442414.
2. Luci C., Gaudy-Marqueste C., Rouzaire P. et al. Peripheral natural killer cells exhibit qualitative and quantitative changes in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology.* 166(4). 789-796. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10814.x.
3. Kunal Malik, Kerry D. Heitmiller, Tali Czarnowicki. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatologic Clinics.* 35(3). P. 317-326. DOI: 10.1016/j.det.2017.02.006.
4. Eric B. Brandt, Umasundari Sivaprasad. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2011 Aug 10. 2(3). 110. doi: 10.4172/2155-9899.1000110.
5. Wollenberg A., Räder H.-C., Schaubert J. Innate Immunity in Atopic Dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2010. 41(3). 272-281. doi: 10.1007/s12016-010-8227-x.

6. Fedorciv O.E., Mochulska O.M. New approaches to the diagnosis of atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pidiatrii.* 2017. 62(3). 99-104.
7. Pakholchuk O.P. Otsinka roli disfunktsiyi mukozalnogo bar'єru u formuvannn harchovoyi giperchutlivosti u ditey. *Astma ta alergia.* 2018. 1. 1-5.
8. Ali Yalcindag, Rui He, Dhafer Laouini et al. The complement component C3 plays a critical role in both TH1 and TH2 responses to antigen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. 117(6). 1455-1461.
9. Nedelska D.O., Vakula O.P. Pakholchuk Rol' umovno-patogen-nikh gribkovikh shtamiv u perebigu atopichnogo dermatitu u ditey. *Vistnik problem biologiyi i mediczini.* 2020. 3(157). 287-293. doi: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-287-293.
10. Nedelska S.M., Vakula D.O., Pakholchuk O.P. Cytokines profile (IL-4, IL-13) of children with severe forms of atopic dermatitis versus other grades of severity. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine.* 2019. 3(2). 29-33. doi: 10.29256/v.03.02.2019.esbcm06.
11. Stephanie M. Rangel, Amy S. Paller Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. *Clin. Dermatol.* 2018. 36(5). 641-647. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.005.
12. Ma W., Bryce P.J., Humbles A.A., Laouini D., Yalcindag A., Alenius H. et al. CCR3 is essential for skin eosinophilia and airway hyper-responsiveness in a murine model of allergic skin inflammation. *J. Clin. Invest.* 2002. 109. 621-8.
13. Carla Mastrorilli, Carlo Caffarelli, Karin Hoffmann-Sommergruber. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017. 28(8). 831-840. doi: 10.1111/pai.12831.
14. Purwar R., Bäumer W., Niebuhr M., Tschernig T., Kietzmann M., Werfel T. A protective role of complement component 3 in T cell-mediated skin inflammation. *Experimental Dermatology.* 2011. 20(9). 709-714. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01295.x.
15. Jenny Giang, Marc A.J. Seelen, Martijn B.A. van Doorn et al. Complement Activation in Inflammatory Skin Diseases. *Front. Immunol.* 2018. 9. 639. doi: 10.3389/fimmu.2018.00639.
16. Maciej M. Markiewski, John D. Lambris. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am. J. Pathol.* 2007 Sep. 171(3). 715-27. doi: 10.2353/ajpath.2007.070166.
17. Chiara Giacomassi, Norzawani Buang, Guang Sheng Ling et al. Complement C3 Exacerbates Imiquimod-Induced Skin Inflammation and Psoriasisiform Dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2017 Mar. 137(3). 760-763. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.011.
18. Aghamohammadi A., Cheraghi T., Gharagozlou M. et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J. Clin. Immunol.* 2009. 29. 130-6.
19. Keles S., Artac H., Kara R. et al. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: similarities and differences. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. 21. 843-51.
20. Özcan C., Metin A., Ercoglu M., Kocabas C.N. Allergic diseases in children with primary immunodeficiencies. *Turk. J. Pediatr.* 2014. 56. 41-7.

Отримано/Received 23.11.2020

Рецензовано/Revised 09.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.12.2020 ■

Information about authors

S.M. Nedelska, MD, PhD, Professor, Head of Department of faculty pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-2277-3875>
D.O. Vakula, Department of faculty pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

S.M. Nedelska, D.O. Vakula

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Features of immune response in children with varying severity of atopic dermatitis

Abstract. Background. Atopic dermatitis (AD) is the most common allergic disease among children of young age. Severe forms of AD with skin bacterial and fungal overgrowth may be associated with features of the immune response in different age groups. Plenty of studies demonstrated not only polarization of the Th2 immune response in AD patients, but also the Th1 immune dysregulation. **The purpose of this study** was to investigate the features of the immune response in children with varying severity of atopic dermatitis. **Materials and methods.** The study included 85 children aged 3 months to 3 years with a verified diagnosis of AD, living in the Zaporozhzhia region. Twenty healthy children without atopy formed a control group. The patients were divided into groups depending on the severity of AD based on the SCORAD scale. The serum levels C3, C4–2, CD3+, CD19–, CD4+, CD8–, CD4–, CD8+, CD3–, CD56+, CD19+, CD14, CD45, IgA, IgM, IgG, C3, C4–2, phagocytic activity of neutrophils, and proliferative activity of lymphocytes were measured by flow cyto-

metry (Synevo). ELISA method was used to detect serum levels of IL-13 (ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific, Austria). Statistical processing of the results was performed using the official software package Statistica 13.0. **Results.** The study revealed eosinophilia in 60 % of the children with a mild and moderate course of AD (Me 5.62 [3.64; 7.81]) and in 56 % of the children with a severe course (Me 6.18 [3.13; 9.42]). The children with a severe course of AD and low levels of IL-13, C3 had transient hypogammaglobulinemia and significantly lower levels of the C3 complement, increased levels of CD4+, CD8– with simultaneously decreased levels of CD4–, CD8+ compared with groups of the children with high levels of IL-13 ($p < 0.05$). **Conclusion.** The results suggest that severe forms of AD in children of the young age were associated with changes in the complement system and low levels of cytotoxic cells, transient hypogammaglobulinemia. It requires deeper research of the cascades of the immune response in children with AD.

Keywords: children; atopic dermatitis; immunity

Недельская С.Н., Вакула Д.А.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Особенности иммунного статуса детей с разной тяжестью atopического дерматита

Резюме. Актуальность. Атопический дерматит (АД) — наиболее распространенное atopическое заболевание среди детей, характеризующееся поражением кожи с выраженным зудом. Развитие АД связывают с генетической предрасположенностью, влиянием эпигенетических факторов, которые приводят к нарушению эпидермальной барьерной функции, иммунодисрегуляцией и IgE-опосредованной сенсибилизацией к наиболее распространенным аллергенам. Особое значение исследователи придают не только поляризации Th2-иммунного ответа, но и особенностям работы врожденного звена иммунитета. **Целью исследования** было изучить особенности иммунного статуса у детей с учетом тяжести течения atopического дерматита. **Материалы и методы.** Основную группу составили 85 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет с верифицированным диагнозом АД, группу контроля — 20 детей без проявлений atopии в анамнезе. Для оценки тяжести кожных проявлений использовали шкалу SCORAD. Дети, которые принимали участие в исследовании, были разделены на группы по тяжести АД. Всем детям проводился общий клинический анализ крови. Изучение иммунного статуса у детей основной группы включало типирование лимфоцитарной популяции по CD-маркерам (C3, C4–2, CD3+, CD19–, CD4+, CD8–, CD4–, CD8+, CD3–, CD56+, CD19+, CD14, CD45), измерение уровней IgA, IgM,

IgG, IgE, исследование системы комплемента (C3, C4–2), фагоцитарной активности нейтрофилов и пролиферативной активности лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии в ООО «Синэво». Метод иммуноферментного анализа использовался для выявления уровней интерлейкина (ИЛ)-13 (ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific, Австрия), исследование проводилось на базе Учебного медико-лабораторного центра Запорожского государственного медицинского университета. Статистическую обработку результатов проводили с помощью официального программного пакета Statistica 13.0. **Результаты.** У детей с тяжелым течением АД и уровнями ИЛ-13 ниже уровней контрольной группы и групп детей с тяжелым и среднетяжелым течением наблюдалась эозинофилия периферической крови, прирост CD4+, CD8– с одновременным снижением уровней CD4–, CD8+, дисиммуноглобулинемия и низкие уровни C3 по сравнению с другими группами исследования ($p < 0,05$). **Выводы.** Полученные результаты позволяют предположить, что у детей тяжелое течение АД было связано с изменениями системы комплемента и низкими уровнями цитотоксических клеток, транзиторной гипогаммаглобулинемией, что, в свою очередь, требует более детального изучения каскадов иммунологических реакций у детей с АД.

Ключевые слова: дети; atopический дерматит; иммунитет

Інтенсивність мезентеріального кровотоку і ступінь зрілості кишечника в новонароджених групи ризику розвитку некротизуючого ентероколіту

Резюме. Актуальність. Останніми роками поширюється використання ультразвукового дослідження черевної порожнини для діагностики некротизуючого ентероколіту (НЕК) у новонароджених. На початкових стадіях захворювання товщина стінки кишки, ехогенність і перфузія збільшуються внаслідок запалення кишечника та набряку слизової оболонки. При прогресуванні НЕК потоншення стінки кишечника, відсутність перфузії та перистальтики преважують і попереджають про можливість перфорації кишечника. Це є доказом діагностичної переваги УЗД щодо оцінки прогресування НЕК. У статті наведено результати власного досвіду використання УЗД черевної порожнини для діагностики НЕК у передчасно народжених дітей. **Мета:** оцінити ступінь зрілості кишечника і зв'язок між доплерівськими індексами кишкової перфузії та судинним опором у басейні верхньої брижової артерії в недоношених новонароджених на 1-шу — 5-ту добу життя з ризиком розвитку НЕК. **Матеріали та методи.** У статті проведено обстеження випадково обраних 34 передчасно народжених дітей з малою та дуже малою масою тіла та з терміном гестації 28—36 тижнів від матерів з обтяженим перебігом вагітності. Були оцінені максимальна систолічна швидкість, кінцева діастолічна швидкість і середня швидкість кровотоку при ≥ 5 послідовних циклах серцевих скорочень. На підставі цих показників був розрахований пульсовий індекс. **Результати.** Після проведеного дослідження на 1-шу — 5-ту добу життя ретроспективно новонароджені були розподілені за групами залежно від клінічних діагнозів наприкінці раннього неонатального періоду. Новонароджені групи ризику, що народилися в асфіксії тяжкого ступеня, з високими показниками судинного опору у верхній брижовій артерії на 1-шу — 5-ту добу життя, а також при товщині стінки кишки менше ніж 1,6 мм мають підвищений ризик розвитку НЕК. **Висновки.** Виявлені високі показники судинного опору у верхній брижовій артерії на 1-шу — 5-ту добу життя в передчасно народжених дітей із дуже малою масою тіла та високим ризиком розвитку НЕК допоможуть приймати правильні клінічні рішення щодо тактики ведення й лікування, зокрема про початок ентерального харчування і розширення його обсягу.

Ключові слова: передчасно народжені діти; некротизуючий ентероколіт; ультразвукове дослідження; рання діагностика

Вступ

Останніми роками поширюється використання ультразвукового дослідження (УЗД) черевної порожнини для діагностики некротизуючого ентероколіту в новонароджених. За даними літератури, хронологія використання ультразвукових ознак некротизуючого ентероколіту (НЕК) розпочалася наприкінці минулого століття, коли визначали пневматоз і портальний

венозний газ, далі оцінювали стан стінки кишечника, перфузії кишечника, наявності рідини в черевній порожнині [1–4].

На сьогодні ультразвукові апарати вже дозволяють на ранніх стадіях захворювання діагностувати пневматоз стінки кишки і газ у ворітній вені (у вигляді бульбашок, присутніх у венозній системі). В подальшому при УЗД черевної порожнини діагностували зміни стінки

кишки у дітей з підозрою на НЕК, якщо дані рентгенограми були неспецифічними, а також УЗД використовували для спостереження за новонародженими з клінічним НЕК для моніторингу прогресування захворювання та своєчасного виявлення хірургічної стадії [1–5, 6].

Діагностичні можливості УЗД при НЕК можна розділити на чотири категорії:

- УЗД-ознаки, орієнтовані на діагностику певної стадії НЕК (наприклад, стадії Bell $\geq$ II), ознаки некрозу кишечника (наприклад, зміни ехоструктури стінки кишечника, аваскулярні зони) та перфорації (наприклад, накопичення вільної рідини, вільний газ).

- Особливості, пов'язані з прогресуванням НЕК — порталний венозний газ і неможливість відрізнити стінку кишечника від внутрішньокишкового вмісту або очеревини.

- Ранні УЗД-ознаки, що вказують на розвиток НЕК — анехогенна вільна рідина, гіперперфузія, відсутність або помітно зменшена перистальтика, кишкова дилатація, збільшена ехогенність стінки кишечника та потовщення стінки кишечника.

- Диференційно-діагностичні УЗД-ознаки — орієнтація верхньої брижової артерії щодо верхньої брижової вени (інформація про можливість мальотації з подальшим заворотом кишок, коли артерії та вени будуть перекручені) [2–5, 6].

У роботі Janssen Lok M. та співавт. (2018) була проаналізована діагностична значущість окремих УЗД-ознак:

- щодо точності діагностики НЕК (ступінь НЕК $\geq$ II порівняно з I ступенем);

- невеликого консервативного лікування (необхідність операції і/або смерть) порівняно з успішним лікуванням (консервативне лікування і одужання);

- необхідності хірургічного втручання (перитонеальний дренаж або лапаротомія) проти консервативного лікування;

- випадків смерті порівняно з частотою виживання [2].

Автори огляду зробили висновок, що УЗД як ізолюваний діагностичний метод не може виключити НЕК. Але УЗД-ознаки, що вказують на некроз кишечника (наприклад, потоншення стінки кишечника й аваскулярні кишкові петлі) і перфорацію (наприклад, ехогенна рідина, локальне накопичення рідини, вільний газ), мають високу специфічність щодо діагностики «явного» НЕК і можуть допомогти виявити дітей з високим ризиком поганих наслідків (невдалим консервативним лікуванням і необхідністю хірургічного втручання) [2].

Вважається, що УЗ-картина стінки кишечника є континуумом змін, які відображають посилення тяжкості НЕК [1, 7]. На початкових стадіях захворювання товщина стінки кишки, ехогенність і перфузія збільшуються внаслідок запалення кишечника та набряку слизової оболонки. При прогресуванні НЕК потоншення стінки кишечника, відсутність перфузії та перистальтики преважують і попереджають про можливість перфорації кишечника. Динамічні зміни товщини стінки кишечника не можуть бути адекватно оцінені за допо-

могою рентгенографії. Це є доказом діагностичної переваги УЗД щодо оцінки прогресування НЕК [1, 6, 7]. У статті подано деякі результати власного досвіду використання УЗД черевної порожнини для діагностики НЕК у передчасно народжених дітей.

Мета. Оцінити ступінь зрілості кишечника і зв'язок між доплерівськими індексами кишкової перфузії і судинним опором у басейні верхньої брижової артерії (ВБА) в недоношених новонароджених на 1–5-й день життя з ризиком розвитку НЕК.

Матеріали та методи

У дослідженні було проведено обстеження випадково обраних 34 передчасно народжених дітей з малою та дуже малою масою тіла і терміном гестації 28–36 тижнів від матерів з обтяженим перебігом вагітності.

Ультразвукове дослідження кишечника з доплерографією мезентеріальних судин у новонароджених групи ризику розвитку НЕК проводилося на апараті Sonos 100 (Hewlett Packard, Palo Alto, США) із використанням доплерівських датчиків 7,5–8 МГц і 5 МГц. На час першого УЗД у новонароджених були стабільні показники гемодинаміки і дихальної функції: середній артеріальний кров'яний тиск $\geq$ 30 мм рт.ст., сатурація кисню в межах 88–95 %, рН крові $>$ 7,25.

Критеріями виключення з дослідження були народжені аномалії і сепсис, підтверджений гемокультурою. Оцінювалися: максимальна систолічна швидкість (МСШ), кінцева діастолічна швидкість (КДШ) і середня швидкість кровотоку (СШК) при $\geq$ 5 послідовних циклах серцевих скорочень. На підставі цих показників був розрахований пульсовий індекс (ПІ) за формулою: $PI = (MSH - KDS) / SSK$.

Отримані результати оброблялися статистично. Результати досліджень оброблялися на ПЕВМ, IBM PC Microsoft Excel та Statistica, v. 6. Були оцінені такі показники: середнє арифметичне значення (M), квадратичне відхилення (σ), помилка середньої арифметичної величини, або середня квадратична помилка (m), показник істотних розбіжностей (t). На підставі значення t і числа спостережень за допомогою таблиці Стюдента визначали вірогідність відмінностей (P). Відмінності вважалися вірогідними, починаючи зі значення $p < 0,05$, тобто коли правильність висновку про наявність відмінностей серед величин могла бути підтверджена в більше ніж 95 % випадків.

Результати та обговорення

Після проведеного дослідження на 1-шу — 5-ту добу життя ретроспективно новонароджені були розподілені за групами залежно від клінічних діагнозів наприкінці раннього неонатального періоду. Результати подано в табл. 1.

Некротизуючий ентероколіт діагностовано у стадіях від порушення толерантності щодо ентєрального харчування (ЕХ) до прогресуючого НЕК протягом перших 5 діб життя в 18 новонароджених, причому 11 з них мали рентгенологічне чи хірургічне підтвердження діагнозу НЕК, в 7 — як порушення толерантності до ентєрального харчування.

Діти з НЕК порівняно з групою порушення толерантності до ентерального харчування були чоловічої статі (20 проти 56 %; $p > 0,05$), мали дуже малу масу при народженні (860 ± 40 г проти 1300 ± 150 г; $p = 0,01$) і менший гестаційний вік (ГВ) (28–31 тиждень проти 32–34 тижні; $p = 0,05$). Крім того, в них відзначалися порушення кровотоку в судинах пуповини при доплерівському дослідженні у 50 та 17 % відповідно ($p > 0,05$).

Передчасно народжені діти з порушенням толерантності до ЕХ порівняно з новонародженими без НЕК повного обсягу ЕХ досягали на 15,5 дня проти 6 дня ($p = 0,007$), у них відзначалися шлунково-кишкові розлади (погане збільшення маси тіла, застій у шлунку, іноді з домішками жовчі, здуття живота). При появі клініко-лабораторних ознак НЕК на тлі порушення толерантності до ЕХ діти ентерально не годувалися.

У новонароджених із прогресуванням захворювання наростали загальні симптоми поліорганної недостатності, інтоксикації, кардіореспіраторних порушень та локальні зміни з боку шлунково-кишкового тракту (гіперемія і пастозність передньої черевної стінки, болісність при пальпації, збільшення окружності живота, слабкість перистальтики).

Для оцінки ефективності інструментальних методів діагностики захворювання ми провели порівняльну оцінку результатів рентгенологічного (за медичними показаннями) і ультразвукового обстежень новонароджених з різними стадіями НЕК (табл. 2). Відзначено однократний збіг як при рентгенологічному, так і при ультразвуковому методах, а саме виявлення вільного газу в черевній порожнині у дитини з прогресуючим НЕК та 11 потенційно можливих випадків виникнення цієї ознаки.

Для виявлення пневматозу кишечника більш чутливим методом було УЗД кишечника. Рентгенологічно пневматоз діагностовано тільки в 3 (16,7 %) новонаро-

джених, а при УЗД — в 7 (38,9 %) новонароджених. У групі з клінічним НЕК пневматоз встановлено в 4 новонароджених проти 1 дитини при рентгенологічному обстеженні, в 3 новонароджених з прогресуючим НЕК, тоді як на рентгенограмі при цій же стадії тільки в 2 дітей (табл. 2).

Рідина в черевній порожнині при УЗД виявлена у 7 (38,9%) новонароджених із 18 обстежуваних з діагнозом НЕК, а газ у портальній вені — у 2 (11,1%). При ультразвуковому обстеженні товстий кишечник добре візуалізовувався в усіх новонароджених цієї групи, а тонкий тільки в 1 дитини з клінічним НЕК і у 4 (80 %) — із прогресуючим НЕК, що свідчить про якість ультразвукової діагностики проведеного дослідження і наявність морфологічних змін кишечника в новонародженого уже на стадії клінічного НЕК та їх більш виражене прогресування на наступній стадії. Відсутність перистальтики фіксувалася на УЗД в 100 % випадків у дітей із прогресуючим НЕК і в 33 % — з клінічним НЕК (табл. 2).

Отже, більш інформативним інструментальним методом діагностики стало УЗД. Серед наведених критеріїв частіше при порушенні толерантності до ЕХ та клінічному НЕК візуалізуються рідина в черевній порожнині, пневматоз кишечника, а також знижена перистальтика. При прогресуванні захворювання ультразвукові ознаки доповнюються наявністю газу в портальній вені, візуалізацією тонкого кишечника і відсутністю перистальтичної хвилі. Рентгенологічно при пізній стадії НЕК можна побачити пневматоз кишечника і вільний газ у черевній порожнині.

Під час аналізу отриманих даних не було вірогідних відмінностей у недоношених дітей із НЕК порівняно з іншими новонародженими за такими характеристиками: застосування антенатальних стероїдів, спосіб розродження, час появи меконію, наявність пупкового венозного катетера, затримки внутрішньоутробного

Таблиця 1. Розподіл дітей за групами та досліджені УЗ-показники, $M \pm m$

Показник	Здорові (n = 6)	Гіпоксична енцефалопатія (n = 5)	Внутрішньо-утробна інфекція (n = 5)	Порушення толерантності до харчування (n = 7)	Клінічний НЕК (n = 6)	Прогресуючий НЕК (n = 5)
ГВ, тиж.	35–36	32–34	32–34	32–34	32–34	28–31
МТ, г	2000 ± 310	1600 ± 150	1600 ± 170	1300 ± 100	1300 ± 150	860 ± 40
МСШ, м/с	$0,096 \pm 0,003$	$0,089 \pm 0,002$	$0,093 \pm 0,005$	$0,098 \pm 0,003$	$0,078 \pm 0,004^{**}$	$0,068 \pm 0,003^{***...}$
КДШ, м/с	$0,059 \pm 0,004$	$0,052 \pm 0,001^*$	$0,057 \pm 0,006$	$0,056 \pm 0,002$	$0,043 \pm 0,001^{**}$	$0,036 \pm 0,002^{***...}$
СШК, м/с	$0,078 \pm 0,003$	$0,071 \pm 0,003$	$0,075 \pm 0,002$	$0,077 \pm 0,004$	$0,061 \pm 0,002^*$	$0,052 \pm 0,003^{***...}$
ПІ, ум. од.	0,47	0,53	0,48	0,53	0,57	0,62
ТС, мм	$2,1 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3$	$0,78 \pm 0,1^{***}$

Примітки: * — порівняно зі здоровими дітьми, $p < 0,05$; ** — порівняно зі здоровими дітьми, $p < 0,01$; *** — порівняно зі здоровими дітьми, $p < 0,001$; .. — порівняно з групою порушення толерантності до харчування, $p < 0,01$; ... — порівняно з групою порушення толерантності до харчування, $p < 0,001$; ~ — порівняно з групою клінічного НЕК, $p < 0,05$.

розвитку, відкритої артеріальної протоки, жовтяниці, респіраторного дистрес-синдрому, перивентрикулярного крововиливу, артеріальної гіпотензії, потреби в штучній вентиляції легенів.

Результати УЗД кишечника з доплерографією верхньої брижової артерії подані в табл. 1. При УЗД кишечника товщина стінок тонкої кишки коливалася від < 1 до 2,8 мм (у середньому 1,72 мм) залежно від ГВ і маси тіла, причому відзначалася значна пряма кореляція між ними ($r = 1,2$; $p = 0,02$). У новонароджених з терміном гестації 35–36 тижнів, які народилися без асфіксії або з асфіксією середнього ступеня тяжкості, товщина стінки кишки була в 2,7 раза більше, ніж у недоношених новонароджених з терміном гестації 31 тиждень і менше. При порівнянні показника між дітьми з ГВ 35–36 тижнів, 32–34 тижнів у середньому спостерігалось його зменшення в 1,17 раза, а між новонародженими з порушенням толерантності до ЕХ, клінічним НЕК і прогресуючим НЕК — в 2,3 раза, що підтверджує потоншення кишки не тільки через більш низький ГВ і більший ступінь незрілості, але і внаслідок патологічних морфологічних змін у кишечнику ($p < 0,05$).

При аналізі показників кровотоку у ВБА не відзначалося вірогідних відмінностей між ММШ і СШК ($p > 0,05$) залежно від ГВ і маси тіла. Однак у новонароджених із перенесеною тяжкою асфіксією при народженні мало місце вірогідне ($p < 0,05$) зниження МСШ, а в новонароджених із прогресуючим НЕК і СШК порівняно з дітьми, які народилися без помірної асфіксії та/або з такою (табл. 1).

Кінцева діастолічна швидкість у ВБА зі зменшенням ступеня зрілості новонароджених мала тенден-

цію до зменшення ($p > 0,05$), що можна розглядати як компенсаторний механізм організму дитини на кисневу недостатність у кишечнику після централізації кровообігу внаслідок перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії й асфіксії при народженні. Крім того, ПІ мав тенденцію до збільшення з прогресуванням ступеня асфіксії при народженні в новонароджених і досягав максимальних значень при НЕК більш тяжких стадій.

У новонароджених із клінічним і прогресуючим НЕК відзначалося значне зниження КДШ у ВБА на тлі знижених МСШ і СШК ($p < 0,05$) (табл. 1) і високого ПІ. Наявність поєднання цих показників у новонароджених групи дуже високого ризику через перинатальну і материнську патологію, які перенесли тяжку асфіксію при народженні, на наш погляд, на першу добу життя є прогностично несприятливою ознакою для прогресування НЕК. Відхилення цих параметрів у дитини від фізіологічної норми можуть використовуватися як діагностичні критерії НЕК на ранніх стадіях.

Не було виявлено статистично значущої кореляції між ГВ і МСШ у ВБА ($r = 0,34$; $p = 0,16$) або СШК у ВБА ($r = 0,32$; $p = 0,19$). Однак при дослідженні кровотоку в тій самій судині були встановлені статистично вірогідні взаємозв'язки між КДШ і ПІ та терміном вагітності при народженні (ступенем зрілості організму): зворотна кореляція з КДШ ($r = -0,87$; $p = 0,02$) і пряма кореляція з ПІ ($r = 0,9$; $p = 0,001$).

При однофакторному аналізі ризик розвитку НЕК значно зменшувався зі збільшенням МСШ і КДШ ($p = 0,04$). Після підстроювання до ГВ була виявлена значна пряма залежність між ризиком НЕК і ПІ у ВБА

Таблиця 2. Частота рентгенологічних і ультразвукових критеріїв некротизуючого ентероколіту в новонароджених, n (%)

Критерії	НЕК			Усього (n = 18)
	Порушення толерантності до харчування (n = 7)	Клінічний НЕК (n = 6)	Прогресуючий НЕК (n = 5)	
Вільний газ у черевній порожнині (рентгенологічно)	0	0	1 (20)	1 (5,6)
Вільний газ у черевній порожнині (УЗД)	0	0	1 (20)	1 (5,6)
Пневматоз кишечника (рентгенологічно)	0	1 (16,7)	2 (40)*	3 (16,7)*
Пневматоз кишечника (УЗД)	0	4 (66,7)**	3 (60)**	7 (38,9)*. **
Рідина в черевній порожнині (УЗД)	1 (14,3)	2 (33,3)*	4 (80)*	7 (38,9)*. **
Газ у портальній вені (УЗД)	0	0	2 (40)*. *	2 (11,1)*
Товстий кишечник (УЗД)	7 (100)	6 (100)	5 (100)	18 (100)*. **
Тонкий кишечник (УЗД)	0	1 (16,7)	4 (80)***. *	5 (27,8)*
Відсутність перистальтики (УЗД)	0	2 (33,3)*	5 (100)***. **	7 (38,9)*. **

Примітки: * — порівняно з групою порушення толерантності до харчування, $p < 0,05$; ** — порівняно з групою порушення толерантності до харчування, $p < 0,01$; *** — порівняно з групою порушення толерантності до харчування, $p < 0,001$; * — порівняно з групою клінічного НЕК, $p < 0,05$; ** — порівняно з групою клінічного НЕК, $p < 0,01$.

($p = 0,02$) і зворотний взаємозв'язок із КДШ ($p = 0,009$) і СШК ($p = 0,04$). Після підстроювання до інших характеристик (допологове порушення кровотоку в артерії пуповини, спосіб розродження, катетер у вені пуповини, затримка внутрішньоутробного розвитку, відкрита артеріальна протока, жовтяниця, респіраторний дистрес-синдром, штучна вентиляція легенів і артеріальна гіпотонія) зберігався значний зворотний взаємозв'язок між ризиком прогресування НЕК і КДШ, а також значний прямий взаємозв'язок між ризиком прогресування НЕК і ПІ.

Висновки

Новонароджені групи дуже високого ризику через перинатальну і материнську патологію, які народилися в асфіксії тяжкого ступеня, з високими показниками судинного опору у ВБА (низькі значення КДШ і високі значення ПІ) на 1-шу — 5-ту добу життя, а також при товщині стінки кишки менш 1,6 мм мають підвищений ризик розвитку НЕК, що підтверджує можливість використання даних показників як діагностичних критеріїв ранніх стадій захворювання.

У новонароджених, у яких згодом розвивається НЕК, вісцеральний кровоток у басейні ВБА порушується негайно після народження, причому існує пряма кореляція між ГВ і ПІ у ВБА і зворотна кореляція між ГВ і КДШ. Обмеженням цього дослідження став відносно невеликий обсяг вибірки. Виявлені високі показники судинного опору у ВБА на 1-шу — 5-ту добу життя в передчасно народжених дітей із дуже малою масою тіла та високим ризиком розвитку НЕК допоможуть приймати правильні клінічні рішення щодо тактики ведення та лікування, зокрема про початок ентерального харчування і розширення його обсягу.

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

Список літератури

1. Cuna A.C., Reddy N., Robinson A.L., Chan S.S. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Radiol.* 2018. Vol. 48(5). P. 658-666. doi: 10.1007/s00247-017-4056-x.
2. Janssen Lok. M., Miyake H., Hock A., Daneman A., Pierro A., Offringa M. Value of abdominal ultrasound in management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Surg. Int.* 2018 Jun. Vol. 34(6). P. 589-612. doi: 10.1007/s00383-018-4259-8.
3. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotizing enterocolitis. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2013. Vol. 98(5). F445-50. doi: 10.1136/archdischild-2012-302848.
4. Dilli D., Suna Oğuz S., Erol R., Ozkan-Ulu H., Dumanlı H., Dilmien U. Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography for diagnosis of necrotizing enterocolitis in neonates? *Pediatr. Surg. Int.* 2011. Vol. 27(3). P. 321-327. doi: 10.1007/s00383-010-2737-8.
5. Faingold R., Daneman A., Tomlinson G., Babyn P.S. et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology.* 2005. Vol. 235(2). P. 587-594. doi: 10.1148/radiol.2352031718.
6. Македонський І.О., Знаменська Т.К., Мавропуло Т.К. та ін. Некротизуючий ентероколіт у новонароджених. Житомир: Вид. О.О. Євенок, 2019. 207 с.
7. Epelman M., Daneman A., Navarro O.M., Morag I. et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2007. Vol. 27(2). P. 285-305. doi: 10.1148/rg.272055098.

Отримано/Received 11.12.2020

Рецензовано/Revised 21.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 29.12.2020 ■

Information about authors

T.K. Znamenska, MD, Professor, Deputy of director of perinatal medicine, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

O. Vorobiova, MD, Professor, Deputy of director of perinatal medicine, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

A. Vlasov, PhD, Director at the KU "Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>

T.K. Znamenska¹, O.V. Vorobiova¹, A.A. Vlasov²

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

²Municipal Institution "Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital", Dnipro, Ukraine

The intensity of mesenteric blood flow and the degree of intestinal maturity in newborns at risk of necrotizing enterocolitis

Abstract. Background. In recent years, the use of abdominal ultrasound for the diagnosis of necrotizing enterocolitis (NEC) in newborns has spread. At the initial stages of the disease, intestinal wall thickness, echogenicity and perfusion increase due to intestinal inflammation and mucosal edema. With the progression of NEC, thinning of the intestinal wall, lack of perfusion and peristalsis prevail and warn of the risk of intestinal perforation. This is the evidence of the diagnostic advantage of ultrasound in assessing the progression of NEC. The article presents some results of our own experience of using abdominal ultrasound to diagnose NEC in premature babies. The purpose was to assess the degree of intestinal

maturity and the relationship between Doppler indices of intestinal perfusion and vascular resistance in the superior mesenteric arterial bed in premature newborns on day 1–5 of life who are at risk of developing NEC. **Materials and methods.** The authors examined 34 randomly selected premature babies with low and very low body weight and gestational age from 28 to 36 weeks who were born to mothers with complications of pregnancy. Maximum systolic velocity, end-diastolic velocity, and mean blood flow velocity were assessed at ≥ 5 consecutive heartbeats. Based on these indicators, the pulse index was calculated. **Results.** After the study on days 1–5 of life the newborns were divided retrospectively into groups

depending on clinical diagnoses at the end of the early neonatal period. Babies born with severe asphyxia, with high vascular resistance in the superior mesenteric artery on day 1–5 of life, as well as with a bowel wall thickness of less than 1.6 mm, have an increased risk of developing NEC. **Conclusions.** The revealed high vascular resistance in the superior mesenteric artery on day 1–5 of life in

premature infants with very low body weight and with a high risk of developing NEC will help make correct clinical decisions on management and treatment, including the initiation of enteral nutrition and expanding its volume.

Keywords: premature newborns; necrotizing enterocolitis; ultrasound examination; early diagnosis

Знаменская Т.К.¹, Воробьева О.В.¹, Власов А.А.²

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

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

Интенсивность мезентериального кровотока и степень зрелости кишечника у новорожденных группы риска по развитию некротизирующего энтероколита

Резюме. Актуальность. В последние годы распространяется использование ультразвукового исследования брюшной полости для диагностики некротизирующего энтероколита (НЭК) у новорожденных. На начальных стадиях заболевания толщина стенки кишки, эхогенность и перфузия увеличиваются вследствие воспаления кишечника и отека слизистой оболочки. При прогрессировании НЭК утончение стенки кишечника, отсутствие перфузии и перистальтики превалируют и предупреждают о возможности перфорации кишечника. Это является доказательством диагностического преимущества УЗИ в отношении оценки прогрессирования НЭК. В статье представлены некоторые результаты собственного опыта использования УЗИ брюшной полости для диагностики НЭК у преждевременно рожденных детей. **Цель:** оценить степень зрелости кишечника и связь между доплеровскими индексами кишечной перфузии и сосудистым сопротивлением в бассейне верхней брыжеечной артерии у недоношенных новорожденных на 1–5-е сутки жизни с риском развития НЭК. **Материалы и методы.** В статье проведено обследование случайно выбранных 34 недоношенных детей с малой и очень малой массой тела и со сроком гестации 28–36 недель от матерей с отягощенным течением беременности. Оцени-

вались: максимальная систолическая скорость, конечная диастолическая скорость и средняя скорость кровотока при ≥ 5 последовательных циклах сердечных сокращений. На основании этих показателей был рассчитан пульсовой индекс. **Результаты.** После проведенного исследования на 1–5-е сутки жизни ретроспективно новорожденные были распределены по группам в зависимости от клинических диагнозов в конце раннего неонатального периода. Новорожденные группы риска, родившиеся в асфиксии тяжелой степени, с высокими показателями сосудистого сопротивления в верхней брыжеечной артерии на 1–5-е сутки жизни, а также при толщине стенки кишки менее 1,6 мм имеют повышенный риск развития НЭК. **Выводы.** Выявленные высокие показатели сосудистого сопротивления в верхней брыжеечной артерии на 1–5-е сутки жизни у недоношенных детей с очень низкой массой тела и высоким риском развития НЭК помогут принимать правильные клинические решения по тактике ведения и лечения, в том числе о начале энтерального питания и расширении его объема.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети; некротизирующий энтероколит; ультразвуковое исследование; ранняя диагностика

Modern approaches to assessing physical development of children and adolescents

Abstract. Background. At present in Ukraine negative tendencies in terms of the physical development of the younger generation population have been revealed with the overweight issue getting increasingly urgent that is a predictor of obesity development in adulthood, an increase in levels of chronic somatic prevalence and mortality. The purpose of the research is to assess the level of the physical development of schoolchildren and to determine the most informative approach to determining risk groups in terms of nutritional status impairment. **Materials and methods.** We have conducted a cross-sectional examination of 277 schoolchildren aged 10–14 years (125 boys and 152 girls) based on the corresponding anthropometric parameters, Quetelet weight-to-height index, Vervek-Vorontsov index, the results of caliperometry and bio-impedancemetry with their further assessment according to the international and national standards. The data are statistically processed in the licensed package IBM SPSS Statistics v. 22, using the t-test and generalized linear models. **Results.** The analysis of sex and age peculiarities of the physical development has demonstrated a probable decrease in body mass index at the age of 11 and its increase at the age of 12 in both sex groups, the risk of obesity development in boys of 10 and 12 years, and harmonious development in girls observed. Based on the Vervek-Vorontsov index, elongation growth processes are noticed in eleven-year-old girls, and growth retardation processes are observed in ten-year-old schoolchildren of both sexes. A highly disharmonious physical development by the national regression scales is found at the age of 12, and harmonious development is revealed in ten-year-old boys and thirteen-year-old girls. The amount of adipose tissue content does not differ significantly across different age groups, and muscle content is considerably higher in boys of 14. Such data, in comparison with the body mass index, allow us to make an assumption that higher Quetelet indices are determined due to the developed muscle system and are not the proof of obesity development in boys. It is also confirmed by the results of caliperometry. According to the results of the anthropocentric research, two generalized integrative linear models have been developed to determine adipose and muscle tissue content. The comparison of the models obtained with the results of bio-impedancemetry has shown a high precision of the models developed, which has been proved by the results of the t-test. **Conclusions.** The study has proved the high informative value of the methods which have been used to assess the physical development and the relevance of their application as a component of the algorithm of the comprehensive assessment of schoolchildren's physical development, which is potential for further monitoring and analyzing morphofunctional changes.

Keywords: children and adolescents; physical development; body mass index; caliperometry; bio-impedancemetry

Introduction

Physical development is an integrative indicator of the health condition of children and adolescents that is influenced by a cluster of social, economic, demographic, climatic, geographical, and ecological factors, the level of urbanization, the corresponding lifestyle, nutrition peculiarities, scopes of physical and psychological loading, educational technologies [1–7].

At present in Ukraine negative tendencies in terms of the physical development of the younger generation population have been revealed: it is pointed out that currently there are much fewer harmoniously developed children, the overweight issue is getting increasingly urgent, overweight is considered a key predictor of obesity development in adulthood; there is also an increase in levels of chronic somatic prevalence and mortality observed [8–10]. Special attention

should be paid to the age of adolescence as a critical period in terms of obesity development. Body composition during puberty is an indicator of metabolic changes that take place and it contains key information concerning the present and future health conditions. During puberty, the basic components of all body composition (total body fat, fat-free mass, muscle mass) are increasing and closely correlate with the categories of sex and sexual development intensity [11, 12].

The methods of assessing physical development of the population are characterized by a fundamental scientific substantiation and are widely spread in practical and scientific research activities of health-care institutions. International and national standards that are valid in different countries are for assessing physical development under the somatometric and somatoscopic criteria and they mainly include percentile curves of growth, body mass, chest circumference, skinfolds, and various indices (body mass index (BMI), waist-to-height ratios, Vervek-Vorontsov, Pinier, Erismann indices) [9, 13, 14].

One of the specifying indicators of physical development of adolescents is a somatotype, determined by the relative content of fat, muscle, water, mineral, and other components of the corresponding body mass. The fat component is an indicator of a certain nutritional status and it can change dynamically under the influence of different factors, and the muscle component serves as an indicator of the structural and functional condition of the human body, being determined by the corresponding physical activity mode and somatic health conditions [15–17].

Assessing skinfold thickness allows determining the content of subcutaneous fat more accurately in comparison with BMI. The diagnostic potential of caliperometry for assessing children's nutritional status is confirmed by multicenter research conducted by the World Health Organization [14, 18–22]. It is a bio-impedance analysis that lets experts assess body composition differentially and objectively, and its indicators are specific as for the sex, age, and certain anthropometric data [11, 12, 23, 24].

The monitoring of body composition during puberty allows predicting further changes of its characteristics in adulthood and any probability of developing a multifactor pathology: cardiovascular diseases, diabetes, obesity, and osteoporosis [26].

In this connection, the **aim** of the research is to assess the level of the physical development of secondary school age pupils by different methods and to determine the most informative approach to determining risk groups in terms of nutritional status impairment.

Materials and methods

We have conducted a cross-sectional examination of secondary school age pupils based on the anthropometric parameters within the framework of realizing the scientific research work “Determining the peculiarities of the somatotype of secondary school age children under the conditions of an industrial city” (state registration No 0120U102732). The research has been focused on the parameters of height, weight, chest circumference, as well as the corresponding indices: the Quetelet weight-to-height index (BMI) and Vervek-Vorontsov index (dividing the body length (cm) by

the sum of the exhalation chest circumference (cm) and doubled body mass (kg)). Tissue body composition has been studied using the two method lines at the same time: bio-impedancemetry using the body composition monitor “Omron-BF511” and caliperometry with an emphasis on determining skinfold thickness at five points: the subscapular area (D1), the triceps area (D5), the stomach area (D3), the calf area (D8), and the chest area (D2, only in boys) using mechanical caliper according to standard methods. The participants of the research are 277 schoolchildren (125 boys and 152 girls) aged 10–14 years; the informed consent was taken from their parents following the requirements of the Declaration of Helsinki and the rights of bioethics.

The physical development parameters are assessed using the international body mass index, and the national Ukrainian standards according to the ordinance of the Ministry of Health of Ukraine “Adopting the criteria of assessing physical development of schoolchildren”, “Adopting protocols of providing children with medical assistance “Pediatric endocrinology”, “Screening-assessment of physical development of children aged 6–17 years according to the Vervek index”.

The data are statistically processed in the licensed package IBM SPSS Statistics v. 22 (license FacultyPackL/N: L-GLBC-99H6WQ) using the *t*-test and generalized linear mixed models [27]. All variants of including and excluding variables from the number of the fixed and occasionally random model effects are considered consistently and systematically. The criteria of selecting a qualitative statistically substantiated model are informational (Akaike and Bayes), and the statistical significance of the model on the whole and the variation models was $p < 0.05$.

Results

The results of the analysis of the anthropometric research data obtained as for the parameters of height and body mass in comparison with the national standards demonstrated a dynamic increase in height and body mass in conformity with physiological processes. At the same time, the comparison of the average parameters of these anthropometric criteria with the national standards has proved that classifying children into tall, above-average, average, and short ones in different age and sex groups is characterized by certain deviations. To illustrate, it is registered that at the age of 11, there is the maximum percentage of schoolchildren who are short (13.3 % among boys and 8.6 % among girls) with the average height within the present age group 146.18 ± 1.13 and 147.72 ± 1.08 cm, respectively. The tall adolescents have been most frequently registered among ten-year-old girls (18.8 % with an average height 142.29 ± 0.69 cm) and fourteen-year-old boys (19.6 % with an average height 169.87 ± 1.34 cm).

The parameters of the body mass are characterized by more distinct differences in various sex groups by the quality feature: whereas among girls, there are over 50 % with normal weight at their 10–13, and obvious features of weight deficit develop at the age of 14 (21.4 % of schoolgirls); among the boys of 10, 12, and 14 years, there is over one-third of schoolboys suffering from obesity and over 10 % suffering from overweight. Among the girls, such nutritional status disorders are revealed at the age of ten (21.3 %).

The analysis of sex-age peculiarities by BMI (Fig. 1) has shown a probable index decrease at the age of 11 and an increase at the age of 12 years in both sex groups ($p < 0.05$), and its qualitative characteristic proves a risk of obesity in boys of 10 and 12 (85th–95th percentile). In the other age groups of boys, BMI is within the 75th–85th percentile. Whereas the girls are characterized by harmonious development, and their BMI is within the 25th–75th centile corridors, except for ten-year-old girls (75th–85th centile).

The results of calculating the Vervek index with its further assessment in terms of the national scales demonstrated

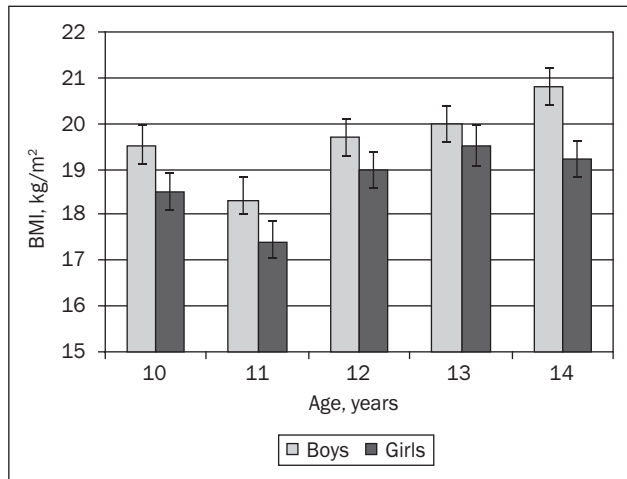


Figure 1. BMI parameters in schoolchildren
Note: Error bar with standard errors.

that at the age of 10 years regardless of the sex criterion there is an average harmonious physical development with growth process retardation features revealed (0.88–1.13 standard units). Such features have been observed in boys at the age of 13–14. For 11-year-old girls, the average development pattern with the prevalence of elongation processes (0.95–1.16 standard units) is common, and the age of 12–14 years is characterized by a considerable discrepancy in terms of the qualitative assessment of physical development in each age group: from the prevalence of growth process retardation up to the prevalence of elongation processes.

The examination data showed the highest percentage of schoolchildren characterized by harmonious physical development patterns among ten-year-old boys and thirteen-year-old girls, and extremely disharmonious physical development patterns have been discovered in 12-year-old schoolchildren of both sex groups (Fig. 2).

The results of bio-impedancemetry demonstrated that the percentage of adipose tissue has not changed considerably depending on the age but the content of muscle tissue has been proved to be higher at the age of 14 ($37.2 \pm 0.1\%$), which is to a significant degree in comparison with schoolchildren of 10 and 11 years (32.9 ± 0.6 and $35.1 \pm 0.3\%$, respectively; $p < 0.05$). Such data compared to BMI allow us to assume that higher BMI is due to a more developed muscle system, not proving the formation of obesity in boys. A similar conclusion can also be confirmed based on the caliperometry results. For example, with age, the triceps skinfold thickness (D5) decreased from 15.7 ± 1.0 mm at

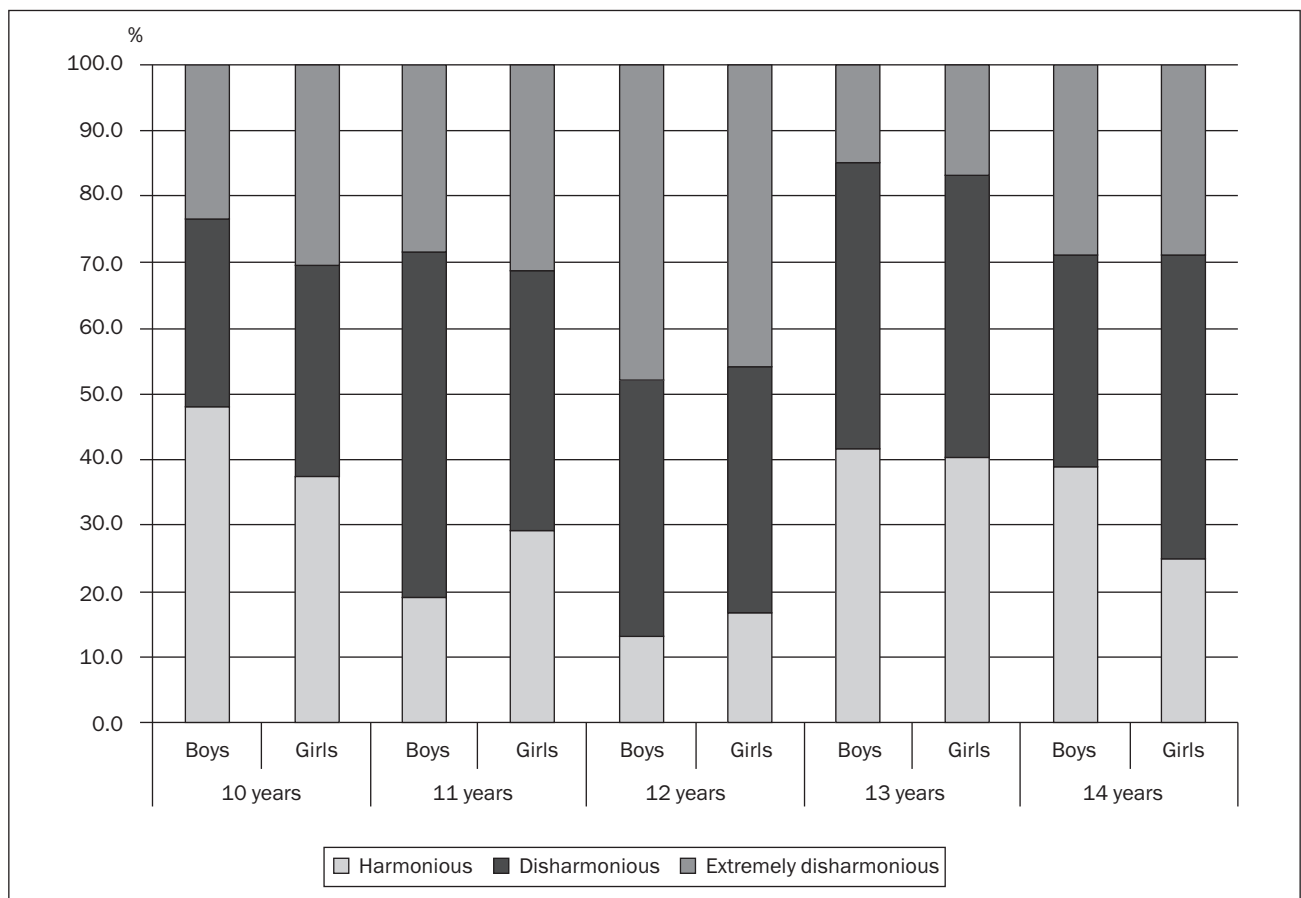


Figure 2. Results of the assessment of physical development on the regression scales

the age of 10 years up to 12.9 ± 1.2 mm at the age of 14 ($p < 0.05$) and as for the chest area (D2) — from 16.8 ± 1.6 up to 10.7 ± 1.9 % in boys of the same age ($p < 0.05$).

Turning to the method of generalized linear models, we have checked all possible hypotheses and combinations of variables up to the point of finding the best (in terms of prediction precision) statistically valuable model (Fig. 3) and its all independent variables represented by the fixed effects with an elaborated formula to assess the adipose tissue content:

$$\text{Adipose tissue content} = 0.630 \cdot D5 + 0.001 \cdot D1 \cdot D3 \cdot D8 + 8.326,$$

where D1 — subscapular skinfold thickness, D3 — stomach skinfold thickness, D5 — skinfold thickness above the triiceps area, D8 — calf skinfold thickness.

Similar calculations are conducted to obtain a generalized integrative linear model for determining the muscle tissue content:

$$0.275 \cdot DI + 0.003 \cdot S + 0.171 \cdot H - 0.213 \cdot W + 0.039 \cdot Cov(Dr) + 11.69,$$

where DI — left hand dynamometry parameter, S — spirometry results, H — height, W — weight, *Cov(Dr)* — right hand dynamometry parameter covariation.

The usage of these models lets us avoid applying any body composition analyzer. At the same time, the graphic representation demonstrates a high precision of the models developed (Fig. 3).

The results of *t*-test demonstrated the identity of both obtained models to the results of the field research (Table 1).

Discussion

Currently, assessing the nutritional status in terms of BMI is spread globally. There are centile tables and *z*-scores of the World Health Organization that are included, among others, in the protocols of providing children with medical care within the framework of “Pediatric endocrinology” in Ukraine. However, this index is an approximate parameter as it doesn’t allow determining the components triggering the body composition change [15, 25]. BMI, which can be considered an analogue of the harmonicity of physical development, unlike the Ukrainian standard, doesn’t take into account all the anthropometric parameters but it can be used as an approximate one, being at the same time both a convenient and time-saving way of assessing. Japanese researchers also establish the lack of a universal international method of determining obesity in children and, unlike other countries where they use the BMI or *z*-score (standard deviation) age percentiles, percentage of overweight is recommended. It enables researchers to give a more precise assessment of risk groups in terms of obesity development or presence and excludes height errors that are characteristic for BMI: interpreting overweight when the height is significant and insufficient body mass when the height is insignificant [27].

At the same time, in China, according to the research, involving 5,000 children aged 7–18, there have been their own BMI percentiles developed, but they still require specifying the correspondence between various studies in longitudinal research [28].

Table 1. T-test results

Body composition component	Mean		Standard deviation		Standard error of mean	
	Assessment	Model	Assessment	Model	Assessment	Model
Adipose tissue content	19.51	19.51	6.65	5.08	0.83	0.64
Muscle tissue content	34.96	34.96	3.14	1.98	0.39	0.25

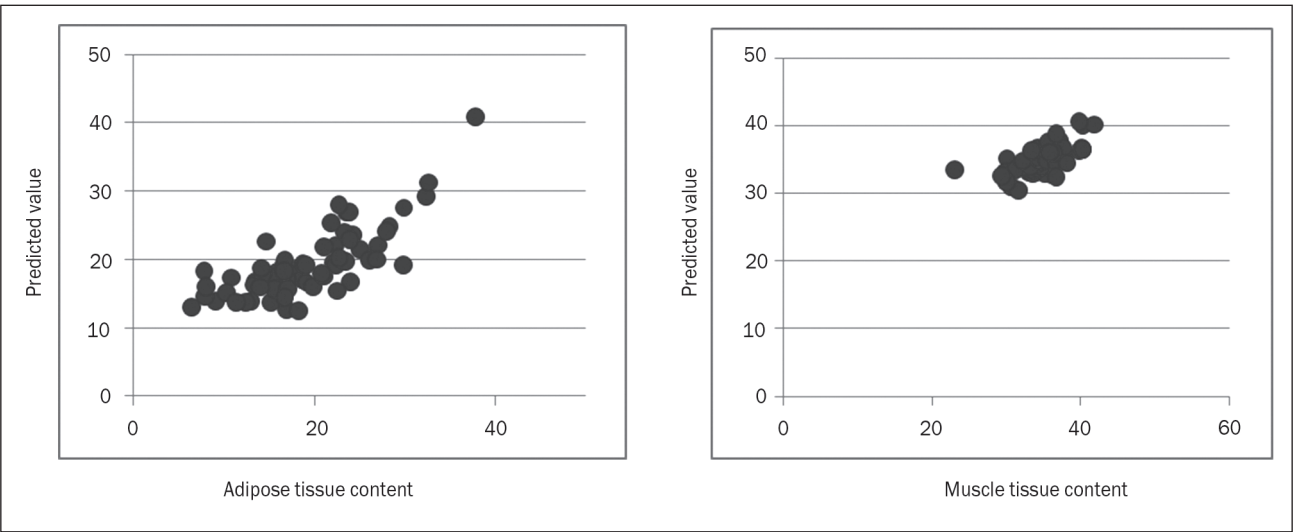


Figure 3. Generalized integrative linear model of the components of body composition

Attempts at introducing their own national standards of assessing physical development are represented in world scientific publications and state a wide range of criteria. For instance, the informative value of assessing the waist circumference for screening examinations of children at high metabolic risk has been substantiated and the approximate percentile curves have been developed, following the results of the Singapore anthropologist [22]. K. Kromeyer-Hauschild and the corresponding co-authors have designed centile tables for the triceps and the subscapular skinfold in schoolchildren of the junior and secondary school age in Germany [29]. There are centile curves of the skinfold thickness calculated, according to the above five parameters, for Canadian children aged from six to nineteen [14], in Japan, they have introduced the overweight percentage [27].

It is the traditional method of caliperometry and modern methods of bio-impedancemetry that are proved to be the most precise criteria for the level of the development of the muscle system and the degree of adipose tissue deposition. Therefore, in our research, we have established a decrease in biceps and chest skinfold thickness, which can be regarded as an increase in the percentage of muscle tissue under conditions of keeping the general body mass and an increase in fat content. The same conclusion is made by S. Kuhle [14] who discovers a gradual age-dependent increase of the percentile of the thickness of the above five skinfolds with the corresponding peak during puberty in boys. The caliperometry results demonstrated a subcutaneous fat increase in children of the junior and secondary school age, particularly with insufficient and standard weight parameters [29]. Unlike S. Kuhle, according to the results of the research of Leipzig children and teenage boys, the peak is registered at the beginning of puberty with a further decrease of skinfold thickness, compared to girls, in whom such changes take place according to the age range (from 3 to 16) [21].

However, in routine examinations, the body composition analysis can't be a universal method of assessing physical development as it requires special training of the operator and is limited due to the participants' age and weight.

The integrative methods of assessing the percentage of muscle and adipose tissue content based on the anthropometric data (height, weight, hand dynamometry, and spirometry) and caliperometry enable us to get relatively accurate data without using any special equipment. Assessment and development models are a widely spread practice in anthropological research. In this connection, A.J. Simpkin and the co-authors (2017) laid a special emphasis on the issues of modelling the parameter of growth at peak height velocity, obtaining two model types as a result [30]. Thus, calculating percentile curves and a cluster of complementary indices is one of the progressive mainstreams in medicine and anthropology.

Conclusions

1. The results of the research conducted allow determining the gender peculiarities of physical development based on the parameters of height, weight, adipose, and muscle components in children of 10–14 years in early puberty.

2. The examined scope of modern methods of assessing physical development of children and adolescents, including anthropometric parameters of height, body weight, chest circumference, and a cluster of complementary indices (Quetelet weight-to-height index, Vervek-Vorontsov index), evaluating the percentage of muscle and adipose tissue content (bio-impedancemetry and caliperometry) has been proved to be highly informative for conducting population research and applied comprehensively, the methods considered let experts reveal health disorders objectively and in time.

3. Using regression scales, percentile curves and the whole cluster of complementary indices can be considered as an algorithm of comprehensive assessing physical development of children, which makes our perspective for further monitoring and analyzing relevant dynamics.

Conflict of interests. The authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Financing. The research is carried out within the framework of an applied fundamental scientific-research work that is not financed.

Acknowledgement. The authors are grateful to Martynenko O.V., Doctor of Physical-Mathematical Sciences, Professor, for the assistance in developing the generalized linear mixed models.

Author contributions: Zh.V. Sotnikova-Meleshkina — the concept and the design of the research, processing and analyzing the data obtained, writing the text of the article; O.H. Zinchuk — collecting the data, illustrating, writing the text of the article; O.Ya. Mikhalechuk — analyzing the data obtained, writing the text of the article.

References

1. Apouey B.H. *Child physical development in the UK: the imprint of time and socioeconomic status*. *Public Health*. 2016. Vol. 141. P. 255–263. doi: 10.1016/j.puhe.2016.09.004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932011/>
2. Murasko J.E. *Associations between household income, height, and BMI in contemporary US schoolchildren*. *Econ. Hum. Biol.* 2013. Vol. 11(2). P. 185–96. doi: 10.1016/j.ehb.2011.09.001. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21945820/>
3. Platonova A., Podrigalo L., Iermakov S., Cieřlicka M., Muszkie-ta R. *Evaluation of physical development in Ukrainian city pupils during 35-year monitoring period (1974–2009)*. *Coll. Antropol.* 2018. Vol. 42(1). P. 7–12.
4. Petravičienė I., Grazulevičienė R., Andrusaitė S., Dedele A., Nieuwenhuijsen M.J. *Impact of the social and natural environment on preschool-age children weight*. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018. Vol. 15(3). E449. doi: 10.3390/ijerph15030449. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510565/>
5. Zhang Y., Wang H., Wang X., Liu M., Wang Y., Wang Y., Zhou H. *The association between urbanization and child height: a multilevel study in China*. *BMC Public Health*. 2019. Vol. 19(1). Article number: 569. doi: 10.1186/s12889-019-6921-z. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088440/>
6. Гурьева А.Б., Алексеева В.А., Петрова П.Г. *Характеристика физического развития студенческой молодежи Якутии*. *Вестник*

северо-восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. 2019. № 2(15). doi: 10.25587/SVFU.2019.2(15).31307.

7. Грицинская В.Л., Гладкая В.С. Оценка физического развития девочек-школьниц г. Санкт-Петербурга с использованием интернациональных нормативов. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018. № 1(72). С. 85–89.

8. Мамешина М. Стан фізичного здоров'я школярів 7–8-х класів загалноосвітньої школи. *Слобожанський науково-спортивний вісник*. 2016. № 5(55). С. 47–52. doi: 10.15391/snsv.2016-5.008.

9. Гладкая В.С., Грицинская В.Л. Индексная оценка физического развития сельских школьников. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017. № 3(70). С. 36–39.

10. Aggarwal B., Jain V. Obesity in children: Definition, etiology and approach. *Indian J. Pediatr.* 2018. Vol. 85(6). P. 463–471. doi: 10.1007/s12098-017-2531-x. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29177599/>

11. Verney J. Bioelectrical impedance is an accurate method to assess body composition in obese but not severely obese adolescents. *Nutr. Res.* 2016. Vol. 36(7). P. 663–670. doi: 10.1016/j.nutres.2016.04.003.

12. Гири Я.В., Герасимчик О.А. Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. № 17(2). С. 121–132. doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-121-132.

13. Саттаров А.Э. Индексы телосложения и физическое развитие подростков и юношей, проживающих в высокогорной сельской и городской местности. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 6. С. 36–39.

14. Kuhle S., Ashley-Martin J., Maguire B., Hamilton D.C. Percentile curves for skinfold thickness for Canadian children and youth. *Peer J.* 2016. Vol. 4. e2247. doi: 10.7717/peerj.2247. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27547554/>

15. Trang L.T., Trung N.N., Chu D.-T., Hanh N.T.H. Percentage body fat is as a good indicator for determining adolescents who are overweight or obese: A cross-sectional study in Vietnam. *Osong Public Health Res. Perspect.* 2019. Vol. 10(2). P. 108–114. doi: 10.24171/j.phrp.2019.10.2.10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27547554/>

16. Шкляр А.С. Порівняльний аналіз компонентного складу маси тіла людини на етапах постнатального онтогенезу: віко-статеві закономірності. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. № 4. Т. 1(113). С. 313–317.

17. Vadasova B., Cech P., Smerecka V., Junger J., Zvonar M., Ruzbarsky P. Overweight and obesity in Slovak high school students and body composition indicators: a non-randomized cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2016. Vol. 16(1). Article number: 808. doi: 10.1186/s12889-016-3508-9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27535124/>

18. Иванова И.В., Черная Н.Л., Мамонтова О.К. Оценка жирового компонента массы тела школьников с помощью портативного полуавтоматического калипера. *Педиатрия*. 2011. Т. 90. № 3. С. 34–37.

19. Якушева Ю.І. Товщина шкірно-жирових складок, компонентного складу маси тіла та соматотипу у волейболісток. *Вісник морфології*. 2015. № 1. Т. 21. С. 209–213.

20. Ribeiro E.A., Leal D.B., de Assis M.A. Diagnostic accuracy of anthropometric indices in predicting excess body fat among seven to ten-year-old children. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2014. Vol. 17(1). P. 243–54. doi: 10.1590/1415-790x201400010019eng. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24896796/>

21. Rönnecke E., Vogel M., Bussler S., Grafe N., Jurkutat A., Schlingmann M., Koerner A., Kiess W. Age- and sex-related percentiles of skinfold thickness, waist and hip circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio: Results from a population-based pediatric cohort in Germany (LIFE Child). *Obes. Facts.* 2019. Vol. 12(1). P. 25–39. doi: 10.1159/000494767. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673672/>

22. Mukherjee S., Leong H.F., Wong X.X. Waist circumference percentiles for Singaporean children and adolescents aged 6–17 years. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2016. Vol. 10. Suppl 1. P. 17–25. doi: 10.1016/j.orcp.2016.04.004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27180165/>

23. Белкина Е.И., Кузнецова Т.А. Биоимпедансометрия в оценке нутритивного статуса школьников Орловской области. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017. № 3. С. 195–202. doi: 10.12737/article_596c5cb0422fb8.04230572.

24. Gavryushin M.Yu., Sazonova O.V., Gorbachev D.O., Borodina L.M., Frolova O.V., Tupikova D.S. A rationale for the use of anthropometric measurements and bioelectrical impedance analysis as efficacy criteria for summer camp healthcare. *Bulletin of Russian State Medical university*. 2019. Vol. 2. P. 898–95. doi: 10.24075/brsmu.2019.024.

25. Xiong K.-Y., He H., Zhang Y.-M., Ni G.-X. Analyses of body composition charts among younger and older Chinese children and adolescents aged 5 to 18 years. *BMC Public Health*. 2012. Vol. 12. P. 835–844. doi: 10.1186/1471-2458-12-835. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23025289/>

26. Stroup W.W. Generalized linear mixed models: Modern concepts, methods and applications. CRC Press. 2012. 555 p.

27. Dobashi K. Evaluation of obesity in school-age children. *J. Atheroscler. Thromb.* 2016. Vol. 23(1). P. 32–38. doi: 10.5551/jat.29397. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510873/>

28. Song P., Li X., Gasevic D., Flores A.B., Yu Z. BMI, waist circumference reference values for Chinese school-aged children and adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016. Vol. 13(6). E589. doi: 10.3390/ijerph13060589. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27314368/>

29. Kromeyer-Hauschild K., Glässer N., Zellner K. Percentile curves for skinfold thickness in 7- to 14-year-old children and adolescents from Jena, Germany. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 66(5). P. 613–21. doi: 10.1038/ejcn.2011.216.

30. Simpkin A.J., Sayers A., Gilthorpe M.S., Heron J., Tilling K. Modelling height in adolescence: a comparison of methods for estimating the age at peak height velocity. *Ann. Hum. Biol.* 2017. Vol. 44(8). P. 715–722. doi: 10.1080/03014460.2017.1391877. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113497/>

Received 03.12.2020

Revised 15.12.2020

Accepted 23.12.2020 ■

Information about authors

Zh.V. Sotnikova-Melezhkina, MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Hygiene and Social Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua; phone: +38 (050)7094393; <https://orcid.org/0000-0001-5534-8264>

O.H. Zinchuk, Assistant of Department of Hygiene and Social Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University; e-mail: o.g.zinchuk@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6777-2302>

O.Ya. Mikhalechuk, PhD, Associate Professor of the Department of Hygiene and Social Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University; e-mail: o.mykhalchuk@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9628-4754>

Сотнікова-Мелешкіна Ж.В., Зінчук О.Г., Михальчук О.Я.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Сучасні підходи до оцінки фізичного розвитку дітей та підлітків

Резюме. Актуальність. На даний момент в Україні спостерігаються негативні тенденції у фізичному розвитку дитячої популяції зі зростанням поширеності надлишкової ваги, яка виступає предиктором розвитку ожиріння в дорослому віці, підвищення рівня хронічної соматичної захворюваності та смертності. **Мета дослідження:** оцінити рівень фізичного розвитку учнів та визначити найбільш інформативну методику з позицій виявлення груп ризику щодо порушення харчового статусу. **Матеріали та методи.** Проведено поперечне обстеження 277 школярів 10–14 років (125 хлопців та 152 дівчинки) із використанням антропометричних показників, індексу Кетле (ІМТ) та Вервека, методів каліперометрії та біоімпендансометрії з подальшою їх оцінкою за міжнародними та національними стандартами. Статистичну обробку даних проведено в ліцензованому пакеті IBM SPSS Statistics v. 22 з використанням *t*-тесту та узагальнюючих лінійних моделей. **Результати.** Аналіз статеві-вікових особливостей фізичного розвитку показав вірогідне зменшення ІМТ в 11 років та його зростання в 12 років в обох статевих групах, ризик розвитку ожиріння у хлопців 10 та 12 років і гармонійний розвиток дівчат. За індексом Вервека процеси витягування реєструвались в 11-річних дівчат, а відставання процесів росту — у 10-річних

учнів обох статей. Різко дисгармонійний фізичний розвиток за національними шкалами регресії визначався в 12-річному віці, а гармонійний — у 10-річних хлопців та 13-річних дівчат. Вміст жирової тканини суттєво не відрізнявся в різних вікових групах, а м'язової — був істотно більшим у хлопців 14 років. Такі дані при порівнянні з ІМТ дозволяють зробити припущення, що більш високий індекс Кетле визначався за рахунок розвиненої м'язової системи, а не свідчив про формування ожиріння у хлопців. Це підтверджене й результатами каліперометрії. За результатами антропометричних досліджень отримані дві генералізовані змішані лінійні моделі для визначення вмісту жирової та м'язової тканини. Зіставлення їх із результатами біоімпендансометрії продемонструвало високу точність побудованих моделей, що було підтверджене результатами *t*-тесту. **Висновки.** Доведено високу інформативність методик, використаних для оцінки фізичного розвитку, і доцільність їх застосування у складі алгоритму комплексної оцінки фізичного розвитку дитячого контингенту, що є перспективним для подальшого моніторингу й аналізу морфофункціональних змін.

Ключові слова: діти та підлітки; фізичний розвиток; індекс маси тіла; каліперометрія; біоімпендансометрія

Сотнікова-Мелешкіна Ж.В., Зінчук О.Г., Михальчук О.Я.

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Современные подходы к оценке физического развития детей и подростков

Резюме. Актуальность. На данный момент в Украине наблюдаются негативные тенденции в физическом развитии детской популяции с ростом распространенности избыточного веса, который выступает предиктором развития ожирения во взрослом возрасте, повышения уровня хронической соматической заболеваемости и смертности. **Цель исследования:** оценить уровень физического развития учащихся и определить наиболее информативную методику с позиций выявления групп риска нарушения пищевого статуса. **Материалы и методы.** Проведено поперечное обследование 277 школьников 10–14 лет (125 мальчиков и 152 девочки) с использованием антропометрических показателей, индекса Кетле (ИМТ) и Вервека, методов калиперометрии и биоимпендансометрии с последующей их оценкой по международным и национальным стандартам. Статистическая обработка данных проведена в лицензированном пакете IBM SPSS Statistics v. 22 с использованием *t*-теста и обобщающих линейных моделей. **Результаты.** Анализ половозрастных особенностей физического развития показал достоверное уменьшение ИМТ в 11 лет и его рост в 12 лет в обеих половых группах, риск развития ожирения у мальчиков 10 и 12 лет и гармоничное развитие девочек. По индексу Вервека процессы вытягивания регистрировались у 11-летних девочек, а отставание процессов роста — у 10-летних школьников обо-

их полов. Різко дисгармонічне фізичне розв'язання по національним шкалам регресії визначалося в 12-літньому візасті, а гармонічне — у 10-літніх мальчиків і 13-літніх дівчаток. Содержание жировой ткани существенно не отличалось в разных возрастных группах, а мышечной — было достоверно большим у мальчиков 14 лет. Такие данные при сравнении с ИМТ позволяют предположить, что более высокий индекс Кетле определялся за счет развитой мышечной системы, а не свидетельствовал о формировании ожирения у мальчиков. Это подтверждается и результатами калиперометрии. По результатам антропометрических исследований получены две генерализованные смешанные линейные модели для определения содержания жировой и мышечной ткани. Сопоставление их с результатами биоимпендансометрии продемонстрировало высокую точность построенных моделей, что было подтверждено результатами *t*-теста. **Выводы.** Доказана высокая информативность методик, использованных для оценки физического развития, и целесообразность их применения в составе алгоритма комплексной оценки физического развития детского контингента, что является перспективным для дальнейшего мониторинга и анализа морфофункциональных изменений.

Ключевые слова: дети и подростки; физическое развитие; индекс массы тела; калиперометрия; биоимпендансометрия



FRISO PEP

Основа дієтотерапії
помірних
проявів АБКМ

**Клінічно доведена
висока ефективність^{3, 4}**

- Глибокий гідролізат сироваткових білків
- Лактоза – 49 % від загальної кількості вуглеводів

Вироблення оральної толерантності⁵

Забезпечення повноцінного росту і розвитку³

- Спеціальне розведення для дітей старше 6 місяців
- Нуклеотиди, пребіотики – ГОС
- Фізіологічний жировий профіль¹¹
- Підходить для тривалого застосування

Хороші смакові якості, легко ввести в раціон



FRISO PEP AC

Основа дієтотерапії тяжких
та гастроінтестинальних
проявів АБКМ

**Клінічно доведена
висока ефективність^{3, 6, 7, 9}**

- Глибокий гідролізат казеїну
- Без лактози

**Безпека при тяжких проявах АБКМ,
вибір для діагностичної дієти^{2, 3, 8-10}**

Забезпечення повноцінного росту і розвитку^{3, 10}

- Спеціальне розведення для дітей старше 6 місяців
- Нуклеотиди
- Фізіологічний жировий профіль¹¹
- Підходить для тривалого застосування

Хороший смак для глибокого гідролізату казеїну

Лікувальні гідролізати — перший вибір при АБКМ у більшості випадків
за рекомендацією DRACMA Всесвітньої організації алергологів¹²

Патологія	1-й вибір	2-й вибір
Анафілаксія	АК	Лікувальний гідролізат
Шлунково-кишкові симптоми негайного типу	Лікувальний гідролізат	АК
Ентероколіт, індукований харчовим білком	Лікувальний гідролізат	АК
Астма і риніт	Лікувальний гідролізат	АК
Гостра кропив'янка або ангіоневротичний набряк	Лікувальний гідролізат	АК
Атопічний дерматит	Лікувальний гідролізат	АК
Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)	Лікувальний гідролізат	АК
Алергічний еозинофільний езофагіт	АК	Лікувальний гідролізат
Ентеропатія, індукована БКМ	Лікувальний гідролізат	АК
Закреп	Лікувальний гідролізат	АК
Кольки	Лікувальний гідролізат	АК
Індукований БКМ гастроентерит і проктоколіт	Лікувальний гідролізат	АК

Список літератури

1. Протокол ведення дітей з алергією к білкам коров'ячого молока. Под ред. А.А. Баранова, Намазовой - Барановой Л.С., Макаровой С.Г. 2016.
2. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI. 2014.
3. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Сергеева С.Н. Позитивный выбор лечебных смесей для питания детей с атопическим дерматитом. Эффективная фармакотерапия. 2011; 3: 24 - 31.
4. Gueorgieva - Shakova M., Tsaneva V. The role of whey protein hydrolysate Frisopep in treatment of cow's milk allergy. Bulgarian J. Pediatrics. 2003; 2: 37 - 41.
5. The effect of cow's milk protein hydrolysates on the response of cow's milk specific T cell from infants with and without cow's milk allergy. Department Dermatology/Allergology UMC Utrecht report. 2001.
6. Макарова И.В., Тихонова И.В., Жиглинская О.В. Эффективность применения смеси на основе гидролизата казеина в диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего молока. Вopr. совр. педиатрии. 2010; 3: 34 - 38.
7. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Бушуева Т.В., Сергеева С.Н. Оценка клинической эффективности смеси на основе высокогидролизованного казеина в диетотерапии тяжелых форм непереносимости белков коровьего молока у детей. Педиатрическая фармакология. 2012; 1: 98 - 102.

Важливе зауваження

Кращим харчуванням для дитини є грудне молоко! Всесвітня організація охорони здоров'я* рекомендує годувати маляка виключно грудним молоком у перші 6 місяців життя та підтримувати грудне вигодовування в подальшому до двох років і більше разом з отриманням продуктів прикорму. Необхідно інформувати вагітних жінок і породіль про переваги грудного вигодовування, способи підвищення і підтримки лактації, звернути їх увагу на те, що при підготовці до грудного вигодовування, а також у період годування груддю мамі потрібно вживати здорову і збалансовану їжу. Слід попередити мам про те, що необгрунтований перехід на часткове або повне харчування з пляшечки може негативно вплинути на грудне вигодовування, оскільки зворотний перехід до годування маляка груддю буде утруднений. Перш ніж приймати рішення про використання замінників грудного молока, якщо жінка відчуває труднощі з грудним вигодовуванням, необхідно проконсультуватися з лікарем та інформувати маму про соціальні і фінансові наслідки такого рішення: якщо дитина повністю перебуває на штучному вигодовуванні, то на тиждень для її годування потрібно більше 1 упаковки (400 г) суміші. Слід ретельно дотримуватися інструкції з використання, приготування, зберігання суміші або інших додаткових продуктів і напоїв, оскільки неправильне або непотрібне їх використання може спричинити захворювання дитини.

* Див. «Міжнародне зведення правил збуту замінників грудного молока», Всесвітня організація охорони здоров'я, Женева, 1981 р.

Інформація тільки для медичних працівників. Товар сертифікований.

FRISO PEP – для дітей 0-12 місяців; FRISO PEP AC – для дітей 0-12 місяців; FRISO HA 1 – для дітей 0-6 місяців; FRISO HA 2 – для дітей 6-12 місяців; FRISO GOLD 2 – для дітей 6-12 місяців.

Перед застосуванням необхідна консультація фахівця.

8. Терхегген - Ларро С., Хау И.М., Шаафсма А., Вуутерс Е.

Клиническая оценка новой смеси на основе глубокого гидролизата белка у детей с аллергией к белкам коровьего молока: двойное слепое перекрестное исследование. Вopr. детск. диетологии. 2005; 5: 10 - 14.

9. Dupont C., Hol J., Nieuwenhuis E. An extensively hydrolysed casein - based formula for infants with cows'milk protein allergy: tolerance/hypo - allergenicity and growth catch - up. British Journal of Nutrition. 2015; 113: 1102 - 1112.

10. Hochwallner H., Schulmeister U., Swoboda I., et al. Infant milk formulas differ regarding their allergenic activity and induction of T - cell and cytokine responses. Allergy. 2017; Mar; 72(3): 416 - 424.

11. Łoś - Rycharska E., Kierszewicz Z., Czerwionka - Szafarska M. Medium chain triglycerides (MCT) formulas in paediatric and allergological practice. Prz Gastroenterol. 2016; 11(4): 226-231.

12. Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H., Bahna S.L., von Berg A., Beyer K., Bozzola M. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. World Allergy Organ J. 2010 Apr; 3(4): 57 - 161.



Гаряча лінія Friso: 0 800 300 313



www.friso.com.ua

Гастроінтестинальні форми алергічних захворювань, що супроводжуються гемоколітичним синдромом, у дітей раннього віку

Резюме. Стаття присвячена обговоренню проблеми поширення алергічних захворювань серед дітей раннього та молодшого віку. Гастроінтестинальні порушення дитячого віку, викликані низкою алергенів, але частіше за все контактом із білками коров'ячого молока, є однією з найбільш частих і найскладніших клінічних проблем для лікаря-педіатра. Особлива увага в цій статті приділяється так званим не-IgE-опосередкованим формам алергії до білків коров'ячого молока, тобто таким формам алергії, при яких відбувається ураження епітелію травного тракту дитини за відсутності будь-яких шкірних і/або респіраторних проявів. Частина цих форм алергії супроводжується гемоколітичним синдромом, що є тривожним сигналом, або так званим «червоним прапорцем», для педіатрів та сімейних лікарів і вимагає уваги, диференціальної діагностики та грамотної адекватної терапії. Істотним (а в низці випадків і єдиним) компонентом такої терапії є елімінація алергену з раціону дитини або матері-годувальниці і/або призначення заміни грудного молока, що не містить причинно-значущого алергену. З цією метою відповідно до рекомендацій Європейської академії алергології та клінічної імунології для дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні, пропонується використовувати або суміші з глибоким гідролізом білка як суміші першого вибору, або амінокислотні формули, але тільки при непереносимості сумішей на основі глибокого гідролізу білкової молекули.

Ключові слова: харчова алергія; білок коров'ячого молока; діти; алергічне ураження шлунково-кишкового тракту

Проблема алергії та алергічних захворювань є найбільш актуальною та найбільш складною у практиці педіатра та сімейного лікаря. На сьогодні, за даними ВООЗ, понад 40–50 % населення планети страждають від різних алергічних захворювань: бронхіальної астми, atopічного дерматиту, риніту, кон'юнктивіту, полінозу, різних проявів харчової й лікарської алергії тощо. За науковим прогнозом, очікується подальше зростання числа алергічних захворювань, тобто можна буде говорити про наявність неінфекційної пандемії.

На жаль, зараз відсутні точні дані про поширеність харчової алергічної реакції у світі: скоріше за все, це пов'язано, з одного боку, з численними проявами захворювання, що зачіпають багато органів і систем, а

з іншого — із труднощами верифікації діагнозу в клінічній практиці. Згідно зі статистичними даними, у світі налічується приблизно 520 млн осіб, які страждають саме від харчової алергії. Що стосується дітей, то в малюків із кожним десятиліттям харчова алергія стає предметом серйозного занепокоєння як батьків, так і лікарів. Частота патології різко зросла за останнє десятиліття і досягає 10 % серед дитячої популяції у всьому світі. Так, у США поширеність харчової алергії в дітей віком до 18 років збільшилася на 18 %, а частота амбулаторних відвідувань, пов'язаних із даною проблемою, зросла в три рази за останні 7 років. У Канаді поширеність патології становить приблизно 7 % [1–3].

При цьому далеко не всі несприятливі реакції на їжу належать до харчової алергії. За загальноприйнятим визначенням, до харчової алергії відносять тільки імунологічно зумовлені реакції. До несприятливих реакцій на їжу належить і низка метаболічних захворювань, токсичних реакцій, непереносимість харчових продуктів тощо. Сьогодні найбільш повною, структурованою й клінічно адаптованою є класифікація проявів харчової алергії за патогенетичним принципом, наведена в керівництві з ведення хворих із харчовою алергією й анафілаксією Європейської академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [1] (рис. 1).

За цією класифікацією, алергія — це класична імунна реакція. Дослівний переклад слова «алергія» — «змінена реакція», тобто це набута болісна (підвищена, гіперреакція) реакція з боку нашої імунної системи, що виникає у відповідь на дію алергену, виявляється симптомами будь-якого алергічного захворювання. Таким чином, алергічна реакція — це патологічна форма імунної реакції, тобто це група патологічних станів, що характеризуються незвичайною й надмірною імунною відповіддю на специфічні білки їжі, можуть мати як IgE-, так і не-IgE-опосередковані механізми (рис. 2).

Серед усіх несприятливих реакцій на їжу харчова алергія є однією з найбільш обговорюваних проблем.

Безперечно, практично будь-який білковий продукт, що використовується в харчуванні дитини, особливо раннього віку, може викликати розвиток алергічних реакцій або захворювань. Однак найбільш важливим, найбільш значущим алергеном у харчуванні дітей, у тому числі і дітей раннього віку, є білок коров'ячого молока (БКМ).

Білок коров'ячого молока — найчастіша причина не тільки розвитку харчової алергії, а й інших несприятливих харчових реакцій у дітей першого року життя, насамперед гастроінтестинальної алергії. Зазвичай у практикуючого лікаря виникає чимало труднощів і помилок, пов'язаних із діагностикою гастроінтестинальної харчової алергії. Ці помилки пояснюються як суб'єктивними, так і об'єктивними причинами, у першу чергу тим, що гастроінтестинальні реакції на їжу перебігають за не-IgE-опосередкованим механізмом.

Відповідно до цієї адаптованої класифікації, виділяють IgE-опосередковану гастроінтестинальну харчову алергію, змішані IgE-опосередковані й клітинні реакції на їжу й гастроінтестинальні прояви харчової

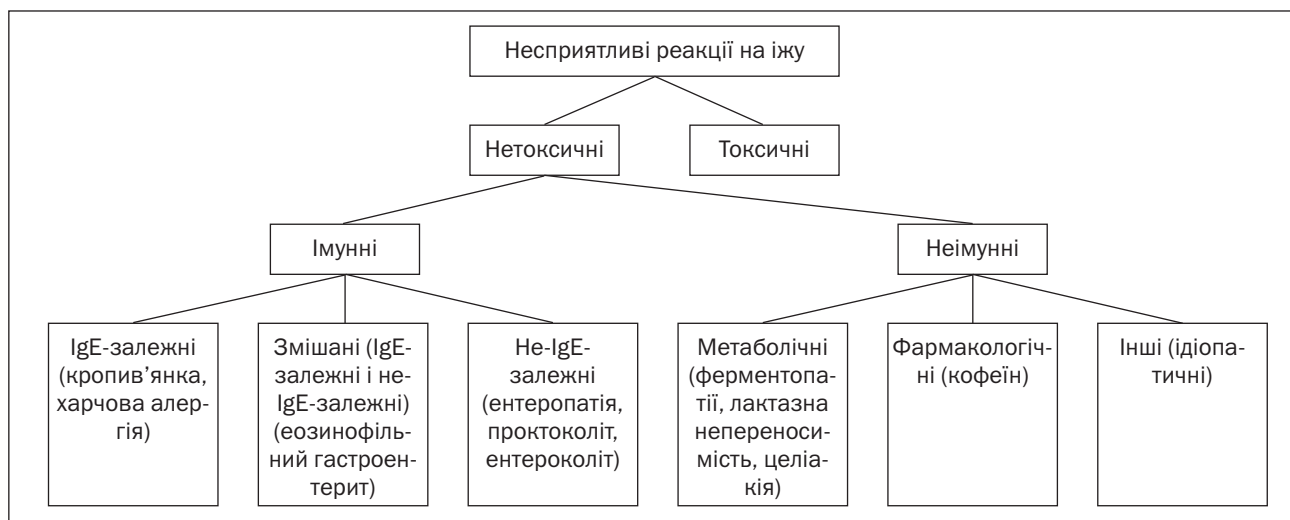


Рисунок 1. Класифікація несприятливих харчових реакцій

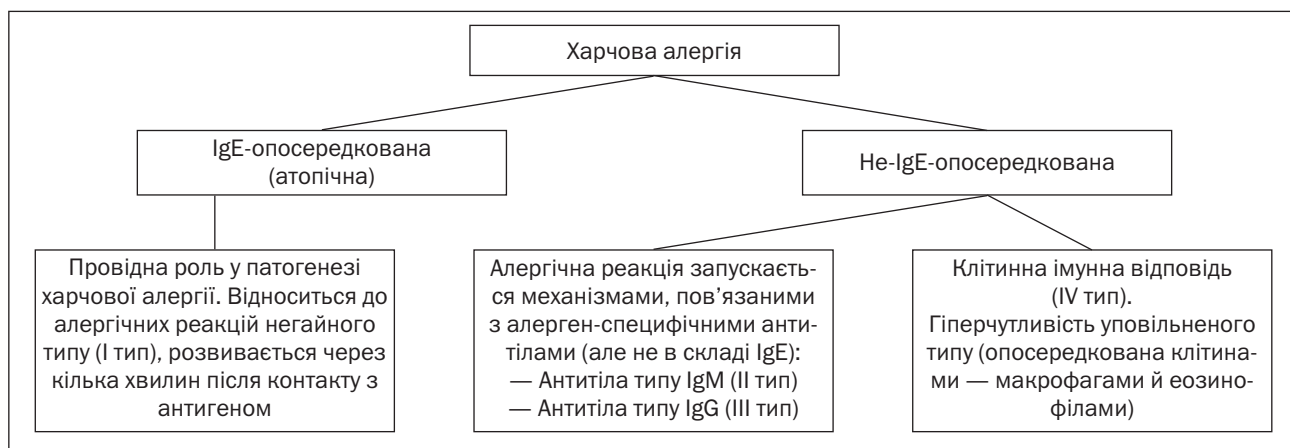


Рисунок 2. Класифікація харчової алергії

алергії, опосередковані клітинними реакціями на їжу. А до гастроінтестинальних проявів харчової алергії, опосередкованих клітинними реакціями на їжу, відносять індукований їжею проктит, проктоколіт та індукований їжею ентероколіт.

Ентероколіт, індукований харчовими білками, або Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), зустрічається переважно в дітей першого року життя, при цьому більшість хворих на ентероколіт, індукований харчовими білками, це діти перших днів або місяців життя (від 1 до 3 міс.). FPIES класифікується як не-IgE-опосередкована алергічна реакція, що характеризується наполегливими відрижками, блюванням, вираженими рідкими випорожненнями з великою кількістю слизу, із домішками крові. Клінічні ознаки індукованого харчовими білками ентероколіту подані в керівництві з ведення дітей з алергією до БКМ Всесвітньої алергологічної організації (World Allergy Organization, WAO) [3], є цілком характерними для цього стану. За відсутності адекватної терапії FPIES поступово відмічається затримка фізичного розвитку.

Відповідно до сучасних уявлень, діагностичними критеріями FPIES є [4]: 1) вік дитини до 2 років при першому прояві (часто, але не обов'язково); 2) повторюване блювання, блідість, млявість протягом 2–4 год, що виникають у результаті впливу їжі; 3) симптоми тривають кілька годин і минають, як правило, протягом 6 год. Діарея виникає набагато рідше й пізніше (через 5–10 год); 4) відсутність симптомів, характерних для IgE-опосередкованих реакцій; 5) усунення симптомів після елімінації причинно-значущих білків із харчування дитини; 6) виникнення типових симптомів протягом 2–4 год при повторному прийомі продукту або проведенні провокаційної проби. Двох аналогічних епізодів достатньо для остаточного встановлення діагнозу без провокаційної проби.

Треба пам'ятати, що дослідження загального і специфічних IgE при FPIES не інформативні, шкірні проби теж завжди негативні. При морфологічному дослідженні характерним є активне імунне еозинофільне запалення слизової оболонки й підслизового шару тонкої кишки.

Клінічна картина білок-індукованого ентероколіту часто нагадує маніфестацію некротизуючого ентероколіту (НЕК), тим більше що часові інтервали розвитку цих двох патологічних станів збігаються. Відрізнити FPIES від НЕК можна, спираючись на морфологічні відмінності, а також застосовуючи три диференціальні правила:

1) алергія до БКМ, що виявляється ентероколітом, може розвинути лише при впливі на кишечник продуктів, що містять БКМ (суміші на основі коров'ячого молока);

2) важливим є час виникнення симптомів від початку ентерального харчування — це в середньому 23-тя доба (що пов'язане з незрілістю імунної системи);

3) необхідно враховувати час зникнення симптомів, які при алергії до БКМ починають згасати одразу ж після виключення з раціону алергену, чого не відбувається при відміні ентерального харчування в дітей із НЕК.

Розвиток симптомів FPIES на тлі виключно грудного вигодовування відбувається вкрай рідко й обмежується окремими клінічними випадками, які пояснюються потраплянням невеликої кількості БКМ із харчування матері через грудне молоко [5].

Ентеропатія, індукована харчовими білками, або FPIE, зазвичай маніфестує у віці понад 4–6 міс. Відмінними ознаками ентеропатії є ураження ворсинок і пов'язаний із цим синдром мальабсорбції: хронічна секреторна «кривава» діарея, істотний дефіцит маси тіла, м'язова дистрофія. Ентеропатії притаманний характерний габітус дитини: великий живіт, через часте поєднання з гіпопротеїнемією можуть відзначатися набряки, швидко прогресує вторинна затримка фізичного й нервово-психічного розвитку. У випадках розвитку ентеропатії є необхідною диференціальна діагностика з целиакією, при цьому морфологічна картина білок-індукованої ентеропатії також схожа з целиакією: відзначається атрофічний ентерит із пошкодженням та атрофією ворсинок, гіперплазією крипт, запалення, але в слизовому й підслизовому шарах підвищене число еозинофілів.

Відповідно до сучасних уявлень, діагностичними критеріями ентеропатії, індукованої харчовими білками, є [4]: 1) вік дитини до 9 міс. при перших проявах; 2) схожі шлунково-кишкові симптоми (в основному блювання й відсутність збільшення маси тіла) при повторному прийомі провокуючої їжі за відсутності інших причин; 3) підтвердження діагнозу в дитини за допомогою біопсії слизової оболонки кишечника; 4) купірування симптомів протягом декількох тижнів при призначенні елімінаційної дієти з виключенням причинно-значущих продуктів (однак повне відновлення ворсинок може зайняти кілька місяців).

У дітей раннього віку й алергічна ентеропатія, і білок-індукований ентероколіт вірогідно частіше бувають обумовлені гіперчутливістю саме до БКМ, проте зрідка можливе їх поєднання з алергією на сою, яйце, пшеницю та інші продукти.

Проктоколіт, індукований харчовими білками, — це найбільш часта причина ректальної кровотечі в грудних дітей. Проктоколіт є не-IgE-опосередкованим захворюванням, викликаним імунною відповіддю проти харчових білків. Проктоколіт характеризується наявністю слизу і/або крові в калі в зовні здорового немовляти. Цей патологічний стан виникає внаслідок клітинно-опосередкованих імунних реакцій із переважною Th1-відповіддю й продукцією IL-2 і INF-γ, що викликають ураження сегментів товстої кишки.

Зазвичай захворювання дебютує протягом перших 6 місяців життя (у середньому у 2 місяці), хоча може маніфестувати з перших днів життя. Крім гемоколіту, симптомами проктоколіту можуть бути слиз у калі (у вигляді прожилок або тяжів, це навіть може бути єдиним проявом, тобто кров макроскопічно може не визначатися). При мікроскопії в слизі зазвичай виявляють підвищену кількість лейкоцитів, значна частина яких представлена еозинофілами. Іноді основні симптоми проктоколіту асоціюються з кишковою колікою і збільшенням частоти випорожнень. Незважаючи на

наявність таких серйозних симптомів, як слиз і кров у випорожненнях, діти практично завжди виглядають здоровими й у них добра прибавка в масі. Це слід враховувати в диференціальній діагностиці проктоколіту, індукованого харчовими білками, з іншими захворюваннями (наприклад, кишковими інфекціями, запальними захворюваннями кишечника), при яких, як правило, поряд із симптомами гемоколіту мають місце тяжкий стан дитини, зневоднення, погана прибавка маси тіла або схуднення, а також виражені гематологічні зміни.

Поява крові в калі пов'язана з підвищеною уразливістю запаленої слизової оболонки товстої кишки, а в низці випадків із наявністю ерозій. Кров може бути змішана зі слизом або бути у вигляді крапель і прожилок (що часто помилково розцінюють як прояв періанальних тріщин). У будь-якому разі крововтрата, як правило, є мінімальною й не веде до розвитку змін [3, 7]. Необхідно мати на увазі, що в дітей із проктоколітом маркери атопії (атопічний дерматит, обтяжений алергічний сімейний анамнез, підвищення рівня еозинофілів у крові) зустрічаються не набагато частіше, ніж у звичайній популяції. Рідко можна виявити підвищення титру загального і специфічних IgE, а також позитивні шкірні prick-тести. Це пояснюється не-IgE-залежним механізмом розвитку даного захворювання. Для діагностичних цілей ендоскопія не потрібна, але в тих випадках, коли її проводять, виявляють еритему, контактну уразливість, ослаблення судинного рисунка й лімфонулярну гіперплазію. У тяжких випадках виявляють ерозії в прямій кишці, іноді зміни охоплюють всю товсту кишку. При гістологічному дослідженні виявляють збільшене число еозинофілів у власній пластинці слизової оболонки (> 6 еозинофілів $\times 400$) [8]. У тяжких випадках спостерігають проникнення еозинофілів в епітелій крипт (еозинофільний криптит), скупчення еозинофілів (еозинофільні мікроабсцеси) й наявність нейтрофілів (активне запалення).

Діагностичними критеріями проктоколіту, індукованого харчовими білками, є [4]: 1) наявність невеликої кількості крові в калі в дитини за відсутності інших клінічних симптомів; 2) зникнення симптомів після виключення всіх причинно-значущих білків; 3) виключення інших можливих причин ректальної кровотечі.

Таким чином, на сьогодні загальноприйнятий діагностичний тест для проктоколіту відсутній, діагноз проктоколіту в педіатричній практиці — це клінічний діагноз, що цілком відповідає сучасним настановам. Так, Європейська академія алергології та клінічної імунології [9] у 2015 році оприлюднила гайдлайн, згідно з яким діагноз проктоколіту повинен бути заснованим на анамнезі, симптомах, клінічній історії, елімінаційній дієті, тільки іноді — на спеціально розробленій харчовій провокаційній пробі. Отже, у більшості випадків будь-яка інструментальна та лабораторна діагностика буде зайвою, оскільки правильно обрана тактика лікування вже дасть позитивний результат і буде маркером правильно встановленого діагнозу.

Частим причинним фактором проктоколіту, індукованого харчовими білками, є введення в харчування дитини сумішей на основі коров'ячого молока й сої. Синдром може розвинутися й у дітей, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні (згідно зі статистикою, у 60 % випадків проктоколіт розвивається саме в дітей на природному вигодовуванні) [8], у цьому випадку імунна відповідь спрямована на продукти, що входять у раціон матері, але при елімінації з харчування дитини і/або матері-годувальниці продуктів, що містять БКМ (і сої), купірування ознак явної кровотечі відбувається протягом 72 год [6].

Якщо дитина отримує материнське молоко, то грудне вигодовування зберігається в максимальному обсязі, а лікування проктоколіту полягає в елімінації алергену з раціону матері-годувальниці (якщо дитина перебувала на природному вигодовуванні) або переведенні на суміші з глибоким гідролізом білків (якщо дитина перебувала на штучному вигодовуванні та отримувала суміш на основі коров'ячого молока або сої). Згідно з настановами та гайдлайнами, не рекомендується застосування будь-яких сумішей на основі часткових гідролізатів: існує доказова база, яка підтверджує, що часткові гідролізати (сироватка або казеїн) можуть знижувати ризик розвитку харчової алергії в дітей із групи ризику порівняно з використанням сумішей на основі незбираного білка (за умови виключення БКМ із раціону дитини), тобто такі заміники грудного молока будуть ефективними тільки для профілактики харчової алергії, а не для її лікування. Отже, у більшості випадків проктоколіту, що з'явився в дитини, яка перебуває на штучному вигодовуванні, першим вибором є суміш — глибокий гідролізат (eHF) [2, 10, 11].

Прикладом таких сучасних заміників грудного молока можуть бути суміші-гідролізати, що випускаються в Нідерландах компанією FrieslandCampina, — Friso PEP та Friso PEP AC.

Friso PEP — глибокий гідролізат сироватково-го білка, який зазвичай використовується для лікування при легких і середньотяжких формах харчової алергії. Склад Friso PEP відповідає особливим нутритивним потребам дітей із симптомами алергії до білків коров'ячого молока, забезпечуючи дитину всіма необхідними поживними речовинами для підтримки здорового зростання й розвитку. Суміш можна використовувати як частину спеціальної дієти — як єдине джерело харчування, можна використовувати для приготування страв прикорму, також вона підходить і для тривалого вигодовування завдяки збалансованому складу — комплексу антиоксидантів, нуклеотидів, максимально фізіологічному вуглеводному профілю (лактоза — 46 % від загальної кількості вуглеводів, підтримка активності лактази, пребіотичний ефект, забезпечення кращого засвоєння Ca); максимально фізіологічному жировому профілю (немає СЦТ + немає слідів білка); майже ідеальному з алергологічної точки зору білковому складу (8 % пептидів із молекулярною масою $< 3,5$ kDa, тобто не мають алергопотенціалу; менше 1 % пептидів > 6 kDa; 16 % пепти-

дів — 2–10 kDa, тобто сприяють виробленню оральної толерантності). Крім того, загальна низька кількість амінокислот забезпечує суміші гарну органолептику, що є важливим для високої комплаєнтності маленьких пацієнтів.

Жировий компонент гідролізатів представлений рослинними тригліцеридами, у молекулу яких входять довголанцюгові жирні кислоти. Суміш рослинних олій містить велику кількість ненасичених жирних кислот, у тому числі збалансоване співвідношення незамінних жирних кислот — лінолевої й альфа-ліноленової, що є попередниками довголанцюгових ненасичених жирних кислот омега-6 і омега-3 відповідно. Останні виконують важливі біологічні функції, входячи до складу мембран клітин головного мозку й сітківки.

Традиційно вважається, що сироваткові гідролізати є більш фізіологічними, оскільки сироватковий білок є основним білком жіночого молока. Крім того, сироваткові гідролізати мають більш приємні смак і запах порівняно із сумішами на основі гідролізу казеїну. Однак при високому ступені сенситивізації до білків коров'ячого молока, тяжкому перебігу захворювання, несприятливій реакції на сироваткові гідролізати більш ефективним є використання казеїнових гідролізатів. Це обумовлене тим, що казеїнові гідролізати містять більшу кількість пептидів із низькомолекулярною масою, ніж сироваткові, тому алергічні реакції при їх вживанні практично не зустрічаються.

Friso PEP AC — це глибокий гідролізат казеїну, який містить велику кількість пептидів із мінімальною молекулярною масою — 3500 Da. Тому вважається, що алергічні анафілактичні реакції при його вживанні зустрічаються вкрай рідко. Лікарі зазвичай роблять вибір на користь казеїнових гідролізатів тоді, коли стикаються з тяжкими формами алергії в дитини (FPIES або FPIE), або ж тоді, коли вживання сироваткових гідролізатів неможливе або небажане.

Friso PEP AC (AC — Allergy Care) має доведену клінічну ефективність для дітей із тяжкими проявами харчової алергії, а також при поєднанні шкірних проявів алергії з гастроінтестинальними (відрижки, запори, коліки) та може використовуватися для тривалого вигодовування. Суміш містить лінолеву й α -ліноленову кислоти (незамінні омега-3 й омега-6 жирні кислоти для розвитку мозку й органів зору), нуклеотиди, що підтримують розвиток імунної системи, холін, рослинні довголанцюгові жири, склад яких максимально наближений до грудного молока й не відрізняється від стандарту адаптованих молочних сумішей. Не містить лактозу, яка при наявності синдрому мальабсорбції, характерного як для ентеропатії, так і для ентероколіту, буде погіршувати клінічний перебіг захворювання. Також важливим є те, що завдяки низькій кількості вільних амінокислот забезпечується оптимальне використання всмоктувальної здатності тонкої кишки, що сприятиме зменшенню діарейного синдрому й нормалізації моторної функції кишечника.

Для дітей із гастроінтестинальними проявами харчової алергії й синдромом мальабсорбції, зумовлени-

ми алергією до білка коров'ячого молока, перевагу слід віддавати спеціалізованим сумішам, які легко всмоктуються в систему ворітної вени, минаючи лімфатичні судини, не потребуючи емульгування й участі панкреатичної ліпази. З огляду на особливості ліпідного складу подібних сумішей вони призначаються й у випадках вираженого порушення нутритивного статусу у хворих з алергічною патологією.

Таким чином, використовуючи лінійку сумішей-гідролізатів, що випускаються компанією FrieslandCampina, як приклад, можна сказати, що за наявності більш тяжких клінічних форм захворювання, таких як білок-індукований ентероколіт або білок-індукована ентеропатія, слід віддавати перевагу казеїновому гідролізату (Friso PEP AC). У разі більш легкої форми розвитку хвороби, за наявності білок-індукованого проктоколіту, перевагу треба віддавати сироватковому гідролізату (Friso PEP).

Однак у 10 % випадків розвиток проктоколіту можливий у дітей, які отримували суміші на основі високогідролізованих білків коров'ячого молока [2, 9, 10]. У цій ситуації дитину переводять на амінокислотні суміші, що веде до повного зникнення симптомів. Так, суміш на основі амінокислот (AAF) рекомендується як перший вибір при анафілаксії й еозинофільному езофагіті; як другий вибір — при непереносимості eHF [11].

Соеві суміші в даний час обмежено використовуються в дітей з алергією до БКМ і не рекомендуються при гастроінтестинальних проявах алергії. Висока частота перехресних реакцій до білків коров'ячого та козячого молока робить недоцільним застосування з лікувальною метою сумішей на основі козячого молока через наявність гомологічних амінокислотних послідовностей. До речі, усіма міжнародними товариствами, гастроентерологами, алергологами й нутриціологами [9] не рекомендується використання в харчуванні дітей з алергією до БКМ продуктів і сумішей на основі молока інших тварин у зв'язку з високою частотою перехресних алергічних реакцій — до 95 % (для козячого молока).

Тривалість діагностичної дієти, згідно з клінічними рекомендаціями, залежить від форми харчової алергії. Вона повинна бути максимально короткою, але достатньою для того, щоб оцінити зникнення або стабілізацію клінічних симптомів. Пацієнтам з мальабсорбцією, а також із затримкою показників фізичного розвитку (FPIES або ентеропатія, що індукована харчовими білками) для оцінки відповіді на елімінаційну дієту може знадобитися не менше 2–4 тижнів [10]. Якщо діагноз буде підтвердженим, то рекомендується суворе дотримання дієтотерапії протягом 12–18 місяців, а дані про розвиток толерантності варіюють: у середньому від 2–3 до 5 років. Якщо за ці терміни симптоматика не знімається, наявність алергії до передбачуваного продукту малоімовірна; проте слід пам'ятати, що в таких випадках необхідно виключити множинний характер харчової алергії [10]. У разі наявності проктоколіту, що індукований харчовими білками, розвиток толерантності відбувається

до віку від 1 до 3 років, більшість досягає клінічної толерантності до 1 року життя.

Прогноз розвитку толерантності залежить від віку пацієнта й титру sIgE на момент встановлення діагнозу. У разі виникнення IgE-негативних гастроінтестинальних алергічних захворювань, що супроводжуються гомоклітом, термін розвитку толерантності може досягати 100 % пацієнтів до 5 років [12].

Підсумовуючи вищевикладене, можна процитувати основні тези, викладені в рекомендаціях EAACI, 2015 [9], а саме:

1. Формули на основі глибокого гідролізу білка коров'ячого молока — перший вибір у дітей грудного та раннього віку.

2. Дані суміші повинні забезпечувати адекватне зростання й розвиток (важливо в дітей перших 6 місяців життя до введення продуктів прикорму).

3. Формули на основі окремих амінокислот також можуть бути рекомендовані для пацієнтів із тяжкими симптомами.

4. Соеві суміші не слід рекомендувати до 6 місяців і в будь-якому віці при наявності шлунково-кишкових симптомів.

5. У дітей від 6 до 12 місяців життя призначення соєвих сумішей повинно розглядатися на індивідуальній основі.

6. Формули на основі частково гідролізованого білка не є показаними для лікування алергії до БКМ.

Таким чином, зараз для створення повноцінного раціону дітям, які страждають на алергію до БКМ, широко використовуються спеціалізовані продукти, а саме суміші на основі високогідролізованого молочного білка або амінокислот [2, 9, 11, 12]. І тільки своєчасно призначена адекватна дієта й подальше суворе дотримання елімінаційних раціонів є єдиною ефективною тактикою ведення дітей, які страждають на гастроінтестинальні форми алергії.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Leonard S.A., Nowak-Węgrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.* 2012. 24(6). 739-745. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283599ca1.

2. Nowak-Węgrzyn A., Chehade M., Groetch M.E. et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-work-group report of the adverse reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017 Apr. 139 (4). 1111-1126. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966. Epub 2017 Feb 4.

3. Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010. 21 Suppl. 1-125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.

4. Caubet J.C., Szajewska H., Shamir R., Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017. 28(1). 6-17. doi: 10.1111/pai.12659.

5. Monti G., Castagno E., Liguori S.A. et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. 127(3). 679-680. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.017.

6. Lee J.H., Choe Y.H., Lee S.K. et al. Allergic proctitis and abdominal distention mimicking Hirschsprung's disease in infants. *Acta Paediatr.* 2007. 96(12). 1784-1789. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00536.x.

7. Jin-Bok Hwang, Moon Ho Park, Yu Na Kang et al. Advanced Criteria for Clinicopathological Diagnosis of Food Protein-induced Proctocolitis. *J. Korean Med. Sci.* 2007. 22. 213-217.

8. Koletzko S., Niggemann B., Arato A. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. 55(2). 221-229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.

9. European Symposium on Precision Medicine in Allergy and Airways Diseases: Report of the European Union Parliament Symposium (October 14, 2015). *Allergy.* 2016. 71. doi: 10.1111/all.12819.

10. Agostoni C., Terracciano L., Varin E., Fiocchi A. The Nutritional Value of Protein-hydrolyzed Formulae. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016. 56(1). 65-9. doi: 10.1080/10408398.2012.713047.

11. Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients.* 2017 Jul 10. 9 (7).

12. Vandenplas Y., Koletzko S. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch. Dis. Child.* 2007 Oct. 92(10). 902-8.

Отримано/Received 23.12.2020

Рецензовано/Revised 08.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.01.2021 ■

Information about author

Olga Yu. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education the Ministry of Health of Ukraine, Kharkov, Ukraine, fax: (057) 725 03 58; e-mail: olga.yu.belousova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4983-1713

O.Yu. Belousova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Gastrointestinal forms of allergic diseases, which are accompanied by hemorrhagic colitis syndrome, in young children

Abstract. The article discusses the problem of the spread of allergic diseases among young children. Infant gastrointestinal disorders, caused by a range of allergens, but most often by exposure to cow's milk proteins, are one of the most frequent and at the same time most difficult clinical problems for the pediatrician.

Particular attention in this article is paid to the so-called non-IgE-mediated forms of allergy to cow's milk proteins, that is, to such forms of allergy in which the epithelium of the child's digestive tract is damaged in the absence of any skin and/or respiratory manifestations. Some of these forms of allergy are accompanied

by hemorrhagic colitis syndrome, which is an alarming signal, or the so-called “red flag”, for pediatricians and family doctors, and which requires attention, differential diagnosis and competent adequate therapy. An essential (and in some cases the only) component of such therapy is elimination of the allergen from the diet of a child or a nursing mother and/or the use of a breast milk substitute that does not contain a causative allergen. To this end,

according to the guidelines of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, it is proposed to use in formula-fed children either extensively hydrolyzed formulas as the first choice formulas, or amino acid formulas, but only with intolerance of extensively hydrolyzed formulas.

Keywords: food allergies; cow's milk protein; children; allergic lesions of the gastrointestinal tract

Белоусова О.Ю.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Гастроинтестинальные формы аллергических заболеваний, которые сопровождаются гемоколитическим синдромом, у детей раннего возраста

Резюме. Статья посвящена обсуждению проблемы распространения аллергических заболеваний среди детей раннего и младшего возраста. Гастроинтестинальные нарушения младенческого возраста, вызванные рядом аллергенов, но чаще всего контактом с белками коровьего молока, являются одной из самых частых и самых сложных клинических проблем для врача-педиатра. Особое внимание в данной статье уделяется так называемым не-IgE-опосредованным формам аллергии к белкам коровьего молока, то есть таким формам аллергии, при которых происходит поражение эпителия пищеварительного тракта ребенка при отсутствии каких-либо кожных и/или респираторных проявлений. Часть этих форм аллергии сопровождаются гемоколитическим синдромом, который является тревожным сигналом, или так называемым «красным флажком», для педиатров и семейных врачей и тре-

бует внимания, дифференциальной диагностики и грамотной адекватной терапии. Существенным (а в ряде случаев и единственным) компонентом такой терапии является элиминация аллергена из рациона ребенка или кормящей матери и/или назначение заменителя грудного молока, не содержащего причинно-значимый аллерген. С этой целью согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии для детей, находящихся на искусственном вскармливании, предлагается использовать либо смеси с глубоким гидролизом белка как смеси первого выбора, либо аминокислотные формулы, но только при непереносимости смесей на основе глубокого гидролиза белковой молекулы.

Ключевые слова: пищевая аллергия; белок коровьего молока; дети; аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта



Scarlet fever on the background of toxicodermia in a child: case report and mini-review

Abstract. The article presents a case of scarlet fever on the background of toxicodermia in a 12-year-old girl. The disease most probably developed in response to a combination of etiological factors such as bacterial infection and allergic reaction to exotoxins. The clinical picture was dubious, involving mucous membranes of the nose, mouth, and skin. Parenteral administration of glucocorticoids, antihistamines, detoxification, antibiotic therapy, and topical treatment led to rapid regression of clinical symptoms and prevented the development of complications. Sometimes, it is difficult to determine the etiology of toxicodermia combined with scarlet fever. Physicians should examine all patients with allergodermatoses for the presence of beta-hemolytic streptococcus and antibodies.

Keywords: children; scarlet fever; toxicodermia; toxic allergic dermatitis

Introduction

Scarlet fever is an acute anthroponotic infectious disease characterized by exudative pharyngitis, fever, and bright red exanthem. It is caused by streptococcal pyrogenic exotoxins types A, B, and C produced by group A beta-hemolytic streptococci, which can be found in secretions and discharge from the skin, nose, throat, and ears. Scarlet fever is associated with purulent-septic and allergic complications [1–5]. Toxicodermia is an inflammation of the skin caused by any toxic substance [10, 11]. Therefore, both diseases can be combined in one clinical case.

The etiology of toxicodermia combined with scarlet fever in children is complex and not fully studied, and probably potentiated by toxins synthesized by group A beta-hemolytic streptococci. Due to the severity of skin reactions, early detection, diagnosis, treatment, and the development of preventive agents in scarlet fever with toxicodermia are important for improving clinical outcomes.

Case presentation

A girl aged 12 years was hospitalized to Ternopil Regional Children's Clinical Hospital with complaints of the rise in temperature to 37.9 °C, headache, sore throat, and painful swallowing, ophthalmalgia, hyperemia of the skin

and a characteristic finely spotted rash on the face, trunk, and extremities.

Morphologically, rashes are finely speckled, finely spotted elements with a tendency to merge, spread by area; they form a dense pink field on the skin. The disease began acutely one day before. During 2–3 days, the rashes spread over the body with the predominant localization on the face, trunk, extremities and appeared on the oral mucosa. According to the history of the disease, it is known that before the onset of symptoms, the girl played with a synthetic toy made of polymeric materials. Also, according to parents, contact redness of hands and itching of the skin were noted previously. Two weeks before the disease, they visited the otolaryngologist for the sore throat. Antibiotic therapy was not prescribed, only symptomatic treatment.

Objective examination. The general condition of the child is of moderate severity due to the exanthem and intoxication syndromes. Weight 54 kg, height 160 cm. The girl is conscious, reacts to the examination adequately. Body temperature 37.9 °C. The skin is pale pink, with elements of small, finely spotted rashes on the hyperemic background of the skin of the face, torso, limbs, especially pronounced in natural folds; visible mucous membranes are hyperemic. The tongue is moist, surrounded by a thick white fur with

signs of epithelial desquamation on the surface. The sub-mandibular lymph nodes are enlarged, elastic in consistency, not painful. By percussion the boundaries of the heart are age-dependent, auscultatory activity of the heart is rhythmic, the tones are sound, light systolic noise is present, heart rate is 96/min. The percussion of the lungs produces a clear pulmonary sound, there is vesicular respiration, and the breath rate is 22/min. The abdomen is symmetrical, not distended and soft on palpation. The liver protrudes 1 cm below the intercostal margin, its surface is smooth, elastic and it is not painful. Spleen is not enlarged.

A dynamic observation was conducted, the spread and intensity of rashes increased. The girl's face is slightly swollen, the cheeks are bright red, pallor of the nasolabial triangle was observed. At the objective examination of the oropharynx, a diffused hyperemia of the soft palate, tongue, and tonsils, the desquamation of the epithelium of the tongue are observed (Fig. 1).

The common clinical methods of examination were defined taking into consideration the pronounced exanthem syndrome on the background of the hyperthermia, scratches on the skin of the hands.

Blood tests showed anemia (Hb 10.5 g/dL), leukocytosis (white blood count 10.30/ μ l), neutrophilia (34.6 %), eosinophilia (12.0 %), increased levels of antistreptolysine O (994.0 IU/ml), the reactive protein was positive, and rheumatoid factor was negative.

Taking into consideration the characteristic clinical features, scarlet fever on the background of toxicodermmia was diagnosed. Treatment was prescribed with intravenous systemic glucocorticoids at a dose of 3 mg/kg/day (prednisone), together with aminopenicillins (amoxicillin with clavulanic acid), antihistamines (levocetirizine), enterosorbents (silicon dioxide), as well as detoxification therapy (NaCl 0.9%, glucose 5.0%, rheosorbilact), vitamins (ascorbic acid, rutin), oral antiseptics (hexetidine, choline salicylate), skin treatment with topical glucocorticoids (clobetasol), hygienic care of the skin and mucous membranes, compliance with aseptic conditions when patient's stay at home (frequent ventilation, quartz, daily change of clothes and patient's bed linen). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen) were used to reduce body temperature. In the dynamics of treatment, the condition of the child has improved, there were no new rashes. Gradually, against the

background of treatment, the elements of exanthem and enanthem regressed, sometimes with signs of peeling. The child was discharged from the hospital after 14 days, in a good clinical condition.

Discussion and literature review

Streptococcal infections are a group of diseases that can be caused by various serologic groups of streptococci, different in clinical manifestations and common in terms of epidemiology, pathogenesis, morphology and immunology [1–4]. Streptococcal agents cause the most common infections in childhood [2, 5]. The clinical manifestations of these diseases are quite diverse: from light inflammatory processes in mucous membranes, skin, subcutaneous fatty tissue to severe generalized forms that run by a type of septicemia, septicopyemia [2, 3, 6]. The group of streptococcal infections includes nosologies such as scarlet fever, impetigo contagiosum, pyelonephritis, glomerulonephritis, tonsillitis, pharyngitis, otitis, purulent meningitis, pneumonia, osteomyelitis [1–3, 6].

Scarlet fever is a severe infectious disease caused by the group A beta-hemolytic streptococcus (*Streptococcus pyogenes*), characterized by symptoms of general intoxication, acute tonsillitis, regional lymphadenitis, with a finely dotted rash on the skin, followed by residual peeling [2, 4, 7].

Streptococci are spheroidal Gram-positive microorganisms, belonging to the family of Streptococcaceae. Depending on the ability to lyse red blood cells, the streptococci are divided into β (complete hemolysis) [2, 4, 7], α (partial hemolysis) and γ (absence of hemolysis) ones [8, 9]. Nelson in 1981 created the most complete classification of streptococci. Based on the reaction, 21 streptococcal groups were singled out, which differ according to the carbohydrate component of their coating.

Each group is marked by a Latin letter — A, B, C, D, and others [2, 4, 5]. Among all these streptococcal groups, group A is on a special place, it includes *Streptococcus pyogenes* — β -hemolytic streptococcus. There are 80 serovars of



Figure 1. Elements of a rash on the oral mucosa (enanthem)

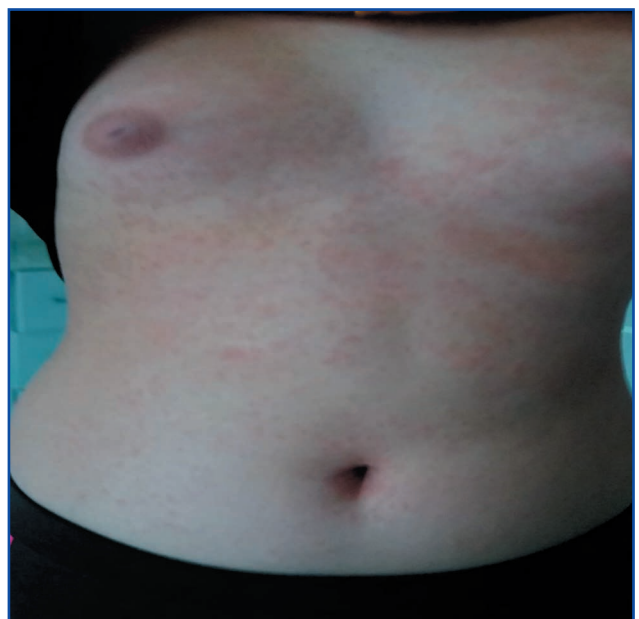


Figure 2. Elements of a rash on the skin (exanthem)

β -hemolytic streptococcus, which are defined in agglutination reaction with the corresponding serums of immunized animals. Streptococci produce toxins, enzymes, hemolysins. Twenty ectocytic agents are identified by their hemolytic group A streptococcus. The most important for the clinic are erythrogenic toxins (A, B, and C) [1–7]. The streptococcal toxin has two fractions — heat-labile and heat-stable. The heat-labile fraction of the toxin is the most important pathogen product of the hemolytic streptococcus during scarlet fever. Apart from the toxic properties, streptococci synthesize enzymes: streptolysin (O and S), diphosphopyridine nucleotidases, streptokinase (A and V), deoxyribonuclease (A, B, C, and D), hyaluronidase, protease, lipase, esterase [2–8]. Group A streptococcal cell wall consists of M-, T- and R-proteins, which have antigenic properties. T-protein is present in all streptococcal strains, on this basis the streptococcal typing on the group is performed. M-protein provides pathogen fixation at the place of adhesion and causes its virulence [3, 7, 9]. Groups C and G streptococci have many virulent factors similar to *S.pyogenes*. Both groups produce streptolysin O and can stimulate an increase of antistreptolysin O titer. In addition, they produce degrading enzymes, including hyaluronidase [2, 3, 5].

Group A streptococcal infections are constantly found in the oropharynx in healthy people but only in 15.0–20.0 % of them they may be the cause of the disease. Incidence rates depend on the age, climatic conditions, season, crowding, and frequency of people's contacts [4–8]. *Streptococcus pyogenes* sensitive to ampicillin, amoxicillin, azithromycin is found in the oropharyngeal swab of the patient. The child fell ill acutely, the above-mentioned clinical symptoms ap-

peared two weeks after acute tonsillitis caused by a compromised allergic history, the previously noted toxic and allergic dermatitis.

In the clinical classification of scarlet fever, there are typical and atypical forms of three degrees of severity (mild, moderate-to-severe, severe); infectious-allergic or purulent complications are possible [1–5].

The diagnosis of scarlet fever is based on the typical clinical criteria of the incubation period, lasting from several hours to 7 days; onset of acute illness; intoxication syndrome: fever, malaise, headache, lethargy, vomiting. The rash appears on days 1–2 of disease. The spotty rash appears on the hyperemic skin. Places of overwhelming localization of a rash are the flexural surface of the limbs, anterior and lateral surface of the neck, lateral surface of the trunk, abdomen, inner surface of the hips, natural folds of skin. There is no rash on nasolabial triangle (Filatov symptom).

Rash is accumulated in skin folds (Pastia's sign), linear hemorrhagic elements of rash appear. There is a positive "pinch" symptom with new rash elements after physical action on the skin. Hemorrhagic rash, finely-spotted, with cyanotic tinge, dry skin, white dermographism, follicular, lacunar, or necrotic tonsillitis, hyperemia of the soft palate ("burning"), the enanthem on the soft palate may develop. White coating appears on the tongue, and it is gradually cleared from the plaque from 2nd to 4–5th days of illness, then tongue becomes bright red with papillae. Regional submandibular or cervical lymphadenitis is being detected, as well as peeling of the skin from the end of the first week: on the face, neck, on the trunk, extremities, on the hands and feet; changes in phases of the autonomic nervous system: during the first 3–4 days — tachycardia, increased blood pressure, from days 4–5 — bradycardia, lower blood pressure. History data were also collected about contact with people diagnosed with scarlet fever or other streptococcal infection 2–7 days before the onset of symptoms, acute onset, sore throat — acute tonsillitis, presence of regional lymphadenitis, and an appearance of skin rash by the end of day 1 or on day 2. The blood test showed neutrophilic leukocytosis, eosinophilia, erythrocyte sedimentation rate acceleration, presence of IgM (early stage) and IgG (late stage) antibodies to beta-hemolytic streptococcus, the growth of antibody titer to streptococcal M-protein, streptolysin O. The bacteriological method helped detect the growth of beta-hemolytic streptococci in sowing material from a focus of infection. Additional instrumental methods of examination are used depending on the affected organs (radiography, electrocardiography, ultrasound diagnosis) [1–9].

The treatment of a patient with scarlet fever includes bed rest during the acute period (5–7 days), diet therapy (milk and vegetables). Targeted therapy includes broad-spectrum antibiotics: in mild form of disease — penicillins (amoxicillin with clavulanic acid, ampicillin with sulbactam), or macrolides (azithromycin, midecamycin, clarithromycin); in moderate-to-severe — penicillins (amoxicillin with clavulanic acid, ampicillin with sulbactam); in case of severe form of disease, first- or second-generation cephalosporins (cefazolin, cefuroxime), clindamycin, vancomycin are prescribed. Detoxification therapy is carried out by oral and parenteral glucose-saline solutions. Pathogenetic therapy



Figure 3. Elements of a rash on the hand (exanthem)

includes antihistamines (cetirizine, levocetirizine), drugs that strengthen vascular wall (ascorbic acid, rutin), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (paracetamol, ibuprofen). Local sanitation means gargarism using disinfection solutions of antiseptics [1–9].

Prevention of scarlet fever: children, who were in contact with a patient with scarlet fever, are observed for 7 days from the moment of contact. They can be allowed to visit children's group activities after the additional 12-day isolation (total 22 days). Specific prevention of scarlet fever has not been developed yet [5, 7, 8].

Toxicoderma or toxic-allergic dermatitis is the acute inflammation of the skin and sometimes mucous membranes, which arises as a reaction when substances (allergens) that have simultaneously allergic and toxic effects enter the body by respiratory, endodermal, parenteral routes. Thus, the etiological factor does not directly contact the skin, like in case of contact dermatitis, and penetrates the skin through the blood. Exogenous and, less often, endogenous causes predominate in the etiology of toxicoderma [10, 13, 14].

Exogenous causes include medications, infections, food, industrial and household chemicals entering the body through the digestive and respiratory system or directly the bloodstream. Also, substances that may cause toxicoderma can penetrate through any method of their introduction: intravenous, intramuscular, subcutaneous, intradermal, and as a result of absorption through the skin when applied externally. The cause is also an autointoxication with unusual metabolic products and accumulation of autoallergens, which appear in the body due to the dysfunction of the gastrointestinal tract, liver, kidneys, thyroid gland; tumors; metabolic disease [10–14].

The basis for the pathogenesis of toxicoderma is an allergic reaction as a manifestation of the sensitizing effect of an exogenous substance (allergen). Pathogenesis of toxicoderma simultaneously combines toxic and allergic components, which causes the development of various lesions of the skin, mucous membranes, vascular system, internal organs [10, 12, 14].

When toxicoderma is classified by etiological factors, the following forms are present: drug, vaccination, food, auto-intoxication. Three degrees of severity are mild, moderate-to-severe, severe. The prevalence of rashes can be classified as localized, widespread, diffuse. Morphological elements of the skin rash in case of toxicoderma can be spotted, papular, maculopapular, urticarial, vesicular, bullous, nodular, pigmented, purple, bullous haemorrhagic [10–14].

Diagnosis of toxicoderma is based on typical clinical criteria (skin rashes, itching, peeling, burning, impaired skin sensitivity, tearing, gastrointestinal disturbances, fever, malaise, joint pain and headaches, numbness in the tongue, abdominal pain, palpitations, weakness, bronchospasm, nausea, vomiting, diarrhea), history data (recent drug intake, the presence of similar symptoms before taking medication, allergies in the past medical history, the effectiveness of previously conducted desensitizing therapy), findings of physical examination (characteristic skin lesions with polymorphic rash elements — stains, erythema, papules, blisters, nodules, vesicles, erosion, and hemorrhage, accompanied by elevated body temperature, headache, general poor

self-esteem, nausea, eating disorders) [10, 12, 13], which were observed in our patient.

The blood analysis showed leukocytosis, eosinophilia, accelerated erythrocyte sedimentation rate, hypercoagulation, increased levels of IgE, and circulating immune complexes. To identify etiological factors, specific *in vivo* and *in vitro* allergy testing is used [11, 12]. The complexity of the differential diagnosis is due to the fact that symptoms of toxic and allergic dermatitis are typical for other diseases [10, 13]. The most difficult complications of toxicoderma are Lyell's syndrome (toxic epidermal necrolysis), Stevens-Johnson syndrome, toxico-septic shock [12].

Treatment of toxicoderma. First of all, it is termination of the intake of all substances, which presumably could cause the disease, as an etiological factor [10, 11, 14]. Diet in severe allergy. Pathogenetic therapy: systemic glucocorticoids (prednisone, methylprednisolone, dexamethasone), antihistamines (loratadine, desloratadine, cetirizine, levocetirizine, chloropyramine, dimetindene), mast cell stabilizers (ketotifen, zaditen), enterosorbents (silicon dioxide, activated carbon), detoxification therapy (glucose-salt solutions, sodium thiosulfate). Local therapies of the affected skin include the use of topical glucocorticoids (clobetasol, betamethasone, methylprednisolone, mometasone, triamcinolone, prednisone, hydrocortisone, fluocinolone, desonide), adsorbing agents (zinc paste), combined preparations of topical glucocorticoid with antibiotics, antifungals (betamethasone, gentamicin/natamycin, clotrimazole) [10–14].

Conclusions

Scarlet fever combined with toxicoderma is a rare clinical condition, the etiology, and pathogenesis of which are not thoroughly investigated. The pyrogenic exotoxins types A, B, C synthesized by beta-hemolytic streptococci are predisposing factors. Epidemiological and allergic history plays a crucial role in the diagnostic investigation and differential diagnosis in such clinical cases. In our opinion, the use of antibiotics, glucocorticoids, and topical treatment are optimal to stabilize the child's condition, it supports a rapid regression of exanthem with enanthem and prevents the development of complications. Pediatricians should be attentive to streptococcal infection, which may recur and may cause combined infectious-allergic complications.

Author contributions: *S. Nykytyuk* — diagnostic procedures, clinical diagnosis, and treatment decisions, writing the manuscript; *O. Mochulska* — diagnostic procedures; *S. Levenets* — writing the manuscript; *T. Vorontsova* — collection of the articles/published data and their inclusion and interpretation in this review.

All authors contributed to the critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. The authors declare that all the procedures and experiments of this study were done in line with

the ethical standards of the Declaration of Helsinki 1975, as revised in 2008(5), as well as the national law. Informed consent was obtained from the patient included in the study. No funding was received for this study.

References

1. Mun S.J., Kim S.-H., Baek J.Y., Huh K., Cho S.Y., Kang C.I., Chung D.R., Peck K.R. Staphylococcal scarlet fever associated with staphylococcal enterotoxin M in an elderly patient. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019. 85. 7-9. doi: 10.1016/j.ijid.2019.05.012.
2. Lamagni T., Guy R., Chand M., Henderson K.L., Chalker V., Lewis J., Saliba V., Elliot A.J., Smith G.E., Rushton S., Sheridan E.A., Ramsay M., Johnson A.P. Resurgence of scarlet fever in England, 2014–16: a population-based surveillance study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. 18(2). 180–187. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30693-X.
3. Brockmann S.O., Eichner L., Eichner M. Constantly high incidence of scarlet fever in Germany. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. 18(5). 499–500. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30210-X.
4. Liu Y., Chan T.-C., Yap L.-W., Luo Y., Xu W., Qin S., Zhao N., Yu Z., Geng X., Liu S.-L. Resurgence of scarlet fever in China: a 13-year population-based surveillance study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. 18(8). 903–912. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30231-7.
5. Moreland N.J., Webb R.H. Against the trend: a decrease in scarlet fever in New Zealand. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019. 19(12). 1285–1286. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30617-6.
6. Yu D., Liang Y., Ma Y., Shen X., Zheng Y., Yang Y. Changes in M types of *Streptococcus pyogenes* in Chinese children with scarlet fever. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. 20(7). 780. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30441-2.
7. Huang Y., Wen Y., Jia Q., Wang L., Cheng Q., Liu W., Huang T., Xie L. Genome analysis of a multidrug-resistant *Streptococcus sanguis* isolated from a throat swab of a child with scarlet fever. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020. 20. 1–3. doi: 10.1016/j.jgar.2019.10.029.
8. Kramariv S.O., Nadraha O.B., Pypa L.V. *Infectious diseases in children*. Kyiv: Medicine, 2010. 392.
9. *Guidelines of diagnostics and treatment of infectious diseases in children*. Ministry of Healthcare in Ukraine. Prescript #354, date 07/09/2004.
10. Horcajada-Reales C., Pulido-Pérez A., Suárez-Fernández R. Toxicodermas graves: existen las formas combinadas. *Actas Dermo-Sifiligráficas*. 2016. 107(1). 23–33. doi: 10.1016/j.ad.2015.08.006.
11. Guhl Millán G., López-Bran E. Toxicodermias. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018. 12(48). 2846–2853. doi: 10.1016/j.med.2018.01.007.
12. Capón-Álvarez J., Vilas-Sueiro A., Barja-López J.M., Fernández-Flores A. Toxicodermia secundaria a sobredosificación de omeprazol de curso atípico. *Medicina de Familia*. 2018. 44(7). 517–518. doi: 10.1016/j.semerg.2018.03.008.
13. Alvargonzález M., Gijón Conde T. Toxicodermia: a propósito de un caso. *Medicina de Familia*. 2019. 45(3). e13–e14. doi: 10.1016/j.semerg.2019.01.008.
14. Bourrain J.-L. Toxicodermias. *EMC — Dermatología*. 2017. 51(4). 1–13. doi: 10.1016/S1761-2896(17)87052-7.

Received 13.08.2020

Revised 12.10.2020

Accepted 23.11.2020 ■

Information about authors

Svitlana Nykytyuk, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine
Oksana Mochulska, Department of Pediatrics 2, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine
Sofiya Levenets, Department of Pediatrics 2, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine
Tamara Vorontsova, Department of Pediatrics 2, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine

Никитюк С., Мочульська О., Левенець С., Воронцова Т.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», м. Тернопіль, Україна

Скарлатина на тлі токсикодермії в дитини: клінічний випадок і короткий огляд

Резюме. У статті подано випадок скарлатини на фоні токсикодермії в дівчинки 12 років. Клінічна картина найбільш імовірно розвинулася внаслідок поєднання етіологічних факторів, таких як бактеріальна інфекція й алергічна реакція на екзотоксини. Перебіг хвороби ускладнювався ураженням слизової носа, зів та шкіри. Парентеральне призначення глюкокортикоїдів, антибактеріальної терапії, антигістамін-

них препаратів привело до регресування клінічних симптомів і попередило розвиток ускладнень. Іноді важко визначити етіологію токсикодермії, що поєднується зі скарлатиною. Лікарі повинні обстежувати всіх пацієнтів з алергодерматозами на наявність бета-гемолітичного стрептококу й антитіл.

Ключові слова: діти; скарлатина; токсикодермія; токсико-алергічний дерматит

Никитюк С., Мочульская О., Левенев С., Воронцова Т.

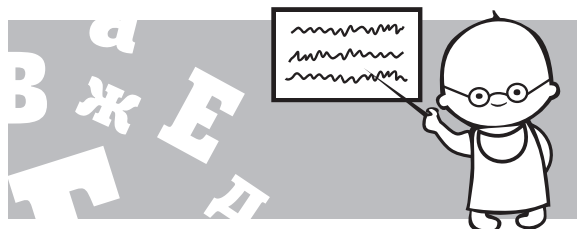
ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского», г. Тернополь, Украина

Скарлатина на фоне токсикодермии у ребенка: клинический случай и краткий обзор

Резюме. В статье представлен случай скарлатины на фоне токсикодермии у девочки 12 лет. Клиническая картина, скорее всего, возникла из-за сочетания этиологических факторов, таких как бактериальная инфекция и аллергическая реакция на экзотоксины. Течение болезни осложнялось поражениями слизистой носа, зева и кожи. Парентеральное введение глюкокортикоидов, антибактериальной терапии, антигистаминных препаратов привело

к регрессированию клинических симптомов и предотвратило развитие осложнений. Иногда трудно дифференцировать этиологию токсикодермии в сочетании со скарлатиной. Врачи должны обследовать всех пациентов с аллергодерматозами на наличие бета-гемолитических стрептококков и антител.

Ключевые слова: дети; скарлатина; токсикодермия; токсико-аллергический дерматит



УДК 616-056.3:615.065]-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.1.2021.226458>

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

Медикаментозна алергія у дітей: що потрібно знати?

Резюме. Реакції на лікарський засіб є причиною близько 6,5 % усіх госпіталізацій. Вони розвиваються в 15 % пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні. Можливість їх розвитку слід враховувати при диференціальній діагностиці, коли будь-яка медична проблема виникає в людини, яка вживає ліки. У дітей основною складністю в діагностиці медикаментозної алергії є диференціація макулопапульозних висипань як реакції на лікарський засіб від вірусної екзантеми, що спостерігається доволі часто в цій віковій групі. При лікуванні алергічних реакцій першим кроком є негайне припинення дії причинного препарату. Уникнення застосування безрецептурних препаратів і вживання ліків всередину, якщо це можливо, важливе щодо профілактики медикаментозної алергії. При виборі альтернативного препарату слід враховувати перехресну реактивність між препаратами з подібною структурою. На амбулаторному етапі для профілактики й лікування реакцій на лікарський засіб можуть бути використані антигістамінні середники, зокрема диметиндену малеат — Едермік.

Ключові слова: медикаментозна алергія; діагностика; лікування; діти; діти раннього віку; алергічні реакції; диметиндену малеат; Едермік

Про побічні реакції щонайменше на один препарат повідомляється у 2,9–16,8 % випадків серед педіатричних пацієнтів [1–4]. Однак лише декілька з тих, про які повідомляють батьки самостійно, є підтвердженою гіперчутливістю до лікарських засобів [5, 6]. Ярлик медикаментозної алергії (МА) у дітей може призвести до використання менш ефективних методів лікування різних захворювань, збільшення ризику стійкості до антибіотиків і вищих витрат на лікування протягом усього життя [7]. Тому у випадку виникнення реакції на ліки в педіатричного пацієнта лікар повинен забезпечити відповідну діагностику й лікування або направити хворого до дитячого алерголога.

Основні визначення й термінологія

Побічна реакція на лікарські засоби (adverse drug reaction — ADR) визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я як «будь-яке виявлення небажаного, тобто невідповідного меті фармакотерапії, іноді небезпечного впливу ліків на організм, що виникає в діапазоні терапевтичних доз (рекомендованих для лі-

кування, діагностики або профілактики захворювань)» [8]. ADR традиційно поділяються на реакції типу А і типу В (табл. 1). Реакції типу А є залежними від дози, з передбачуваними наслідками відомої фармакологічної дії препарату, на них припадає 80 % випадків ADR. Реакції типу В є менш поширеними, не залежать від дози, непередбачувані й не пов'язані з фармакологічною дією препарату [9]. МА, що входить до складу реакцій типу В, викликані несприятливим впливом препаратів, вони клінічно нагадують алергічні реакції. МА — це гіперчутливість до медикаментів (МГ), для яких виявлений імунологічний механізм. Коли підозрюють МА, найкращим терміном є МГ [10]. Клінічно МГ класифікується як негайна, що виникає протягом 1–6 годин після останнього введення препарату, і сповільнена, що виникає у будь-який час понад 1 годину після першого введення препарату, але зазвичай вона виникає пізніше ніж через 6–72 години від початку прийому лікарського засобу [11]. МА класифікують за системою гіперчутливості Гелла і Кумбса: тип І (антитіла до імуноглобуліну Е, специфічні для лікарського засобу), тип

II (цитотоксичні реакції, опосередковані антитілами до імуноглобуліну G, специфічні до препарату), тип III (імунокомплексні реакції) і тип IV реакції (реакції гіперчутливості уповільненого типу, опосередковані клітинним імунітетом) [12].

Епідеміологія

Точних даних про епідеміологію ADR і МА у дітей немає, причому більшість епідеміологічних даних включають реакції типу А і В разом [1, 3, 15]. Поширеність зареєстрованих ADR серед дітей нижча, ніж серед дорослих, у межах 2,9–16,8 %, згідно з даними різних авторів [1, 3–5, 15, 16]. Однак серед зареєстрованих ADR частка підтвердженої МА становить лише 4 % [5, 6, 17]. Згідно із загальнонаціональними корейськими даними, поширеність симптомів МА серед дітей шкільного віку становила 4,4 %, але поширеність діагностованої МА була лише 1,1 % [4]. У турецькому опитуванні частота випадків МГ, про яку повідомляли батьки, становила

7,87 %; однак після діагностичної обробки реальна частота становила 0,11 % [6]. На відміну від МГ у дорослих пацієнтів ідентифікація МГ у дітей значною мірою залежить від сприйняття реакції батьками. Препаратами, що найчастіше спричиняють МГ у дітей, є антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), проти-епілептичні препарати й вакцини [18–20].

Основні механізми розвитку алергічних реакцій на лікарські засоби наведено в табл. 2.

Клінічні прояви

Факторами ризику формування МА у дітей є гострі респіраторні вірусні інфекції, особливо у схильних до алергії осіб, інфікування вірусами групи герпесу [22–24]. Атопія, бронхіальна астма, кропив'янка, атопічний дерматит також є істотними факторами ризику формування дитячої МА [18].

У дітей шкірні симптоми, особливо макулопапульозні висипання, є найбільш частими реакціями,

Таблиця 1. Типи несприятливих реакцій на лікарські засоби [13, 14]

Несприятливі реакції на ліки	
Тип А — пов'язані з фармакологічною дією	Тип В — не пов'язані з фармакологічною дією
Токсичність препарату Побічні ефекти Вторинні ефекти Взаємодія препаратів	Індивідуальна непереносимість (drug intolerance) Ідіосинкразія Реакції гіперчутливості: — імунні: - IgE-опосередковані; - Т-клітинно-опосередковані — неімунні — генез різний

Таблиця 2. Механізми розвитку алергічних реакцій на лікарські засоби [21]

Реакція, тип	Механізм	Клінічні ознаки	Дослідження
I	IgE-опосередкована алергічна реакція негайного типу	Алергічні висипання, ангіоедема, анафілактична реакція, бронхоспазм	Скарифікаційна, внутрішньошкірна проба, визначення специфічних IgE, провокаційна проба
II	IgG/M-опосередковані цитотоксичні реакції	Анемія, цитопенія, тромбоцитопенія	Загальний аналіз крові/реакція Кумбса
III	IgG/M-опосередковані імунні комплекси	Васкуліт, лімфаденопатія, лихоманка, артропатія, висипання, сироваткова хвороба	СЗ, С4, антинуклеарний фактор, анти-нейтрофільні цитоплазматичні антитіла, функціональні проби печінки, сечовина й електроліти, гістологія, рентгенографія органів грудної клітки
IVa	Th1 активують моноцити/макрофаги через інтерферон-γ і фактор некрозу пухлини α	Контактний дерматит, бульозна екзантема	Аплікаційні шкірні проби
IVb	Th2 провокують еозинофільні запалення через інтерлейкін-5, -4, -13, еотаксин	Макулопапульозні й бульозні висипання тощо	Аплікаційні шкірні проби
IVc	CD4+/CD8+ — цитотоксичні клітини вбивають клітини-мішені через перфорин, гранзим В, Fas-ліганд	Контактний дерматит, макулопапульозна, пустульозна і бульозна екзантема тощо	Аплікаційні шкірні проби
IVd	Т-клітини привертають і активують нейтрофіли через хемокіни CXCL8, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор	Пустульозна ксантома	Аплікаційні шкірні проби

після яких ідуть шлунково-кишкові симптоми [5, 6, 16, 19, 20, 25, 26]. До шкірних симптомів належать кропив'янка, набряк Квінке, а для деяких препаратів, таких як сульфаніаміди, — фіксовані висипання [18, 20, 27]. Шлунково-кишкові симптоми включали нудоту, блювання, діарею або запор. Ізольовані респіраторні реакції здебільшого зустрічаються на НПЗП, але можуть також проявлятися як частина анафілаксії. Частота анафілаксії, пов'язаної з лікарськими засобами, становить 5–25 % усіх випадків анафілаксії, згідно з різними даними [28], зокрема, багатоцентрове ретроспективне дослідження з анафілаксії в Кореї виявило, що 10 % причин анафілаксії становлять медикаменти [29]. Рівень медикаментозної анафілаксії зростає: ретроспективний аналіз у США з 2005 по 2014 рік продемонстрував зростання анафілаксії, пов'язаної з вживанням ліків, на 212 % (479 % — вік 0–4 роки; 140 % — вік 5–17 років) [30, 31]. Інші симптоми включають головний біль, млявість, кашель, серцебиття й очні проблеми.

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри (*severe cutaneous adverse drug reactions* — SCAR) — це група рідкісних, але потенційно небезпечних для життя реакцій, що включає гострий генералізований екзантематозний пустульоз, медикаментозно обумовлену еозинofilію із системними симптомами, синдром Стівенса — Джонсона й токсичний епідермальний некроліз [32, 33]. SCAR демонструють широкі варіації клінічних проявів, патогенез яких не до кінця зрозумілий, але, як вважають, він включає цитотоксичну активацію Т-клітин. Однак деякі моменти є спільними для усіх SCAR: повинен минути певний період часу, перш ніж SCAR стануть повномасштабними, а рання відміна причинного препарату й допоміжна терапія протизапальними препаратами є вибором лікування [33, 34].

У дослідженні, заснованому на корейському реєстрі SCARs, було проаналізовано 47 педіатричних випадків

DRESS-синдрому (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), синдрому Стівенса — Джонсона й токсичного епідермального некролізу [35]. Латентний період між впливом препарату й симптомами був найдовшим у пацієнтів з DRESS-синдромом (середнє значення — 23,5 дня) і коротшим — у пацієнтів із синдромом Стівенса — Джонсона й токсичним епідермальним некролізом (середнє значення — 4 і 6,5 дня відповідно). Ступінь ураження шкіри був найбільшим у випадках DRESS-синдрому без ураження слизової в більшості випадків і без постійних наслідків у всіх випадках. У хворих на синдром Стівенса — Джонсона й токсичний епідермальний некроліз площа ураження шкіри була меншою, але відновлення було повільніше; більшість пацієнтів мали ураження слизової оболонки. Зазвичай причинними препаратами були антибіотики й жарознижуючі засоби, а також протиепілептичні засоби, що підтверджувалось також і іншими педіатричними дослідженнями SCAR [33, 35].

Основними причинами МГ у дітей є β -лактамі антибіотики, НПЗП і вакцини (табл. 3). Дослідження щодо МГ до певних препаратів є досить рідкісними [36, 37].

β -лактамі антибіотики

β -лактамі антибіотики — це клас антибіотиків, що мають у своїх молекулярних структурах β -лактаміне кільце, серед них виділяються 2 основні (пеніциліни й цефалоспорици) та 4 другорядні групи (карбапенем, монобактам, оксацефем і клавуланова кислота). β -лактамі антибіотики є найбільш поширеними препаратами, що викликають реакції гіперчутливості в дітей у 1–10 % випадків [2, 37–40]. Провокаційні тести на медикаменти можна безпечно проводити в педіатричних пацієнтів для кращої діагностичної точності [41, 42]. Перехресні реакції під час провокаційних шкірних проб між β -лактамі антибіотиками обумовлені на-

Таблиця 3. Клінічні прояви й причинні препарати гіперчутливості до лікарських засобів у дітей [31]

Клінічні прояви	Причинні лікарські засоби
Дерматологічні прояви	
Макулопапульозна екзантема	β -лактамі антибіотики, глікопептиди, НПЗП, протиепілептичні препарати, вакцини
Кропив'янка, свербіж, еритема	β -лактамі антибіотики, НПЗП, ацетамінофен, вакцини, міорелаксанти
Ангіоневротичний набряк	НПЗП
Фіксована еритема	Сульфаніаміди, НПЗП, карбамазепін
SCAR	
Гострий генералізований екзантематозний пустульоз	β -лактамі антибіотики
DRESS-синдром (медикаментозно обумовлена еозинofilія із системними симптомами)	Протиепілептичні препарати, β -лактамі антибіотики
Синдром Стівенса — Джонсона/токсичний епідермальний некроліз	β -лактамі антибіотики, протиепілептичні препарати, макроліди, ацетамінофен, НПЗП, сульфаніаміди
Анафілаксія	β -лактамі антибіотики, НПЗП, вакцини, міорелаксанти
Сироваткова хвороба	Цефаклор, сульфаніаміди

явністю бічних ланцюгів R1 в амоксациліну, ампіциліну й цефаклору, які мають однакові або майже однакові бічні ланцюги, а також у цефтріаксону й цефотаксиму, які теж мають однакові бічні ланцюги. Рекомендується проводити оцінку бічних ланцюгів цих препаратів, щоб безпечно використовувати β -лактами з різними бічними ланцюгами [20, 43]. Дослідження анамнезу в дітей із МГ до β -лактамів показало результати, що свідчать про набуття ними толерантності [44].

Нестероїдні протизапальні препарати

НПЗП широко використовуються для зняття болю, контролю температури й запальних процесів у дітей [45–47]. Поширеність МГ до НПЗП становить 0,6–5,7 % у загальній популяції, тоді як точна поширеність у дітей невідома [48, 49]. Поширеність непереносимості аспірину в дітей становить 0,3 %; останнім часом у дітей з астматичними проявами поширеність гіперчутливості до НПЗП становить 0,9 % [50]. У деяких дослідженнях показано, що реакція на НПЗП може бути більш бурхливою, ніж реакція на β -лактамі антибіотики, особливо при тяжких реакціях [51–53]. У Корей НПЗП були другим найбільш поширеним причинним агентом у пацієнтів, яким проводилося шкірне алерготестування, після β -лактамів [54]. Як показано на рис. 1, МГ до НПЗП класифікується відповідно до перехресної реактивності й симптомів, а також за механізмом, термінами й основними алергічними захворюваннями: неалергічні, перехресні реакції (виділяються НПЗП-асоційовані загострення респіраторних захворювань, НПЗП-асоційовані загострення шкірних захворювань, індукована НПЗП кропив'янка/ангіоневротичний набряк або анафілаксія) та алергічні реакції з одним етіологічним фактором (класифікуються на селективно-індуковану НПЗП кропив'янку/ангіоневротичний набряк або анафілаксію і селективно-індуковані НПЗП реакції повільного типу) [55, 56]. Згідно

з недавньої європейської публікацією щодо НПЗП у дитячому віці, у дітей віком до 10 років більшість реакцій є неімунологічними, перехресними, вони часто пов'язані з фізичним навантаженням або інфекцією [57]. Тобто це неалергічна гіперчутливість до НПЗП. У дітей, старших від 10 років, реакції подібні до таких у дорослих. Згідно з останніми рекомендаціями, провокаційний шкірний тест є важливим етапом діагностики гіперчутливості до НПЗП у дітей [18, 57]. Для лікування гіперчутливості до НПЗП необхідний підтверджений діагноз, а також альтернативний НПЗП, відмінний від препарату-винуватця. Однак, оскільки більшість дітей у віці до 10 років мають перехресні форми реакцій, рекомендується шкірний провокаційний тест для альтернативних НПЗП [57]. Хоча селективні НПЗП ЦОГ-2 не рекомендовані для цієї вікової групи, вони безпечно використовувалися на практиці [58, 59].

Вакцини

ADR після вакцинації слід диференціювати між алергічними й неалергічними реакціями. Негайні неалергічні реакції включають реакції у місці ін'єкції (набряк, почервоніння або болючість) і загальні симптоми, такі як лихоманка. Це не є протипоказанням щодо майбутніх доз вакцини [60]. Підвищена чутливість до вакцини може проявлятися як негайна алергічна реакція, що виникає протягом декількох хвилин і до 4 годин, включно з кропив'янкою, набряком Квінке й анафілаксією, а також як реакції уповільненого типу, такі як висипання, що виникають через кілька годин після ін'єкції [61]. Реакції сповільненого типу, як правило, не вимагають алергічної оцінки, самообмежуються й не є протипоказанням для призначення наступної дози вакцини [62]. Негайна гіперчутливість до вакцини в педіатричній популяції визначається як 1 : 50 000 — 1 : 1 000 000 доз для більшості вакцин і 1 : 50 000 доз для вакцин проти дифтерії, правця й кашлюку, тоді як

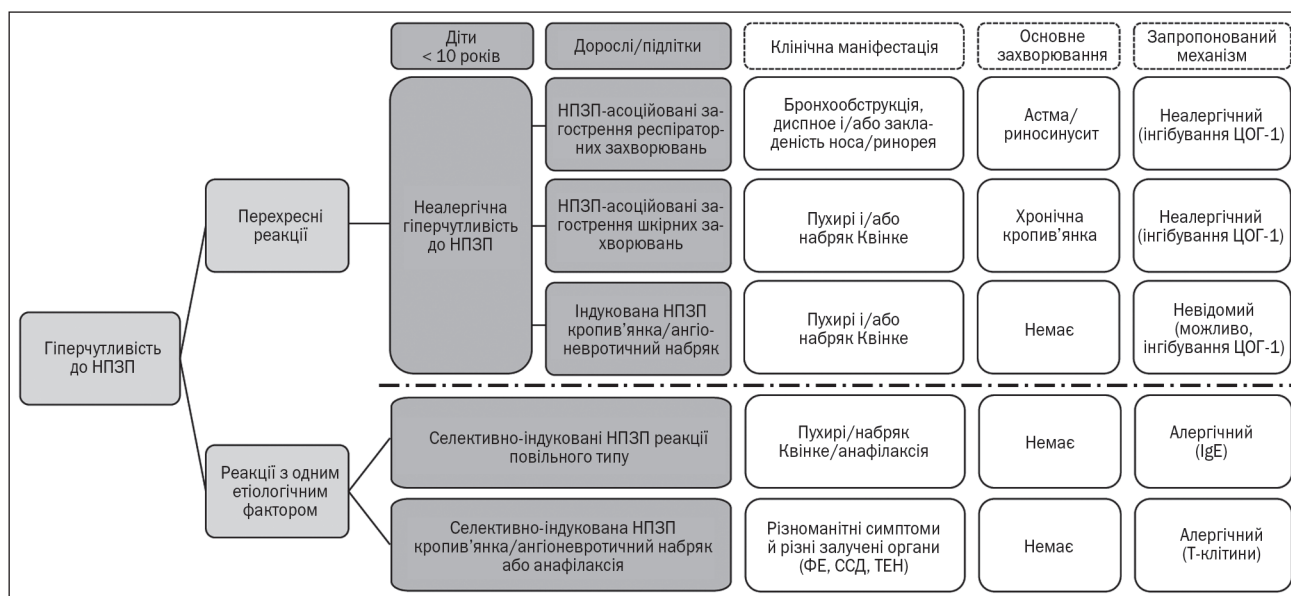


Рисунок 1. Класифікація гіперчутливості до нестероїдних протизапальних препаратів [50]

Примітки: ФЕ – фіксована еритема; ССД – синдром Стівенса – Джонсона; ТЕН – токсичний епідермальний некроліз.

анафілаксія, спричинена вакциною, становить 1,45 на 100 000 доз [63]. Алергія на вакцину рідко викликається мікробним антигеном. Швидше її індукують інші компоненти, такі як яєчний білок, стабілізатори, такі як желатин або молочний білок, антибіотики, консерванти, ад'юванти й латекс [61]. Пацієнту з негайною алергічною реакцією в анамнезі й позитивним результатом шкірного тесту можна вводити додаткові дози цієї вакцини або інших вакцин із загальними інгредієнтами в градуированих дозах [60]. Слід відзначити, що останні рекомендації Консультативного комітету з питань імунізації вказують на те, що особи з алергією на яйця будь-якої тяжкості можуть отримувати вакцину проти грипу і що лише тяжка алергічна реакція на вакцину проти грипу є протипоказанням щодо майбутньої вакцинації [64].

Діагностика

Загалом МГ діагностується так, як показано на рис. 2. На основі детального збору анамнезу слід провести відповідне шкірне тестування для визначення причинного фактора.

Шкірна проба уколом, так званий шкірний прик-тест, і внутрішньошкірні проби підтверджують IgE-опосередкований характер сенсibilізації; аплікаційні проби (патч-тести) або відстрочені результати внутрішньошкірних тестів свідчать про сповільнене реагування або Т-клітинно-залежний процес, спрямований на конкретний лікарський засіб. Однак усі результати шкірних проб мають завжди інтерпретуватися в рамках відповідних клінічних проявів.

Сироваткова триптаза, серинова протеаза, що вивільняється з тучних клітин, є єдиним на сьогодні показником крові для діагностики гострих алергічних реакцій [31].

Лікування

Для лікування алергічної реакції на лікарський засіб можуть бути використані такі втручання:

— відміна препарату — це перший крок у лікуванні; у багатьох випадках це може бути єдиним необхідним втручанням;

— антигістамінні препарати, що блокують хімічні речовини імунної системи, активовані під час алергічної реакції;

— кортикостероїди — для лікування запалення, пов'язаного з більш серйозними реакціями, можна застосовувати пероральні або ін'єкційні кортикостероїди;

— лікування анафілаксії — вимагає негайної ін'єкції адреналіну, а також лікарської допомоги для підтримки артеріального тиску й дихання [65].

На амбулаторному етапі для профілактики й лікування реакцій на лікарський засіб можуть бути використані антигістамінні середники. Оптимальний лікарський засіб для лікування алергії в педіатричних пацієнтів має відповідати таким критеріям: високий профіль безпеки застосування в дітей різного віку, наявність дитячих лікарських форм, доведена ефективність у лікуванні цієї нозології.

Таблетовані форми лікарських засобів дозволені для застосування в дітей віком понад 6 років. Тому в аспекті вибору оптимальної терапії алергічної патології в дітей актуальним є використання рідких форм антигістамінних препаратів, які зручні в дозуванні для дітей різного віку. Педіатрам важливо звертати увагу не лише на діючу речовину, але й на допоміжні компоненти лікарського засобу. Ароматизатори, барвники та інші гаптени, що можуть містити у своєму складі рідкі лікарські форми, є потенційними тригерами алергії в таких дітей. У цьому аспекті привертають

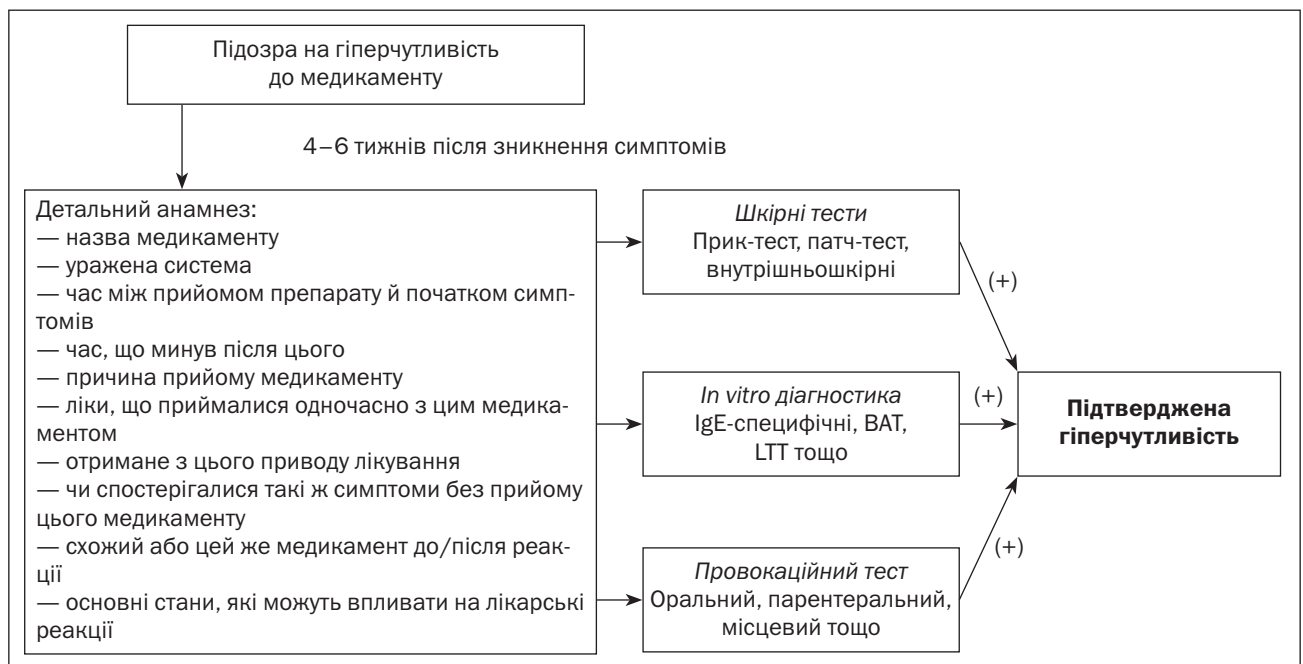


Рисунок 2. Узагальнена схема діагностики підозри на гіперчутливість до медикаментів у дітей [31]
Примітки: BAT — тест на активацію базофілів; LTT — тест на перетворення лімфоцитів.

увагу препарати диметиндену малеату (наприклад, Едермік). 1 мл крапель (20 крапель) містить диметиндену малеату (у перерахуванні на 100% суху речовину) 1 мг. Диметиндену малеат — єдиний лікарський засіб для перорального застосування в дітей віком від 1 місяця.

Для зовнішнього застосування існує також гель Едермік, що наносять на уражені ділянки шкіри, які сверблять, 2–4 рази на добу. Таким чином, дітям, особливо молодшого віку, можуть бути рекомендовані краплі й гель Едермік (диметиндену малеат). При місцевому застосуванні гелю завдяки спеціально розробленій основі активна речовина швидко проникає в шкіру й починає діяти через кілька хвилин. Максимальний ефект досягається через 1–4 години.

Список літератури

1. Impicciatore P., Choonara I., Clarkson A. et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 52. P. 77-83.
2. Vyles D., Chiu A., Simpson P. et al. Parent-reported penicillin allergy symptoms in the Pediatric Emergency Department. *Acad. Pediatr.* 2017. Vol. 17. P. 251-255.
3. Smyth R.M., Gargon E., Kirkham J. et al. Adverse drug reactions in children — a systematic review. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. P. e24061.
4. Lee S.I., Shin M.H., Lee H.B. et al. Prevalences of symptoms of asthma and other allergic diseases in Korean children: a nationwide questionnaire survey. *J. Korean Med. Sci.* 2001. Vol. 16. P. 155-164.
5. Rebelo Gomes E., Fonseca J., Araujo L., Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin. Exp. Allergy.* 2008. Vol. 38. P. 191-198.
6. Erkoçoğlu M., Kaya A., Civelek E. et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2013. Vol. 24. P. 160-167.
7. Esposito S., Castellazzi L., Tagliabue C., Principi N. Allergy to antibiotics in children: an overestimated problem. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2016. Vol. 48. P. 361-366.
8. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech. Rep. Ser.* 1972. Vol. 498. P. 1-25.
9. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 1255-1259.
10. Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K. et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014. Vol. 69. P. 420-437.
11. Khan D.A., Solensky R. Drug allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125 (2 Suppl 2). P. S126-137.
12. Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139. P. 683-693.
13. Rawlins M.D., Thompson J.W. Mechanisms of adverse drug reactions. *Textbook of adverse drug reactions.* Davies D.M. (editor). Oxford: Oxford University Press, 1991. P. 18-45.
14. Doña I., Barrionuevo E., Blanca-Lopez N. et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2014. Vol. 24(3). P. 143-153.
15. Cohen A.L., Budnitz D.S., Weidenbach K.N. et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J. Pediatr.* 2008. Vol. 152. P. 416-421.
16. Lange L., Koningsbruggen S.V., Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008. Vol. 19. P. 634-638.
17. Vezir E., Dibek Misirlioglu E., Civelek E. et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 27. P. 50-54.
18. Gomes E.R., Brockow K., Kuyucu S. et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016. Vol. 71. P. 149-161. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12774>.
19. Gamboa P.M. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: *Alergológica-2005*. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 19. Suppl. 2. P. 45-50.
20. Rukasin C.R.F., Norton A.E., Broyles A.D. Pediatric drug hypersensitivity. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2019. Vol. 19. P. 11.
21. <https://www.umj.com.ua/article/94307/medikamentozna-alergiya-specializovana-dopomoga>.
22. Hubiche T., Milpied B., Cazeau C. et al. Association of immunologically confirmed delayed drug reaction and human herpesvirus 6 viremia in a pediatric case of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Dermatology.* 2011. Vol. 222(2). P. 140-141. <http://dx.doi.org/10.1159/000324506>.
23. Shiohara T., Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 33(1). P. 124-133. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-007-8010-9>.
24. Chovel-Sella A., Ben Tov A., Lahav E. et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics.* 2013. Vol. 131(5). P. e1424-e1427. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-1575>.
25. Bergmann M., Caubet J.C. Specific aspects of drug hypersensitivity in children. *Curr. Pharm. Des.* 2016. Vol. 22. P. 6832-6851.
26. Gomes E.R., Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 5. P. 309-316.
27. Kim B., Kim S.Z., Lee J. et al. Clinical profiles of adverse drug reactions spontaneously reported at a single Korean hospital dedicated to children with complex chronic conditions. *PLoS One.* 2017. Vol. 12. P. e0172425.
28. Atanaskovic-Markovic M., Gomes E., Cernadas J.R. et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019. Vol. 30. P. 269-276.
29. Lee S.Y., Ahn K., Kim J. et al. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016. Vol. 8. P. 535-540.
30. Motosue M.S., Bellolio M.F., Van Houten H.K. et al. Increasing Emergency Department visits for anaphylaxis, 2005–2014. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. P. 171-175.
31. Ji Soo Park, Dong In Suh. Drug Allergy in Children: What Should We Know? *Clin. Exp. Pediatr.* 2020. Vol. 63(6). P. 203-210. doi: 10.3345/kjp.2019.00675.
32. Dibek Misirlioglu E., Guvenir H., Bahceci S. et al. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: a multicenter study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. P. 757-763.
33. Duong T.A., Valeyrie-Allanore L., Wolkenstein P., Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 1996-2011.

34. Oh H.L., Kang D.Y., Kang H.R. et al. Severe cutaneous adverse reactions in Korean pediatric patients: a study from the Korea SCAR Registry. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2019. Vol. 11. P. 241-253.
35. Park G.M., Park J.H., Jung J.W. et al. Pediatric adverse drug reactions collected by an electronic reporting system in a single tertiary university hospital. *Allergy Asthma Respir. Dis.* 2016. Vol. 4. P. 354-359.
36. Kim D.W., Choi Y.C., Lee Y.S., Nam Y.H., Jung J.A. Analysis of pediatric adverse drug reactions reported to regional pharmacovigilance center of a single university hospital. *Allergy Asthma Respir. Dis.* 2018. Vol. 6. P. 263-269.
37. Romano A., Caubet J.C. Antibiotic allergies in children and adults: from clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014. Vol. 2. P. 3-12.
38. Norton A.E., Konvinse K., Phillips E.J., Broyles A.D. Antibiotic allergy in pediatrics. *Pediatrics.* 2018. Vol. 141. P. e20172497.
39. Trubiano J.A., Stone C.A., Grayson M.L. et al. The 3 Cs of antibiotic allergy-classification, cross-reactivity, and collaboration. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. P. 1532-1542.
40. Ibia E.O., Schwartz R.H., Wiedermann B.L. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch. Dermatol.* 2000. Vol. 136. P. 849-854.
41. Na H.R., Lee J.M., Jung J.W., Lee S.Y. Usefulness of drug provocation tests in children with a history of adverse drug reaction. *Korean J. Pediatr.* 2011. Vol. 54. P. 304-309.
42. Noh S.R., Yoon J., Cho H.J. et al. Outcomes of drug provocation tests in Korean children with suspected drug hypersensitivity reaction. *Allergy Asthma Respir. Dis.* 2018. Vol. 6. P. 26-33.
43. Zagursky R.J., Pichichero M.E. Cross-reactivity in β -lactam allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Vol. 6. P. 72-81.
44. Tonson la Tour A., Michelet M., Eigenmann P.A., Caubet J.C. Natural history of benign nonimmediate allergy to beta-lactams in children: a prospective study in retreated patients after a positive and a negative provocation test. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Vol. 6. P. 1321-1326.
45. Neubert A., Verhamme K., Murray M.L. et al. The prescribing of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric primary care in the UK, Italy and the Netherlands. *Pharmacol. Res.* 2010. Vol. 62. P. 243-248.
46. Lesko S.M., Mitchell A.A. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics.* 1999. Vol. 104. P. e39.
47. Eustace N., O'Hare B. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in infants. A survey of members of the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Paediatr. Anaesth.* 2007. Vol. 17. P. 464-469.
48. Settipane R.A., Constantine H.P., Settipane G.A. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiology and review.* *Allergy.* 1980. Vol. 35. P. 149-154.
49. Doña I., Blanca-López N., Torres M.J. et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* 2012. Vol. 22. P. 363-371.
50. Guvenir H., Dibek Misirlioglu E., Capanoglu M. et al. The frequency of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children with asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018. Vol. 176. P. 26-32.
51. Liew W.K., Chiang W.C., Goh A.E. et al. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac. Allergy.* 2013. Vol. 3. P. 29-34.
52. Gabrielli S., Clarke A.E., Eisman H. et al. Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada. *Immun. Inflamm. Dis.* 2018. Vol. 6. P. 3-12.
53. Jares E.J., Baena-Cagnani C.E., Sánchez-Borges M. et al. Drug-induced anaphylaxis in latin american countries. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015. Vol. 3. P. 780-788.
54. Choi J., Lee J.Y., Kim K.H. et al. Evaluation of drug provocation tests in Korean children: a single center experience. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 34. P. 130-136.
55. Stevenson D.D., Sanchez-Borges M., Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001. Vol. 87. P. 177-80.
56. Kowalski M.L., Asero R., Bavbek S. et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013. Vol. 68. P. 1219-1232.
57. Kidon M., Blanca-Lopez N., Gomes E. et al. EAACI/ENDA position paper: diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018. Vol. 29. P. 469-480.
58. Sánchez-Borges M., Capriles-Behrens E., Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004. Vol. 15. P. 376-380.
59. Corzo J.L., Zambonino M.A., Muñoz C. et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 170. P. 725-729.
60. Kelso J.M., Greenhawt M.J., Li J.T. et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 130. P. 25-43.
61. McNeil M.M., DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141. P. 463-472.
62. Caubet J.C., Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2014. Vol. 34. P. 597-613.
63. McNeil M.M., Weintraub E.S., Duffy J. et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. P. 868-878.
64. Grohskopf L.A., Sokolow L.Z., Broder K.R. et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm. Rep.* 2018. Vol. 67. P. 1-20.
65. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/drug-allergy/diagnosis-treatment/drc-20371839>.

Отримано/Received 11.01.2021

Рецензовано/Revised 22.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2021 ■

Information about authors

S. Nyankovsky, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>

O. Nyankovska, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7683-9588>

M. Yatsula, Associate Professor at the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>

M. Horodylovskaya, MD, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4962-3455>

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

Drug allergy in children: what should you know?

Abstract. Drug reactions cause 6.5 % of all hospital admissions. They develop with a rate of 15 % in patients who are treated in hospitals. The risk of drug reactions should be considered in the differential diagnosis when any medical problem occurs in a person who uses medication. In children, the major difficulty in the diagnosis of drug allergy is differentiation of maculopapular drug eruptions from viral exanthem which is observed very commonly in this age group. In treatment of allergic reactions, the first step is to immediately discontinue the drug. Avoidance

of using over-the-counter medicines and using drugs orally if possible are important in terms of prevention of drug allergies. Cross-reactivity between drugs with similar structure should be considered when choosing an alternative medication. Antihistamines, in particular dimetindene maleate — Edermik, can be used for the prevention and treatment of drug reactions at the outpatient stage.

Keywords: drug allergy; diagnosis; treatment; children; infants; allergic reactions; dimetindene maleate; Edermik

Няньковский С.Л., Няньковская Е.С., Яцула М.С., Городиловская М.И.
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Медикаментозная аллергия у детей: что нужно знать?

Резюме. Реакции на лекарственные препараты являются причиной около 6,5 % всех госпитализаций. Они развиваются у 15 % пациентов, находящихся на стационарном лечении. Возможность их развития следует учитывать при дифференциальной диагностике, когда любая медицинская проблема возникает у человека, который принимает лекарства. У детей основной сложностью в диагностике лекарственной аллергии является дифференциация макулопапулезных высыпаний как реакции на лекарственное средство от вирусной экзантемы, которая часто наблюдается в этой возрастной группе. При лечении аллергических реакций первым шагом является немедленное прекращение действия причинного

препарата. Избегание приема безрецептурных препаратов и употребления лекарств внутрь, если это возможно, важно с точки зрения профилактики лекарственной аллергии. При выборе альтернативного препарата следует учитывать перекрестную реактивность между препаратами с похожей структурой. На амбулаторном этапе для профилактики и лечения реакций на лекарственное средство могут быть использованы антигистаминные средства, в частности диметиндена малеат — Эдермик.

Ключевые слова: медикаментозная аллергия; диагностика; лечение; дети; дети раннего возраста; аллергические реакции; диметиндена малеат; Эдермик

Едермік

АНТИГІСТАМІННИЙ ЗАСІБ¹

Dimetindene
краплі оральні



для малюків
від 1 місяця¹



починає діяти протягом
30 хв після прийому¹



не містить спирту
і барвників¹



оптимальний
об'єм - 25 мл¹



Алергія на
продукти
харчування^{1,2}



Свербіж при
атопічному
дерматиті^{1,2}



Свербіж
неалергічного
походження^{1,2}
(укуси комах,
вітряна віспа та ін.)



Алергія на
лікарські
засоби^{1,2}



Сезонний та
цілорічний
алергічний риніт^{1,2}



НАЦІОНАЛЬНИЙ ВИРОБНИК
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЄВРОПЕЙСЬКОГО РІВНЯ

¹-Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Едермік

²-Глушкова Е.Ф., Суворенню Т.Н., д.м.н., професор. Особенности назначения антигистаминных препаратов в педиатрической практике. Медицинский совет № 9, 2017

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією для лікарського засобу. УКР/ПРОМО/07/2019/ЕДК/ПБ/001

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

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

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



Супер Д плюс, краплі оральні / Super D plus, oral drops 10 мл¹

- ➔ задовольняє норми фізіологічних потреб дитини у вітаміні D²;
- ➔ науково обґрунтована доза³;
- ➔ відповідає сучасній світовій практиці додаткового споживання вітаміну D у немовлят⁴.

Діючі речовини	Вміст у рекомендованій дозі
	Діти віком від 0 до 6 років
	1 крапля на добу
	10 мкг = 400 МО
Олійний розчин холекальциферолу (еквівалентно вітаміну D ₃)	
DL α-токоферол (вітамін E)	0,32 мг = 0,48 МО

Супер Д плюс дружній ДО ДИТИНИ.

ВІН не містить: ароматизаторів; емульгаторів; консервантів; барвників. У якості допоміжних інгредієнтів містить лише олію із середньоланцюговими тригліцеридами.

Виробник: «ГЛОБАЛ ФАРМА ЦМ» Сп.з.о.о., вул. Березів, 49А, 26-130 Сухеднєв, Польща

Супер Д 20 мкг таблетки жувальні¹ з приємним смаком в оптимальній профілактичній дозі згідно з національними рекомендаціями США⁵ –

800 МО (міжнародних одиниць) в 1 таблетці. Дітям з 4 років та дорослим по 1 таблетці на день.

Виробник: «Фарміа Оі», Калліоті, 2, FI-04360 ТУУСУЛ, Фінляндія



¹ Не є лікарським засобом. Дієтична добавка. Інформація призначена винятково для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Детальну інформацію див. в листку-вкладиші.

² Наказ МОЗ України № 1073 від 03.09.2017 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії».

³ Rosendahl J et al. Effect of Higher vs Standard Dosage of Vitamin D3 Supplementation on Bone Strength and Infection in Healthy Infants: A Randomized Clinical Trial // JAMA Pediatr. 2018; 172(7):646-654. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0602.

⁴ Munns F.C. et al. Consensus Statement. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets // J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb; 101(2): 394-415.

⁵ <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>

УДК 577.161.2.011

Крамарьов С.О., Закордонець Л.В.

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

Сучасні погляди на роль вітаміну D в імунній системі дитини

Резюме. В оглядовій статті висвітлена роль вітаміну D в організмі людини з акцентом на функціонуванні імунної системи. Наведені дані міжнародних досліджень із вивчення залежності між рівнем захворюваності на респіраторні інфекції та концентрацією вітаміну D в крові. Також подані вітчизняні та міжнародні рекомендації з профілактики гіповітамінозу D.

Ключові слова: вітамін D; гіповітаміноз; профілактика; імунітет; огляд

Вступ

Вітамін D має широкий спектр ендокринної, автокринної та паракринної активності й чинить багатогранний вплив на організм людини: він бере участь у регуляції метаболізму кальцію й фосфатів, у підтримці функціонування імунної та ендокринної систем, у процесах згортання крові, у запобіганні розвитку аутоімунних та алергічних захворювань, гальмує утворення і зростання пухлин [1, 2]. Масштабність впливу вітаміну D на організм людини підкреслює поширеність розподілу рецепторів вітаміну D (VDR) і ферментів метаболізму вітаміну D — CYP24A1 і CYP27B [2]. Загальновідомим проявом дефіциту вітаміну D у дітей є рахіт з ураженням опорно-рухового апарату. Важлива роль цього вітаміну в роботі імунної системи до пандемії COVID-19 згадувалася рідше, проте з появою цього захворювання набула ширшого розголосу. Отже, у цій публікації розглянута передусім роль вітаміну D у впливі на імунну систему, що є особливо важливим для дитини, яка розвивається та набуває імунного захисту при взаємодії з оточуючим середовищем.

Роль вітаміну D в імунній системі

Вітамін D є одним з основних медіаторів вроджених імунних реакцій [2, 3]. VDR і метаболічні ферменти вітаміну D присутні практично в усіх клітинах

вродженої й адаптивної імунної системи [2]. Клітини імунної системи продукують 1,25-дигідроксивітамін D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) локально, а експресія CYP27B1 регулюється в цих клітинах за допомогою імунорегуляторних каналів, а не змінами в гомеостазі кальцію [3].

Стимуляція утворення $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ здійснюється декількома медіаторами, а саме інтерфероном γ (IFN γ), Toll-подібними рецепторами після їх взаємодії з ліпополісахаридами, ліпопротеїнами й іншими молекулярними компонентами мікроорганізмів. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, у свою чергу, стимулює синтез низькомолекулярних катіонних антимікробних пептидів (кателіцидин і β -дефензини), які справляють виражений гальмівний вплив на бактерії, гриби й деякі віруси (наприклад, вірус грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, риновіруси) [4, 5]. Ці білки секретуються моноцитами, нейтрофілами, макрофагами, природними клітинами-кілерами (NK-клітини), епітеліальними клітинами дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, шкірних покривів [6]. Антимікробні пептиди можуть знищити патогенні мікроорганізми протягом декількох хвилин, виступаючи захистом першої лінії, що запобігає розвитку захворювання [7]. *In vitro* кателіцидин продемонстрував ефективність проти стійких до антибіотиків штамів *Pseudomonas aeruginosa* [4] і мікобактерій туберкульозу [8]. Активна форма вітаміну D здатна регулювати вроджений імунітет та індукувати

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Крамарьов Сергій Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: skramarev@ukr.net
For correspondence: Sergiy Kramarov, MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net

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

вироблення hCAP (промотор кателіцидину). У моноцитах/макрофагах активація Toll-подібних рецепторів викликає експресію VDR та локалізований синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, що, у свою чергу, посилює синтез hCAP. Додаткові дослідження показали, що hCAP виступає посередником автофагії, спричиненої вітаміном D [60].

Дефензини мають антибактеріальну, протигрибкову і противірусну активність. За рахунок хемотаксису вони залучають до вогнища запалення моноцити, Т-лімфоцити, дендритні й опасисті клітини, впливаючи на процеси проліферації та загоєння ран [8].

Епідеміологічні дані пов'язують дефіцит вітаміну D із підвищеною сприйнятливістю до гострих респіраторних вірусних інфекцій (гострих респіраторних захворювань, ГРЗ) [11]. У кількох дослідженнях *in vitro* було виявлено, що вітамін D захищає дихальні шляхи від респіраторних патогенів не тільки шляхом стимулювання експресії антимікробних пептидів, а й через безпосередній вплив на реплікацію респіраторних вірусів [10, 11].

В експериментальних умовах обробка клітин дихального епітелію розчином 25-гідроксिवітаміну D ($25(\text{OH})\text{D}$) викликала тимчасову резистентність до риновірусів, послаблювала індуковану вірусами експресію генів, що кодують молекулу міжклітинної адгезії (глікопротеїн клітинної поверхні, який є клітинним рецептором для риновірусів) і рецептор фактора активації тромбоцитів (рецептор, який бере участь в адгезії *Streptococcus pneumoniae* до клітин респіраторного епітелію). Ці ефекти були пов'язані з підвищеною експресією генів, що кодують інгібітор NF- κB I $\kappa\text{B}\alpha$ і кателіцидин [10].

Вітамін D сприяє дозріванню й диференціюванню моноцитів і макрофагів, підвищує їх хемотаксичну та фагоцитарну активність [3], підвищує здатність макрофагів продукувати макрофаг-специфічні поверхневі антигени, лізосомальний фермент кислу фосфатазу й секретувати H_2O_2 , що необхідно для забезпечення їх антимікробної функції [15]. Оксидантна реакція має й антивірусний ефект [15], хоча аномальна індукція може призвести до пошкодження тканин, що спостерігається, наприклад, при інфекції грипу [32]. У даному випадку важливо відмітити, що прийом вітаміну D зменшує експресію прозапальних та збільшує експресію протизапальних цитокінів макрофагами за допомогою регуляції фосфатази MAPK-1 та пригнічення активації p38 [59], що збалансовує рівновагу в імунній системі.

З одного боку, вітамін D в активованих макрофагах і дендритних клітинах знижує транскрипцію інтерлейкіну (IL) 12, продукцію запальних цитокінів і хемокинів (наприклад, IFN γ , IL-17 і IL-21), направляючи диференціювання Th0 клітин в Th2-клітини, підвищуючи продукцію IL-4, IL-5 і IL-10, цитокінів [13]. Індукований IL-10 також пригнічує клітини Th1 і Th17 і, відповідно, продукцію IFN γ , IL-17 і IL-2, що призводить до імунної толерантності [13]. Таким чином, вітамін D справляє імуномодуючий вплив на інтерлейкіновий та цитокіновий баланс, запобігаючи надмірній активації імунної системи, що є вкрай важливим для гальмування запальної реакції при деяких захворюваннях.

З іншого боку, вітамін D — імуносупресивний гормон, кальцитріол інгібує проліферацію та диференціювання Т- і В-лімфоцитів, але вироблення кальцитріолу дендритними клітинами «програмує» хоумінг Т-клітин до епідермісу, що має важливе значення для тривалого імунного нагляду та підтримки цілісності бар'єра. Вітамін D пригнічує ефекторні функції Т-хелперів і цитотоксичних Т-клітин, але сприяє розвитку регуляторних Т-лімфоцитів, що пригнічують опосередковане імунітетом запалення. Вітамін D інгібує вироблення IL-2 та IFN γ . Кальцитріол пригнічує вироблення антитіл В-клітинами, стимульованими IL-2. Вітамін D сприяє переробці антигенів, відіграє роль у знижувальному регулюванні головного комплексу гістосумісності 2-го типу (MHC-II) [59].

Варто відмітити, що НК-клітини, стимульовані через VDR, у комплексі забезпечують захист організму не лише від внутрішньоклітинних патогенів, а й від автоімунних захворювань [12]. Вітамін D чинить інгібуючий вплив на клітини Th17 і продукцію IL-17, які сприяють ураженню власних тканин при автоімунних захворюваннях (розсіяний склероз, псоріаз, автоімунний увеїт, інсулін-залежний діабет, ревматоїдний артрит, хвороба Крона, атопічний дерматит) [12, 14].

Більше того, нещодавні дослідження на мишах показали, що активовані форми вітаміну D знижують пошкодження легень, викликане забрудненням повітря, і сприяють відновленню легеневої тканини шляхом блокування сигнального шляху трансформуючого фактора росту $\beta 1$ і модуляції локальної експресії MMP9, полегшуючи ремоделювання тканин [16].

Алергени, як і інфекційні патогени, через експресію CYP27B1 і утворення $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ можуть запускати транскрипцію понад 1000 генів [17], включаючи гени, що регулюють активність гладеньких м'язів бронхів. У деяких дослідженнях виявлена зворотна залежність між рівнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у сироватці крові хворих із бронхіальною астмою й реактивністю дихальних шляхів [17].

Дослідження показали статистично значущий зв'язок між низьким рівнем вмісту вітаміну D в організмі внаслідок недостатньої профілактики гіповітамінозу та запаленням глоткового і піднебінних мигдаликів у дітей шкільного віку [57]. Достатній рівень вітаміну D може впливати (збільшувати) на рівень гормону тимуса тимозину $\beta 4$ — виявлена позитивна кореляція [61].

Роль вітаміну D при захворюваннях дихальної системи

Крім профілактики рахіту було встановлено, що дефіцит вітаміну D може призвести до більш тривалого ГРЗ: середня тривалість ГРЗ в осіб групи з дефіцитом вітаміну D становила 4–13 днів, без дефіциту — 2–8 днів [19]. П'ять метааналізів продемонстрували, що додаткове призначення препаратів вітаміну D дорослим і дітям дозволяє знизити ризик розвитку гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів і загострень бронхіальної астми [22–24]. Кращі результати спостерігалися в пацієнтів із низьким початковим рівнем вітаміну D [22–24].

При аналізі 25 рандомізованих контрольованих досліджень із включенням 10 933 учасників віком від 0 до 95 років було виявлено, що добавки вітаміну D на 12 % знижували ризик виникнення гострої інфекції дихальних шляхів серед всіх учасників ($p < 0,001$). Захисний вплив спостерігався в підгрупі дітей, які отримували вітамін D щодня або щотижня без додаткових болюсних доз, на відміну від тих, хто отримував одну або кілька болюсних доз без регулярного вживання профілактичних доз. Серед дітей, які отримували вітамін D щодня або щотижня, захисний вплив був більш виражений при вихідному рівні $25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ нмоль/л}$ [23].

У систематичному аналізі 24 досліджень виявили зворотний нелінійний зв'язок між концентрацією $25(\text{OH})\text{D}$ та ризиком розвитку гострої інфекції дихальних шляхів: найбільший ризик виникав при концентрації $25(\text{OH})\text{D} < 37,5 \text{ нмоль/л}$ [24]. При цьому встановлено, що при кожному зниженні концентрації $25(\text{OH})\text{D}$ на 10 нмоль/л імовірність розвитку гострої інфекції дихальних шляхів збільшувалася на 1,02 (довірчий інтервал 0,97–1,07).

У метааналізі 12 досліджень із включенням 2279 учасників було виявлено, що в дітей із захворюваннями нижніх дихальних шляхів середні рівні вітаміну D були значно меншими порівняно з контрольною групою практично здорових дітей. Також була виявлена кореляція між рівнями вітаміну D, частотою й тяжкістю захворювань [25].

В одному з останніх метааналізів недостатність $25(\text{OH})\text{D}$ реєструвалась у 64,0 % дітей із сепсисом (18 досліджень із включенням 889 дітей, $p < 0,0001$) та у 48,7 % дітей з інфекціями дихальних шляхів (25 досліджень із включенням 2699 хворих, $p < 0,0001$). При цьому діти з недостатністю $25(\text{OH})\text{D}$ мали підвищений ризик смертності [43].

У дослідженнях, проведених в Монголії, виявили, що в дітей із середньою вихідною концентрацією $25(\text{OH})\text{D}$ 7,5 нг/мл в крові щоденні добавки вітаміну D в дозі 300 МО привели до зниження частоти ГРЗ на 50 % [26].

У рандомізованому клінічному дослідженні при вивченні впливу вітаміну D на частоту захворювання на сезонний грип А та В серед дітей віком від 6 до 15 років було виявлено, що добавка вітаміну D знижувала частоту грипу А [27]. Сприятливий вплив вітаміну D у хворих на грип пов'язують із пригніченням «цитокінової бурі» — надмірної хаотичної активації імунної системи, що при тяжкому перебігу захворювання супроводжується ураженням альвеол [28]. Як відомо, саме «цитокінова буря» призводить до тяжкого перебігу COVID-19 [50], що також відноситься до ГРЗ. Однак у деяких метааналізах ефекту вітаміну D на запобігання ГРЗ та пневмонії не виявили [28, 29], що, можливо, було пов'язане з достатньо високим вихідним рівнем $25(\text{OH})\text{D}$ в досліджуваних осіб.

Учені з медичної школи Бостонського університету проаналізували, як впливає рівень вітаміну D в крові на тяжкість захворювання і показник смертності при COVID-19 (обстежені майже 200 тисяч осіб). Виявилося, що у хворих на COVID-19 із достатнім рівнем вітамі-

ну D (понад 30 нг/мл у плазмі крові) ризик позитивного результату тестування на COVID-19, несприятливих клінічних наслідків (розвиток тяжких ускладнень або смерті) значно нижчий. Графік за результатами дослідження демонструє, що чим нижча концентрація в крові $25(\text{OH})\text{D}$, тим вищий ризик позитивного результату на COVID-19 [29]. На сьогодні в усьому світі проводиться понад 50 клінічних досліджень, присвячених ролі вітаміну D у профілактиці/лікуванні/зменшенні смертності від COVID-19 [62].

У систематичному огляді рандомізованих контрольованих досліджень, у яких вивчали вплив добавок вітаміну D, було показано, що в дітей і дорослих вітамін D знижує частоту виникнення кортикостероїд-залежних загострень бронхіальної астми на 36 % і на 61 % зменшує частоту госпіталізацій [30]. Результати Кокранівського систематичного огляду дев'яти досліджень пацієнтів із бронхіальною астмою в дорослих та дітей також продемонстрували значний захисний вплив додавання вітаміну D на зменшення кількості випадків загострень захворювання [30].

У деяких дослідженнях виявили, що при проведенні вакцинації додавання вітаміну D може підвищити рівень захисного імунітету. В експериментальних умовах при вакцинації зрілих дорослих мишей вакциною проти поліомієліту, *Haemophilus influenzae* типу b, дифтерії та вірусного гепатиту В додавання $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ посилювало системну імунну відповідь та вироблення антиген-специфічного імунітету в слизових оболонках, а саме рівні IgA і IgG [31]. Також вітамін D, що вводився разом із тривалентною вакциною проти грипу, посилював гуморальну імунну відповідь проти гемаглютиніну вірусів і місцевий імунітет слизових оболонок [32]. Одночасне застосування $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ із тривалентною вакциною проти грипу на мишах посилює як місцеву відповідь, так і системну специфічну реакцію з утворенням специфічних антитіл, результатом чого була нейтралізація живого вірусу грипу, нанесеного на слизову оболонку носової порожнини тварин [60]. Дослідження на моделях тварин показують, що кальцитріол індукуює міграцію дендритних клітин із місця вакцинації до місцевих лімфатичних вузлів та стимулює антиген-специфічні клітини Т та В, збільшуючи вироблення антитіл, спричинених дією вакцин [20].

Роль вітаміну D при захворюваннях шлунково-кишкового тракту

У метааналізі 13 досліджень виявлено взаємозв'язок між запальними захворюваннями кишечника й низьким рівнем $25(\text{OH})\text{D}$, причому на тлі загострення хвороби Крона реєструвалися більш низькі концентрації вітаміну D в крові [33]. Додавання вітаміну D дітям із запальними захворюваннями кишечника супроводжувалося підвищенням рівня $25(\text{OH})\text{D}$ в крові ($p < 0,05$) і зниженням активності захворювання [34].

У метааналіз з вивчення зв'язку між рівнем $25(\text{OH})\text{D}$ й наявністю інфекції, викликаной *Clostridium difficile*, увійшли вісім публікацій із включенням 4479 пацієнтів. Було виявлено, що середня концентрація $25(\text{OH})\text{D}$ в пацієнтів із даною інфекцією була на

3,54 нг/мл нижчою, ніж у пацієнтів без неї. Пацієнти з меншим рівнем 25(OH)D в крові (< 20 нг/мл) мали вищі шанси на розвиток тяжкого перебігу інфекційного захворювання, спричиненого *Clostridium difficile*, порівняно з пацієнтами з більшим рівнем 25(OH)D [35]. Вплив дефіциту вітаміну D на імунні функції: порушений склад мікробіоти кишечника, зменшена кількість лімфоцитів, зменшена маса органів лімфатичної системи, порушені імунні можливості (здатності) макрофагів (включаючи антимікробні функції). У свою чергу, кальцитріол допомагає відновити функції макрофагів [59].

Кальцитріол також стимулює експресію білка щільного міжклітинного з'єднання, E-кадгерину та конексину-43 у шлунково-кишковому тракті, які функціонують як структурні попередники щільних контактів та забезпечують зв'язок між цитозолем та позаклітинним середовищем кишкового бар'єра. Вони також підтримують бар'єрну функцію епітелію нирок та посилюють бар'єрну функцію епітелію рогівки [59].

Шлунково-кишковий тракт є важливою захисною лінією, у якій епітеліальні клітини забезпечують фізичний та біохімічний бар'єр і співпрацюють з імунними клітинами та мікрофлорою кишечника для посилення кишкового бар'єра, боротьби з патогенами та обмежують їх прямий контакт з епітелієм [59].

Таким чином, недостатній рівень вітаміну D в організмі може сприяти не лише порушенню мінералізації кісток, а і зниженню імунітету, розвитку автоімунних і алергічних порушень, запальних захворювань кишечника.

Причини дефіциту вітаміну D

Гіповітаміноз D може бути як екзогенного, так і ендогенного походження. Вплив сонячного світла, а саме ультрафіолетових променів із довжиною хвилі 280–310 нм, що викликає вироблення вітаміну D₃ в шкірі, є основним джерелом ендогенного вітаміну D в організмі. Іншими джерелами синтезу вітаміну D можуть бути ергокальциферол і ергостерол — стероїди, що надходять із їжею, із яких утворюється й активується вітамін D₂ [36]. Ергокальциферол міститься в печінці риб, морепродуктах, кисломолочних продуктах, твердому сири, рослинній олії й вершковому маслі, у жовтках. У молоці його рівень невеликий, до того ж його засвоєння в кишечнику утруднюється через фосфор, присутній у молоці. Ергостерол міститься в дріжджах, злаках, картоплі, петрушці.

В Україні сонце активне тільки 3 місяці, а гостра нестача ультрафіолету триває з жовтня по квітень. Таким чином, для профілактики розвитку нестачі вітаміну D жителям України необхідно додатково застосовувати препарати вітаміну D, особливо малюкам на грудному вигодовуванні.

Забрудненість повітря, переважання туманних днів, географічна широта понад 40 градусів, темна шкіра та одяг знижують вироблення вітаміну D у шкірі. У густонаселених регіонах помірного клімату, особливо в Північній Європі, період, коли синтез вітаміну D у шкірі не може відбуватися, триває понад 6 місяців протягом

року [1]. Сонцезахисні засоби з SPF15 і більше можуть знизити синтез вітаміну в шкірі на 98 % [37].

Крім дефіциту сонячного світла, причинами гіповітамінозу D можуть бути неповноцінне харчування з недостатнім споживанням їжі, що містить провітамін D₂, й ендогенні фактори.

До ендогенних причин гіповітамінозу D відносять [37, 38]:

1) порушення процесів всмоктування вітаміну D в кишечнику, що спостерігається при синдромі мальабсорбції, целіакії, обструкції жовчовивідних шляхів, муковісцидозі, ожирінні;

2) порушення процесів гідроксилювання неактивних форм вітаміну D в його активні форми (вітамін D₃) в печінці та нирках. Це може бути пов'язане з хронічними захворюваннями цих органів, а також із генетичними порушеннями процесів синтезу вітаміну D₃;

3) вживання деяких ліків (ізоніазид, рифампіцин, антиконвульсанти);

4) відсутність або порушення функціональної активності рецепторів до вітаміну D.

Деякі люди мають генетичну схильність до розвитку гіповітамінозу. Обстеження близько 30 000 американців європейського походження виявило зв'язок відносного гіповітамінозу D з поліморфізмом одиночних нуклеотидів у чотирьох генах: у гені DHCR7, що бере участь у біосинтезі холестерину, у генах CYP2R1 і CYP24A1, що кодують білки, відповідальні за гідроксилювання, і в GC-кодованому гені, який відповідає за VD-зв'язуючий білок, необхідний для транспортування вітаміну D [38]. Аналогічні дані були отримані і при обстеженні інших етнічних груп [37, 38].

Запобігання дефіциту та оптимальні дози вітаміну D

Дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D у крові < 50 нмоль/л) прискорює обмін кісткової тканини, втрату кісткової маси й спричинює остеопорозні переломи [2]. Систематичне щоденне введення 400 МО вітаміну D запобігає розвитку рахіту. Наприклад, у Туреччині така тактика сприяла зниженню захворюваності на рахіт з 6 до 0,1 % [21]. Відповідно до Рекомендацій глобального консенсусу щодо запобігання харчовому рахіту (2016 рік), вживання 400 МО/добу (10 мкг/добу) вітаміну D є достатньою дозою для профілактики рахіту, це рекомендується для всіх немовлят від народження до 12-місячного віку, незалежно від способу годування [18].

У немовлят 400 МО/добу вітаміну D, що вводиться як добавка до харчування, достатньо для запобігання рентгенологічним ознакам рахіту, навіть серед немовлят, народжених із дефіцитом вітаміну D [18].

Доза 400 МО/добу підтримувала рівень 25(OH)D > 50 нмоль/л у 97 % немовлят після 12 місяців; дози 800 та 1200 МО/добу не дали додаткової користі щодо параметрів мінеральної щільності кісток, а доза 1600 МО/добу викликала занепокоєння щодо потенційної токсичності [18].

Після 12-місячного віку всі діти та дорослі повинні задовольняти свої харчові потреби у вітаміні D сукупно

за рахунок харчування та/або добавок у загальній кількості щонайменше 600 МО/добу (15 мкг).

Розрізняють тяжкий дефіцит вітаміну D (можливий розвиток рахіту й розм'якшення кісток у дітей), недостатній рівень (може призводити до дефіциту вітаміну D), достатній рівень вітаміну D (адекватний рівень для функціонування організму й підтримання загального здоров'я) і токсичний рівень (може мати несприятливі наслідки для здоров'я). У різних рекомендаціях ці рівні можуть варіювати (табл. 1).

Група у складі 33 експертів із дитячої ендокринології, педіатрії, харчування, епідеміології, охорони здоров'я та економіки охорони здоров'я, які представляли 11 організацій, ухвалила й опублікувала рекомендації з профілактики та лікування рахіту [18]. Відповідно до них достатнім рівнем вітаміну D вважається рівень 25(ОН)D у крові понад 50 нмоль/л (20 нг/мл), недостатнім — між 30–50 нмоль/л, дефіцит — нижче від 30 нмоль/л (12 нг/мл), токсичним — понад 250 нмоль/л. Світовий консенсус із профілактики рахіту рекомендує додатково до їжі споживання 400 МО/добу (10 мкг) вітаміну D від народження до мінімум 12-місячного віку, незалежно від режиму годування. Ця рекомендація підтверджується результатами численних досліджень, демонструючи, що зазначена універсальна доза добавки вітаміну D пов'язана з хорошою прихильністю [52]. Вищезазначена група експертів рекоменду-

вала щоденний прийом вітаміну D для дітей віком до 1 року в дозі 400 МО і 600 МО для дітей віком понад 1 рік і дорослих, що збігається з рекомендаціями Національної академії США (NAM) та ендокринологічного товариства. Однак спільнота ендокринологів не виключає, що в окремих випадках для досягнення й підтримки рівня 25(ОН)D в сироватці 75 нмоль/л (30 нг/мл) може знадобитися до 2000 МО вітаміну D/день [41]. Тим не менше в усьому світі не надходило повідомлень про рентгенографічно підтверджений рахіт у немовлят або дітей, які регулярно щодня отримують 400 МО вітаміну D [18].

На сьогодні метою профілактичного прийому вітаміну D є не тільки запобігання розвитку рахіту, а й підтримка оптимального сироваткового рівня 25(ОН)D для повноцінного функціонування організму. Кількість вітаміну D в материнському й коров'ячому молоці невелика, а немовлята зазвичай мало перебувають під прямими сонячними променями, тому діти на грудному вигодовуванні в першу чергу потребують додаткових джерел вітаміну D [2].

Пренатальна добавка вітаміну D для вагітних 400 МО/добу з подальшим вживанням матір'ю 6400 МО/добу протягом періоду лактації дає дитині кількість вітаміну D, порівнянну з такою, яку б дитина отримувала з добавками, — 400 МО/добу. Проте вживання матір'ю такої високої дози вітаміну D можливе

Таблиця 1. Класифікація дефіциту, недостатності й достатнього вмісту вітаміну D в організмі, за даними різних міжнародних та національних рекомендацій

Організація	Дефіцит вітаміну D, нмоль/л	Недостатній рівень, нмоль/л	Достатній рівень, нмоль/л
Комітет ESPGHAN із харчування [39]	< 25	25–50	> 50
Національна академія США (NAM) [40]	< 30	30–50	> 50
Американська академія педіатрії (AAP) [37]	≤ 37,5	37,5–50	> 50
Міжнародна ендокринологічна спілка [41], Федеральна комісія Швейцарії з харчування, Іспанська спілка з дослідження кісток та мінерального обміну	< 50	51–74	> 75

Таблиця 2. Рекомендовані щоденні дози вітаміну D

Організація	Вік	
	Менше за 12 місяців	Від 1 до 18 років
Комітет ESPGHAN із харчування [39]	400 МО	Групи ризику — 400 МО
Національна академія США (NAM) [39]	400 МО	600 МО
Американська академія педіатрії (AAP) [37]	Із 2 місяців — 400 МО	400 МО
Міжнародна ендокринологічна спілка [40]	400 МО	600 МО
Швейцарія [54]	400 МО	600 МО
Бельгія [42]	Від народження до 6 років: 400 МО — для білошкірих, 600 МО — для темношкірих	
Люксембург [53]	400–500 МО — до 18 років	
Канада [40]	800 МО/добу взимку і 400 МО/добу влітку	
Україна (згідно з актуальними даними Міністерства охорони здоров'я, 2017 рік) [44]	Від 0 до 3 місяців — 320 МО, із 4 місяців до 6 років — 400 МО, із 7 років — 200 МО	

тільки в тому випадку, якщо виконуються спостереження за сироватковими рівнями кальцію та фосфору матері і контролюється функціональний стан нирок [42]. Однак такий підхід не став поширеним, зважаючи на потенційний ризик регулярного прийому високих доз для матері дитини.

Загалом у різних країнах несуттєво різняться профілактичні дози щоденного прийому вітаміну D серед дітей.

У Канаді профілактична доза вітаміну D становить 800 МО/добу взимку і 400 МО/добу влітку, у Болгарії — 800 МО/добу протягом усього року, у Румунії — 400 МО/добу [40]. Міністерство охорони здоров'я Туреччини рекомендує прийом як мінімум 400 МО/добу вітаміну D від народження до 1 року, незалежно від типу вигодовування [20]. Для запобігання рахіту та/або досягнення вмісту $25(\text{OH})\text{D}$ вище від 20 нг/мл зазвичай досить дози 400 МО вітаміну D [42].

Відповідно до національних рекомендацій Польщі, доношені новонароджені та немовлята віком 0–6 місяців мають отримувати 400 МО вітаміну D на добу з перших днів життя, незалежно від характеру вигодовування; діти 6–12 місяців — 400–600 МО/добу залежно від того, яку кількість вітаміну D вживають із продуктами харчування; діти 1–10 років потребують сумарної кількості вітаміну D з продуктами харчування та у вигляді добавок до харчування від 600 до 1000 МО/добу [56].

Організація «Громадське здоров'я» в Англії радить дітям віком понад 1 рік вживати вітамін D у дозі 400 МО/добу. Були досліджені наявні в продажу дитячі полівітаміни та вітаміни D. Установлено, що мало полівітамінічних препаратів містять рекомендовану кількість вітаміну D — 400 МО/добу. Лікарі повинні знати про це, рекомендуючи добавки вітаміну D, і радити батькам обирати продукт, що містить вітаміну D $\geq$ 400 МО/добу [51].

У деяких рекомендаціях також вказується верхня межа дозування вітаміну D. NAM, наприклад, рекомендує, щоб споживання вітаміну D не перевищувало 2000 МО/день у дітей віком 1–10 років і 4000 МО/день — у дітей віком понад 10 років і дорослих [40]. Застосування високих болюсних доз рекомендується тільки для лікування рахіту. Високі концентрації $25(\text{OH})\text{D}$ можуть викликати гіперкальціємію, гіперкальціурію, а при тривалому прийомі — нефрокальциноз і ниркову недостатність. У здорових дітей гіперкальціємія й гіперкальціурія за відсутності підвищених концентрацій $25(\text{OH})\text{D}$ можуть бути пов'язані з генетичними змінами метаболізму вітаміну D [18].

В одному дослідженні при введенні двох болюсних доз 100 000 МО вітаміну D_3 з інтервалом в 3,5 місяця без щоденних добавок виявили швидке збільшення рівня $25(\text{OH})\text{D}$ в сироватці крові через 10 днів після болюсної дози. Однак рівень $25(\text{OH})\text{D}$ в сироватці крові повернувся до вихідних рівнів через 3,5 місяця і відповідав показникам у групі плацебо [45]. Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень, що вказує на необхідність щоденного вживання додаткового джерела вітаміну D, а не болюсних доз.

Неефективність болюсних доз для профілактики дефіциту вітаміну D може бути пов'язана з тим, що

високі циркулюючі концентрації після болюсного введення можуть хронічно порушувати регуляцію активності ферментів, відповідальних за синтез і деградацію $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, що призводить до зниження концентрації цього метаболіту у тканинах поза нирками [46]. Це може послабити здатність $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ підтримувати захисні імунні реакції організму.

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні при вивченні впливу 400, 800, 1200 і 1600 МО вітаміну D_3 на день на дітей без дефіциту вітаміну D ($25(\text{OH})\text{D} > 50$ нмоль/л) було виявлено, що доза 400 МО/добу підтримувала рівні $25(\text{OH})\text{D} > 50$ нмоль/л у 97 % дітей після 12 місяців; дози 800 і 1200 МО/добу не чинили додаткового впливу на параметри мінеральної щільності кісток, а доза 1600 МО/добу викликала стурбованість із приводу потенційної токсичності [47]. Проведені в подальшому дослідження лише підтвердили попередні результати: у фінському багаторічному дослідженні було показано, що профілактичний прийом вітаміну D в дозі 1200 МО з харчовими добавками порівняно з 400 МО не показав кращого впливу на щільність кісткової тканини [55].

Останніми роками пропонується план щодо адекватного збагачення вітаміном D їжі для досягнення рівня $25(\text{OH})\text{D}$ в сироватці не менше ніж 20 нг/мл [48]. Наприклад, Фінляндія запровадила збагачення харчових продуктів (молочних продуктів) вітаміном D, що дозволило практично усунути його дефіцит [48].

При спостереженні за 1898 дітьми віком від 1 до 5 років було виявлено, що додавання вітаміну D в коров'яче молоко підвищувало рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на 3,4 нг/мл (1,6 нг/мл) на 250 мл на день. Вплив добавок вітаміну D і споживання молока на рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ виявився однаковим і не залежав від пігментації шкіри або пори року [47].

Хоча традиційно вітаміни D_2 і D_3 вважалися еквівалентними, у деяких дослідженнях виявили, що вітамін D_3 може бути як мінімум у 3 рази сильнішим, ніж вітамін D_2 [40]. Це може бути пов'язаним із більшою афінністю рецепторів до $25(\text{OH})\text{D}_3$ порівняно з $25(\text{OH})\text{D}_2$ [40, 49]. Дослідження із застосуванням комп'ютерного моделювання біологічної активності похідних вітаміну D_3 з різною ліпофільністю продемонстрували, що жиророзчинна форма вітаміну D має не лише вищу схожість з однойменними рецепторами порівняно з водорозчинними формами, а й важливіші відмінності за характером взаємодії з білками [49]. Також, враховуючи те, що вітамін D є жиророзчинним вітаміном, при призначенні водних розчинів вітаміну D слід стежити за достатнім і своєчасним надходженням жирів в організм дитини [49].

В олійних розчинах, на відміну від водних, вітамін D зберігає свою стабільність без консервантів та стабілізаторів, що робить їх більш безпечними [49]. Деякі водні розчини вітаміну D містять пропіленгліколь, який при тривалому використанні є небезпечним для дитини, зокрема для нервової системи, може спричинити аритмії, лактацидоз [48]. Окремі водні розчини вітаміну D також містять бензиловий спирт, який взагалі токсичний для немовлят — його пов'язують із

синдромом задишки; викликає алергічні шкірні висипання. Використання бензилового спирту заборонене навіть у дитячих іграшках [63].

З огляду на вищезазначене сучасні олійні розчини вітаміну D є безпечними і створюють фізіологічні умови для найкращого всмоктування вітаміну D в кишечнику здорової дитини [49].

Серед препаратів вітаміну D₃ привертає увагу сучасний олійний розчин у вигляді крапель *Супер Д плюс* («Глобал Фарма», Польща). В одній краплі препарату міститься 400 МО вітаміну D₃, що відповідає вітчизняним та міжнародним рекомендаціям із профілактики рахіту та гіповітамінозу D. *Супер Д плюс* може бути рекомендований до широкого використання в педіатричній практиці, адже в його складі відсутні барвники та консерванти, що мінімізує ризик розвитку алергічних реакцій. Препарат містить лише вітамін D — холекальциферол (D₃), DL-альфа-токоферол (вітамін E) та олію із середньоланцюговими тригліцеридами, що є фізіологічним підходом до профілактики гіповітамінозу D. Для дітей від 4 років існують жувальні таблетки *Супер Д*, що містять 800 МО вітаміну D. Завдяки унікальній формі випуску у вигляді жувальних таблеток діти отримують необхідну кількість вітаміну D за комфортних умов споживання.

Висновки

Таким чином, вітамін D є вкрай важливим елементом для імунної системи людини, у першу чергу дитини, у якої вона тільки зазнає становлення в процесі адаптації до навколишнього середовища. Сучасні наукові дані вказують на точки прикладання вітаміну на імунну систему. Хоча досі лишається дискусійною необхідна добова доза вітаміну D, однак у більшості наукових джерел оптимальною для профілактики недостатності вітаміну в дітей до 12-місячного віку є добова доза 400 МО.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Reichrath J., Saternus R., Vogt T. Challenge and perspective: the relevance of ultraviolet (UV) radiation and the vitamin D endocrine system (VDES) for psoriasis and other inflammatory skin diseases. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2017. 16. 433-444.
2. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G. et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr. Rev.* 2019 Aug 1. 40(4). 1109-1151.
3. Fabbri A., Infante M., Ricordi C. Editorial — Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020 Apr. 24(7). 4048-4052. doi: 10.26355/eurrev_202004_20876.
4. Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004 Sep 1. 173(5). 2909-12.
5. Barlow P.G., Svoboda P., Mackellar A. et al. Antiviral Activity and Increased Host Defense against Influenza Infection Elicited by the Human Cathelicidin LL-37. *PLoS ONE.* 2011. 6. e25333.
6. Reddy K.V., Yedery R.D., Aranha C. Antimicrobial peptides: premises and promises. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2004. 24. 536-54.
7. Vargas Buonfiglio L.G., Cano M., Pezzulo A.A. et al. Effect of vitamin D3 on the antimicrobial activity of human airway surface liquid: Preliminary results of a randomised placebo-controlled double-blind trial. *BMJ Open Respir. Res.* 2017. 44. e00021.
8. Liu P.T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J. Immunol.* 2007. 179(4). 2060-2063.
9. Wang T.-T., Dabbas B., Laperriere D. et al. Direct and Indirect Induction by 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-Defensin β 2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease. *J. Biol. Chem.* 2010. 285. 2227-2231.
10. Zdrenghea M.T., Makrinioti H., Bagacean C. et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev. Med. Virol.* 2017. 27. doi: 10.1002/rmv.1909.
11. Greiller C.L., Suri R., Jolliffe D.A. et al. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PAFR) in respiratory epithelial cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019 Mar. 187. 152-159.
12. Tao S., Zhang H., Xue L. et al. Vitamin D Protects against Particles-Caused Lung Injury through Induction of Autophagy in an Nrf2-Dependent Manner. *Environ. Toxicol.* 2019. 34. 594-609.
13. Hewison M., Zehnder D., Chakraverty R., Adams J.S. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Mol. Cell Endocrinol.* 2004 Feb 27. 215(1-2). 31-8.
14. Park S.Y., Gupta D., Kim C.H., Dziarski R. Differential effects of peptidoglycan recognition proteins on experimental atopic and contact dermatitis mediated by Treg and Th17 cells. *PLoS One.* 2011. 6(9). e24961.
15. Mailhot G., White J.H. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients.* 2020. 12. 1233.
16. Cohen M.S. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 activates secretion of hydrogen peroxide by human monocytes. *Journal of Immunology.* 1986. 136. 1049-1053; Farhangi M.A., Mesgari-Abbasi M., Hajiluiian G., Nameni G., Shahabi P. Adipose Tissue Inflammation and Oxidative Stress: the Ameliorative Effects of Vitamin D. *Inflammation.* 2017 Oct. 40(5). 1688-1697.
17. Jensen M.E., Ducharme F.M., Alos Na. et al. Vitamin D in the prevention of exacerbations of asthma in preschoolers (DIVA): protocol for a multicentre randomised placebo-controlled triple-blind trial. *BMJ Open.* 2019. 9(12). e033075.
18. Munns C., Shaw N., Kiely M. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101(2). 394-415.
19. Wang et al. Association between micronutrient deficiency and acute respiratory infections in healthy adults: a systematic review of observational studies. *Nutrition Journal.* 2019. 18. 80. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0507-6>
20. Dąbrowska-Leonik N., Bernatowska E., Pac M. et al. Vitamin D deficiency in children with recurrent respiratory infections, with or without immunoglobulin deficiency. *Adv. Med. Sci.* 2018. 63(1). 173-178. doi: 10.1016/j.advms.2017.08.001.
21. Hatun Ş., Ozkan B., Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr.* 2011. 100(9). 1195-1199.
22. Autier P., Mullie P., Macacu A., Dragomir M., Boniol M., Coppen K., Pizot C., Boniol M. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: A systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. 5. 986-1004.
23. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017 Feb 15. 356. i6583. Epub 2017 Feb 15.

24. Pham H., Rahman A., Majidi A., Waterhouse M., Neale R.E. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019 Sep. 16(17). 3020.
25. Kana Ram Jat. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop. Dr.* 2017. 47. 77-84. doi: 10.1177/0049475516644141.
26. Camargo C.A. Jr., Ganmaa D., Frazier A.L., Kirchberg F.F., Stuart J.J., Kleinman K., Sumberzul N., Rich-Edwards J.W. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation and Risk of Acute Respiratory Infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012. 130. e561-e567.
27. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. 91(5). 1255-1260.
28. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Greenberg L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol. Assess.* 2019 Jan. 23(2). 1-44.
29. Kaufman H.W., Niles J.K., Kroll M.H., Bi C., Holick M.F. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE*. September 17 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>
30. Martineau A.R., Cates C.J., Urashima M. et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 Sep 5. 9. CD011511.
31. Sadarangani S.P., Whitaker J.A., Poland G.A. Let there be light: the role of vitamin D in the immune response to vaccines. *Expert Rev. Vaccines*. 2015. 14(11). 1427-40.
32. Lang P.O., Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin D status (h)arm the body? *J. Aging Res.* 2012. 2012. 806198.
33. Lu C., Yang J., Yu W., Li D., Xiang Z., Lin Y., Yu C. Association between 25(OH)D Level, Ultraviolet Exposure, Geographical Location, and Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015. 10(7). e0132036.
34. Martin N.G., Rigerink T., Adamji M., Wall C.L., Day A.S. Single high-dose oral vitamin D3 treatment in New Zealand children with inflammatory bowel disease. *Transl. Pediatr.* 2019 Jan. 8(1). 35-41.
35. Furuya-Kanamori L., Wangdi K., Yakob L. et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and *Clostridium difficile* Infection: A Meta-Analysis. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2017 Jul. 41(5). 890-895. Epub 2015 Dec 23.
36. Bikle D.D. Agents that affect bone mineral homeostasis: vitamin D. In: *Basic and Clinical Pharmacology*. Ed. B.G. Katzung McGraw-Hill, NY, USA, 2007. 755-758.
37. Misra M., Pacaud D., Petryk A., et al. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008 Aug. 122(2). 398-417.
38. McGrath J.J., Saha S., Burne T.H., Eyles D.W. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010. 121(1-2). 471-477.
39. Braegger C., Campoy C., Colomb V. et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013. 56. 692-701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.
40. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. IOM (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D Washington DC: The National Academies Press Institute of Medicine 2011. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(1). 53-58.
41. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(7). 1911-30.
42. De Ronne N., De Schepper J.; Société flamande de Pédiatrie. Recommendations for vitamin D supplementation in infants and young children. *J. Pharm. Belg.* 2013 Sep. (3). 12-21.
43. Cariolou M., Cupp M.A., Evangelou E., Tzoulaki I., Berlanga-Taylor A.J. Importance of vitamin D in acute and critically ill children with subgroup analyses of sepsis and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 May 22. 9(5). e027666. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027666.
44. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1073 від 03.09.2017. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17>
45. Ducharme F.M., Jensen M., Mailhot G., et al. Impact of two oral doses of 100,000 IU of vitamin D3 in preschoolers with viral-induced asthma: a pilot randomised controlled trial. *Trials*. 2019. 20. 138. 10.1186/s13063-019-3184.
46. Vieth R. How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anti-cancer Res.* 2009. 29. 3675-84.
47. Gallo S., Comeau K., Vanstone C. et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA*. 2013. 309(17). 1785-1792.
48. Jaaskelainen T., Itkonen S.T., Lundqvist A. et al. The Positive Impact of General Vitamin D Food Fortification Policy on Vitamin D Status in a Representative Adult Finnish Population: Evidence from an 11-Y Follow-up Based on Standardized 25-Hydroxyvitamin D Data. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. 105. 1512-1520. doi: 10.3945/ajcn.116.151415.
49. Чекман І.С., Горчакова О.О., Бережний В.В., Давидюк А.В., Романько М.Р. Фармакологія вітаміну D. *Современная педиатрия*. 2017. 2(82). 28-36.
50. Busko M. Low Vitamin D in COVID-19 Predicts ICU Admission, Poor Survival. <https://www.medscape.com/viewarticle/937567>
51. Moon R.J., Curtis E.E., Cooper C., Davies J.H., Harvey N.C. Vitamin D supplementation: are multivitamins sufficient? *Arch. Dis. Child.* 2019 Feb 25. doi: 10.1136/archdischild-2018-316339.
52. Uday S., Kongjonaj A., Aguiar M., Tulchinsky T., Högl W. Variations in infant and childhood vitamin D supplementation programmes across Europe and factors influencing adherence. *Endocrine Connections*. 2017. 6. 667-675.
53. Debacker M. et al.; Conseil Scientifique, Domain de la Sante. La vitamine D de 0–100 ans: Recommandations concernant la supplémentation et le dosage. <https://conseil-scientifique.public.lu/fr/publications/examens-laboratoire/vitamineD.html>
54. Amstutz V., Cornuz J., Krieg M.-A., Favrat B. Vitamine D: actualité et recommandations. *Rev. Med. Suisse*. 2011. 7.
55. Rosendahl J. et al. Effect of Higher vs Standard Dosage of Vitamin D3 Supplementation on Bone Strength and Infection in Healthy Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018. 172(7). 646-654. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0602.
56. Rusińska A. et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland — Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies — 2018 Update. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. 9. 246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.

57. Vintilescu B.S., Niculescu C.E. Involvement of Vitamin D in Chronic Infections of the Waldeyer's Ring in the School Aged Child. *Curr. Health Sci. J.* 2019 Jul-Sep. 45(3). 291-295. Published online 2019 Sep 30. doi: 10.12865/CHSJ.45.03.07. PMID: PMC6993768. PMID: 32042457.

58. Lim T.Y., Poole R.L., Pageler N.M. Propylene glycol toxicity in children. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2014 Oct-Dec. 19(4). 277-82. doi: 10.5863/1551-6776-19.4.277. PMID: 25762872. PMID: PMC4341412.

59. Gombart A.F., Adeline P. and Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020. 12. 236. doi: 10.3390/nu12010236.

60. Lang P.O., Aspinall R. Can We Translate Vitamin D Immunomodulating Effect on Innate and Adaptive Immunity to Vaccine Response? *Nutrients.* 2015. 7. 2044-2060. doi: 10.3390/nu7032044.

61. Hiba Sibaii, Salwa Refat El-Zayat, Azza Abd El-Shaheed, Nermin N. Mahfouz, Sara F. Sallam, Marwa H. El Azma. The Hidden

Function of Vitamin D. *Journal of Medical Sciences.* 2016 Dec 15. 4(4). 591-595.

62. ClinicalTrials.gov: Federally-funded clinical studies related to COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=vitamin+d&cntry=&state=&city=&dist=>

63. Постанова Кабінету Міністрів України від 28 лютого 2018 р. № 151 «Про затвердження Технічного регламенту безпечності іграшок». Додаток 2 до Технічного регламенту «Особливі вимоги щодо безпечності». Розділ 23. Пункт № 43. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/151-2018-%D0%BF#n8>

Отримано/Received 04.01.2021

Рецензовано/Revised 13.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.01.2021 ■

Information about authors

Sergiy Kramarov, MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
Lyudmila V. Zakordonets, PhD, assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

S.O. Kramarov, L.V. Zakordonets
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern views on the role of vitamin D in the child's immune system

Abstract. The review article considers the role of vitamin D in the human body with an emphasis on the functioning of the immune system. Data are given from international studies on the relationship between the incidence of respiratory infections and the concentration

of vitamin D in the blood. Domestic and international recommendations for the prevention of vitamin D deficiency are also presented.

Keywords: vitamin D; hypovitaminosis; prevention; immunity; review

Крамарев С.А., Закордонец Л.В.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Современные взгляды на роль витамина D в иммунной системе ребенка

Резюме. В обзорной статье освещена роль витамина D в организме человека с акцентом на функционировании иммунной системы. Приведены данные международных исследований по изучению зависимости между уровнем заболеваемости респираторными инфекциями и концентрацией

витамина D в крови. Также представлены отечественные и международные рекомендации по профилактике гиповитаминоза D.

Ключевые слова: витамин D; гиповитаминоз; профилактика; иммунитет; обзор

Роль дендритних та В-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні

Резюме. В літературному огляді наведені сучасні уявлення про спектр функціональних можливостей основних дендритних клітин та В-лімфоцитів у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні. Дендритні клітини функціонально пов'язують вроджений та адаптивний імунітет. Функціонування субпопуляції професійних антигенпрезентуючих лімфоцитів — дендритних клітин визначає процесинг, презентація антигенів, каналізованість цитодиференціювання наївних Т-клітин, активація В-лімфоцитів і специфічного антитілогенезу. Активація дендритних клітин у жировій тканині значною мірою обумовлена взаємодією Toll-подібних рецепторів 2-го та 4-го типу їх цитоплазматичної мембрани з вільними жирними кислотами, надлишок яких супроводжує процес ожиріння. Ожиріння на тлі експериментального виснаження дендритних клітин у жировій тканині супроводжується низьким рівнем інфільтрації прозапальними макрофагами як жирової тканини, так і тканини печінки в поєднанні з більш високим рівнем сенситивності до дії інсуліну периферичних тканин. Наведені дані щодо можливості первинної активації адаптивної імунної системи в деяких особливих кластерах вісцеральної жирової тканини: лімфоїдному кластері, асоційованому з жировою тканиною, та молочних плямах. Активовані В-клітини виконують функцію презентації антигенів і утворення антитіл у розвитку імунної відповіді та відіграють важливу регуляторну роль у тонкому налаштуванні функціонування імунної системи. Таким чином, дані більшості досліджень свідчать про те, що при розвитку ожиріння дендритні клітини в цілому сприяють розвитку метазапалення. Ожиріння призводить до акумуляції В-2-клітин у жировій тканині, більш активної продукції В-клітинно-асоційованих прозапальних цитокінів і генерації IgG, що рекрутує макрофаги в жирову тканину. Однак численні питання регуляції рекрутингу, активації дендритних клітин та В-клітин при розвитку ожиріння залишаються нез'ясованими. Зокрема, невідомі фактори, що здійснюють рекрутинг толерогенних дендритних і Врег-клітин, механізми регуляції їх рекрутації в різні депозити жирової тканини і можливості активації даних клітин, тригери синтезу протективних антитіл класу IgM. Залишаються також невідомими антигени, що беруть участь в активації адаптивної імунної системи при розвитку ожиріння.

Ключові слова: ожиріння; жирова тканина; метазапалення; дендритні клітини; В-лімфоцити; огляд

Скорочення: ВЖТ — вісцеральна біла жирова тканина; ІМТ — індекс маси тіла; ПЖТ — підшкірна біла жирова тканина; ВЖК — вільні жирні кислоти (free fatty acids); B ATF3 — АТФ-подібний фактор транскрипції 3 основної лейцинової блискавки (basic leucine zipper ATF-like transcription factor 3); BCR — клітинний рецептор В-клітин (B cell receptor); B-FO — фолікулярна В-клітина (follicular zone B cell); B-MZ — маргінальна В-клітина (marginal zone B cell); CCL2 — ліганд 2 С-С

мотива (C-C motif ligand 2); MCP-1 — моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 (monocyte chemoattractant protein 1); cDC — конвенціональна DC (conventional dendritic cell); CLEC4C — член 4 родини С-типу лектинових доменів (C-type lectin domain family 4 member C); CMKLR1 — химерин хемокін-подібний рецептор 1 (chemerin chemokine-like receptor 1); CSF-2 — колонієстимулюючий фактор 2 (colony stimulating factor 2); DC — дендритна клітина (dendritic cells); DTR — рецеп-

тор дифтерійного токсину (diphtheria toxin receptor); **DTX** — дифтерійний токсин (diphtheria toxin); **EGFR** — рецептор епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor); **FALC** — лімфоїдний кластер, асоційований з жировою тканиною (fat-associated lymphoid clusters); **FDC** — фолікулярні дендритні клітини (follicular dendritic cells); **FLT3LG** — fms-подібний ліганд тирозинкінази 3 (fms related receptor tyrosine kinase 3 ligand); **Fzd1** — рецептор 1 класу Frizzled (frizzled class receptor 1); **GATA** — GATA-зв'язуючий протеїн (GATA binding protein); **HFD** — дієта з високим вмістом жиру (high-fat diet); **HMGB1** — протеїн високої рухливості групи B1 (1 high mobility group box 1); **IFN** — інтерферон (interferon); **IL** — інтерлейкін (interleukin); **ILC** — вроджені лімфоїдні клітини (innate lymphoid cells); **iNKT** — інваріантні натуральні Т-клітинні кілери (invariant natural killer T cells); **IRF** — інтерферон-регуляторний фактор (interferon regulatory factor); **LPS** — ліпополісахарид (lipopolysaccharide); **LTB4** — лейкотрієн B4 (leukotriene B4); **MCP-6** — протеаза 6 тучних клітин (mast cell protease 6); **МНС** — головний комплекс гістосумічності класу (major histocompatibility complex class); **moDC** — моноцитарного походження DC (monocyte-derived dendritic cell); **MS** — молочні плями (milky spots); **Мф** — макрофар; **NOTCH2** — протеїн 2 гомолога Notch (notch homolog protein 2); **PAMP** — патогенасоційовані молекулярні структури (pathogen-associated molecular patterns); **pDC** — плазмодитоїдна DC (plasmacytoid dendritic cell); **PPAR** — рецептор, що активується пероксисомними проліфераторами (peroxisome proliferator-activated receptor); **ROR γ t** — транскрипційний фактор, пов'язаний з рецептором ретиноевої кислоти (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t); **SIRP α** — сигнально-регуляторний протеїн α (signal regulatory protein alpha); **Tcf7l2** — фактор транскрипції 7, подібний фактору 2 (transcription factor 7 like 2); **TGF** — трансформуючий фактор росту (transforming growth factor); **TLR** — Toll-подібний рецептор (Toll like receptor); **TNF** — фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor); **Treg-клітина** — Т-регуляторна клітина; **WNT10B** — представник 10B родини Wnt (Wnt family member 10B).

Вступ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, протягом останніх десятиліть спостерігається постійне зростання рівня поширеності ожиріння як серед дорослого, так і серед дитячого населення всіх цивілізованих країн [18, 24, 42, 70].

Надлишкова вага й ожиріння є основними факторами ризику розвитку інсулінорезистентності, неалкогольної жирової хвороби печінки, цукрового діабету 2-го типу, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань, раку і захворювань опорно-рухового апарату [1, 2, 21]. У розвитку метаболічних порушень і хронічних захворювань, індукованих ожирінням, ключову роль відіграє низькорівневе запалення (метазапалення) жирової тканини. Серед численних імунних клітин, що задіяні в метазапаленні, підтримання балансу прозапальної та протизапальної активності імунної

системи в жировій тканині визначається здебільшого функціонуванням клітин адаптивної імунної системи [13]. Однією з перших популяцій імуноцитів адаптивної імунної системи, що активуються, є сукупність професійних антигенпрезентуючих лімфоцитів — дендритних клітин. Процесинг, презентація антигенів, каналізованість цитодиференціювання наївних Т-клітин, активація В-лімфоцитів і специфічного антитілогенезу визначає функціонування субпопуляції DC [39]. Ще донедавна В-лімфоцити розглядались виключно як антитілопродуценти, однак було продемонстровано, що В-клітини беруть участь в регуляції запальної відповіді, в тому числі й у жировій тканині [45]. З огляду на те, що отримані в останні роки дані значно розширили уявлення про спектр функціональних можливостей DC та В-лімфоцитів, даний огляд наукової літератури присвячений питанню про роль цих субпопуляцій імунних клітин у процесі метазапалення жирової тканини в розвитку ожиріння.

1. Значення дендритних клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

1.1. Коротка характеристика дендритних клітин

Дендритні клітини функціонально пов'язують вроджений та адаптивний імунітет і є спеціалізованими клітинами, що прогресують і презентують антигени [30]. Попередники DC після вивільнення з кісткового мозку, мігруючи по кров'яному руслу, потрапляють в нелімфоїдні тканини і до активації в даних тканинах перебувають в незрілому стані. Продемонстровано, що активація DC пов'язана з їх взаємодією з BCR, образ-розпізнаючими рецепторами, цитокиновими рецепторами з антигенами, PAMP, цитокинами відповідно. Активація DC у жировій тканині значною мірою обумовлена взаємодією TLR2 і TLR4 їх цитоплазматичної мембрани з ВЖК, надлишок яких супроводжує процес ожиріння. Порушення DC супроводжується експресією коstimулюючих молекул (CD86, CD80, CD40), секрецією цитокінів і хемокінів, необхідних для активації Т-клітин. Однією з найважливіших стадій активації DC є підвищення експресії хемотаксичного рецептора CCR7, функціонування якого забезпечує міграцію DC через лімфатичну систему в дренажний лімфатичний вузол. Ще до недавнього часу вважалося, що презентація антигенів DC відбувається виключно в умовах периферичних лімфатичних вузлів [39, 61]. Однак було встановлено, що первинна активація адаптивної імунної системи можлива в деяких особливих кластерах ВЖТ. Показано, що ВЖТ містить морфологічні утворення, які характеризуються високим рівнем вмісту імуноцитів [15]. Дані імунні кластери ВЖТ отримали назву «FALC» і «молочні плями» (MS — для жирової тканини сальника) (табл. 1).

Кластери FALC є атипovими острівцевими лімфоїдними тканинами, наявність яких спочатку була ідентифікована в брижовій ВЖТ миші та людини. Кластери FALC розташовані в жировій тканині слизових оболонок, середостіння, перикарда та гонад. Дані лімфоїд-

ні кластери утворюють пермісивні мікрооточення, де активовані імуніцити проліферують в межах черевної порожнини, середостіння, перикарда. Кластери FALC можуть функціонувати подібно лімфатичним вузлам. Зокрема, встановлено, що CD11c⁺F4/80⁺клітини можуть здійснювати процесинг і презентувати антигени Т-клітинам в кластерах FALC ВЖТ [39]. На відміну від лімфатичних вузлів кластери FALC не є інкапсульованими та перебувають в безпосередньому контакті з оточуючими адипоцитами. Кількість кластерів FALC та їх розміри залежать від локалізації депо ВЖТ. Так, в фізіологічних умовах жирова тканина гонад містить всього 1–2 кластери FALC, а ВЖТ сальника може містити до 80 кластерів MS [6]. Розміри кластерів FALC варіюють від 100 до 500 мкм у діаметрі [47]. Дані кластери переважно містять CD11b⁺-мієлоїдні клітини, ILC2, B-1-, B-2-клітини та CD4⁺ Т-лімфоцити. Клітини ILC2 за допомогою продукції IL-5 підтримують проліферацію клітин B-1 безпосередньо в кластерах FALC [6, 15]. Розвиток метазапалення пов'язаний зі збільшенням як розмірів, так і кількості FALC [15].

У процесі диференціювання DC особливу роль відіграють два цитокініни: FLT3LG і CSF-2. Ліганд тирозинкінази 3 FLT3LG підтримує розвиток cDC і pDC з попередників кісткового мозку [8], а CSF-2 сприяє розвитку mDC [38].

На сьогодні виділені чотири основні субпопуляції DC, які відрізняються одна від одної за фенотипом і функціональними можливостями. Серед DC розрізняють такі субтипи клітин: конвенційні DC (раніше позначались як міелоїдні DC) — $CD103^+cDC_1$ та $CD11b^{hi}cDC_2$; плазмощитоїдні DC і DC моноцитарного походження (табл. 2) [20, 37].

Субпопуляції CD103⁺DC, CD11b^{hi}DC та moDC представляють основні мігруючі DC, що після поглинання антигену переміщуються в Т-клітинну зону регіонального лімфатичного вузла й активують наївні CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітини [37].

В жировій тканині людини присутні дві резидентні субпопуляції CDC ($CD103^+/CD11c^+/BDCA-3^+$ і $CD11b^{hi}/CD11c^+/BDCA-1^+$), одна субпопуляція pDC ($CD11c^-/BDCA2^+$) та одна субпопуляція moDC ($CD11c^+/CLEC4C$), які відрізняються спектром цитокінів, що продукуються, та ефектами, які вони викликають [12, 31, 32].

Дендритні клітини жирової тканини характеризуються деякими фенотиповими відмінностями. Більшість DC жирової тканини (80–90 %) експресують CD11b, CD11c, продукти МНС II та костимулюючі молекули CD40 і CD80, але не експресують CD64 і рецепторну тирозинкіназу родини TAM (Tyro3, Axl і Mer) MerTK, що відрізняє їх від DC інших тканин. Приблизно 80–90 % DC жирової тканини представлені субпопуляцією CD11b⁺ клітин [12, 31, 32]. Stoyan Ivanov і співавт. [31] показали, що кілька CD103⁺cDC жирової тканини експресують *XCRI* і *IRF8* в поєднанні з низьким рівнем експресії гена АТФ-подібного фактора транскрипції 3 *BATF3* порівняно з CD11b⁺cDC. Популяція CD11b⁺cDC жирової тканини експресує гени *IRF4* та сигнально-регуляторного протеїну α *SIRP* α , але при низькому рівні експресії гена *NOTCH2* порівняно з CD103⁺cDC жирової тканини.

В експериментальних моделях продемонстровано, що при ожирінні в жировій тканині збільшується кількість CD11b⁺CD11c⁺ конвенціональних DC і CD11b⁺CD11c⁺B220⁺ плазмцитоїдних DC [59, 68].

Таблиця 1. Порівняльна характеристика FALC і MS [15]

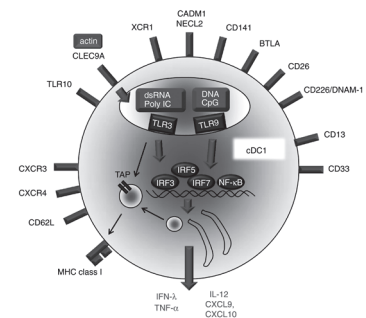
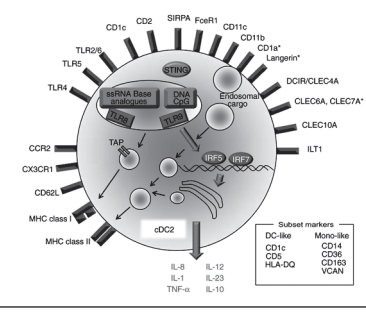
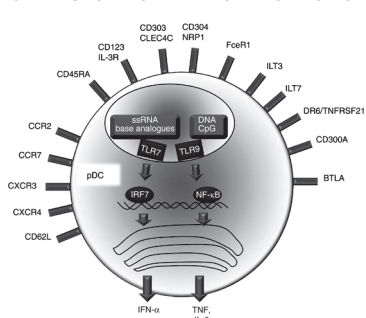
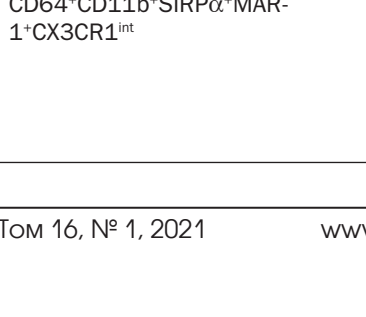
Характеристика	FALC	MS
Локалізація	Брижова, епідидимальна, епікардіальна, перикардіальна і периваскулярна ВЖТ	Сальникова ВЖТ
Розмір	100–500 мкм	349–756 мкм
Імуноцити	Мφ	Мφ (47,5 %)
	В-клітини	В-клітини (29,1 %)
	Т-клітини	Т-клітини (11,7 %)
		Тучні клітини (6,1 %)
	ILC2 (20–40 %)	ILC2
	CXCL13 ⁺ -стромальні клітини	CXCL13 ⁺ - і FDCM1 ⁺ -стромальні клітини
Вимоги для розвитку	FALC розвиваються незалежно від клітин ILC3/LT1 й активності LTβR-асоційованого сигнального шляху. Їх розвиток залежить від TNF стромальних клітин, активності IL-4R-асоційованого сигнального шляху і присутності iNKT-клітин	Молочні плями розвиваються незалежно від клітин ILC3/LT1 та хемокінів CCL19 і CCL21
Онтогенез	Брижові FALC у мишей віком 2–3 тижні	Накопичення мієлоїдних клітин у великому сальнику спостерігалось на 20-му тижні вагітності. Виникнення молочних плям у ВЖТ сальника людини спостерігається на 35-му тижні вагітності

Встановлено, що HFD викликає значне збільшення представництва CD11c⁺DC у жировій тканині (табл. 3) [7, 59]. Молекула CD11c є представником родини β_2 -інтегринів і використовується як маркер активації моноцитів/макрофагів та DC [54].

Значення клітин CD11c⁺ в розвитку ожиріння було продемонстровано на експериментальній моделі трансгенних мишей CD11c-DTR. Відомо, що DTX

є двосубодиничним екзотоксином, що секритується *Corynebacterium diphtheriae*, зв'язується з клітинами через EGFR, який також є рецептором до дифтерійного токсину. Зв'язування DTX з DTR призводить до швидкої загибелі DTR-експресуючих клітин через блокаду синтезу протеїнів. Виснаження популяції клітин CD11c⁺ у трансгенних мишей CD11c-DTR супроводжується більш низьким рівнем експресії про-

Таблиця 2. Характеристика дендритних клітин [14, 25]

Субпопуляції DC	Сигнатура фенотипу	TLR	Функціональна спеціалізація
cDC₁ (BATF3-залежні) CD103 ⁺ CD11b ⁻ CD207 ⁺ XCR1 ⁺ DNGR1 ⁺ 	CD103 ^{hi} , CD8α ^{+/+} , CD11b ⁻ , CD11c ^{hi} , CD24 ^{hi} , CD36 ⁺ , CD207 ⁺ (CLEC4K, лангерин), CCXCR1 ⁻ , BDCA3 (тромбо- модулін), CLEC9a ^{hi} (DNGR1), MHC II ^{hi} , PTPRC (CD45) ⁺	2, 3, 4, 6, 9, 11, 12, 13	Розвиток толерантності; індукування CD8 ⁺ ефektorних Т-клітин
cDC₂ (IRF4-залежні) CD11b ⁺ SIRPα ⁺ CX3CR1 ^{mid} 	CD11b ^{hi} , CD11c ^{hi} , CD24 ^{+/+} , CD64 ⁺ (FcγR1A), CD103 ⁺ , CD207 ⁻ (CLEC4K, лангерин), CCXCR1 ⁺ , BDCA1 (CD1A), SIRPα ^{int} (CD172a), MerTK ⁺ , MHC II ⁺ , PTPRC (CD45) ⁺	1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 13	Преміювання Th ₂ -клітин
pDC (E2-2-залежні) CD11c ⁻ CD11b ⁻ CD123 ⁺ CD45RA ⁺ BDCA2 ⁺ CLEC4C ⁺ 	CD11b ^{low} , CD11c ^{dim} , CD24 ⁺ , CD123 ⁺ , BDCA2 ⁺ (CLEC4C), CLEC9a ⁺ (DNGR1), DCA-1 ^{hi} , Ly6C ⁺ , SIGLEC H ^{hi} , MHC II ^{low} , PTPRC (CD45)	7, 9, 12	Індукція Treg-клітин
moDC CD64 ⁺ CD11b ⁺ SIRPα ⁺ MAR- 1 ⁺ CX3CR1 ^{int} 	CD1c ⁺ , CD11b ^{hi} , CD11c ^{hi} , CD14 ⁺ , CD24 ⁺ , CD64 ⁺ (FcγR1A), CD206 ⁺ (рецептор манози 1 C-типу), CD209 ⁺ (DC-SIGN1), CCR2 ⁺ , CX3CR1 ⁺ , CLEC4C ⁺ (нейропабон 1), SIRPα ⁺ (CD172a), Ly6C ⁺ , MerTK ⁺⁺ , MHC II ^{hi}	2, 4, 7	Продукція прозапальних цитокінів і презентація анти- гену в тканині легені під час вторинного контакту з анти- геном. Залучення моноцитів у вогнище ураження. Ресті- мулювання Th1-клітин пам'яті

запальних цитокінів у жировій та м'язовій тканині і більш високим рівнем чутливості до дії на тлі HFD-індукованого ожиріння, на відміну від мишей дикого типу [49].

Особливий інтерес викликає диференційована зміна функціонального стану DC в печінці та ВЖТ при розвитку ожиріння. Відомо, що DC, локалізовані в периферичних нелімфоїдних тканинах, є «незрілими» антиген-презентуючими клітинами і характеризуються низьким рівнем експресії CD86 та інших коstimулюючих молекул. Розвиток ожиріння супроводжується підвищенням рівня експресії CD86 в DC, присутніх в тканині печінки, але не у ВЖТ. Підвищення активності експресії CD86 в клітинах CD11b⁺CD11c⁺ тканини печінки відзначається вже на третьому тижні HFD, що свідчить про прискорення фенотипового дозрівання DC у відповідь на розвиток ожиріння. Автори вважають, що матурація клітин CD11c⁺, зокрема CD11b⁺CD11c⁺, в тканині печінки є одним із найбільш ранніх ознак HFD-індукованої реакції імунної системи [59].

Дендритні клітини здатні поглинати жирні кислоти, що виділяються з адипоцитів, та акумулювати їх у ліпідних краплях. Вміст ліпідних крапель у їх внутрішньоклітинному просторі високоасоційований з підвищеною імуногенністю DC і більш високим рівнем продукції TNF-α [39].

1.2. Конвенціональні дендритні клітини

Конвенціональні DC жирової тканини представлені субтипами CD11b⁺CD103⁺cDC₁ і CD11b⁺CD103⁺cDC₂ [59]. У фізіологічному стані епідидимальна жирова тканина збагачена CD11b⁺cDC₂, популяція яких за представництвом у структурі імуноцитів займає третє місце після Мφ і Т-клітин. При фізіологічному стані локалізовані в жировій тканині

cDC₂ переважно експресують гени, асоційовані з імунорегуляторним фенотипом [68].

Встановлено, що у мишей з нокаутним геном *F-/-* знижена кількість cDC у нелімфоїдних тканинах, і такі миші легко переносять HFD без розвитку метаболічних порушень. Автори вважають, що cDC відіграють ключову роль у регуляції системних метаболічних реакцій, індукованих ожирінням, і сприяють розвитку метазапалення жирової тканини [43, 67].

1.2.1. CDC₁

У фізіологічних умовах cDC₁ ВЖТ високо експресують гени рецептора WNT10B *Fzd1* і фактора транскрипції *Tcf712*. Активація β-катеніну в cDC₁ жирової тканини за допомогою протеїну WNT10B індукує розвиток толерогенного фенотипу cDC₁ з високою продукцією протизапального цитокіну IL-10 [40].

Активація TLR2, TLR4 CD103⁺cDC₁ індукує продукцію IL-12. При ожирінні CD103⁺cDC₁, які продукують IL-12 та IL-18, що сприяють диференціації Th₁-лімфоцитів, хоч і в невеликій кількості, але представлені в жировій тканині (рис. 1) [31].

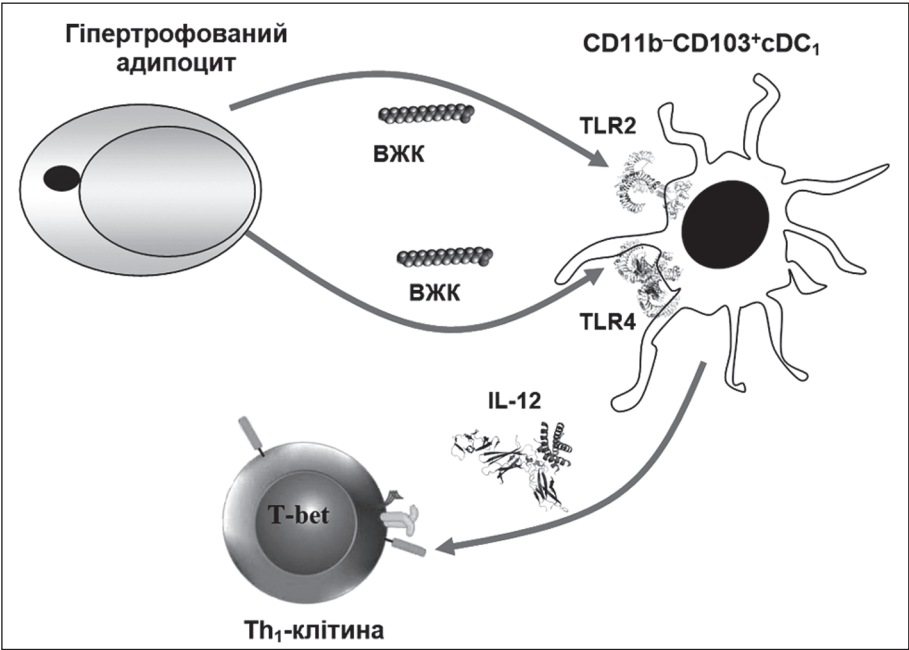


Рисунок 1. Роль cDC₁ у розвитку метазапалення жирової тканини

Таблиця 3. Зміна представництва дендритних клітин у жировій тканині та печінці [59]

Маркери DC	Жирова тканина	Тканина печінки
CD11c ⁺	↑	↑
CD11b ⁺ CD11c ⁺	↑	↑
CD11b ⁺ CD11c ⁺ F4/80 ⁺	↑	↔
CD11b ⁺ CD11c ⁺	↑	↑
CD11b ⁺ CD11c ⁺ B220 ⁺	↑	↑
CD11b ⁺	↑	↑
CD11b ⁺ CD11c ⁻	↔	↑
CD11b ⁺ CD11c ⁻ F4/80 ⁺	↔	↔
CD11b ⁺ CD11c ⁻ F4/80 ⁻	↔	↑

1.2.2. $CD_{11b}^+cDC_2$

При ожирінні рекрутинг $CD_{11b}^+cDC_2$ в жирову тканину здійснюється хемокінами, які взаємодіють з рецепторами: CCR7 і, меншою мірою, з CCR2. Активация ВЖК TLR4 cDC_2 супроводжується продукцією CCL2, що рекрутує M_1 Мф в жирову тканину [44]. Вважають, що $CD_{11b}^+cDC_2$ жирової тканини, секретуючи IL-23, індукують Th_{17} -клітини [31]. Yanhong Chen і співавт. [11] встановили, що в жировій тканині мишей, які перебувають на HFD, відзначається високий рівень $CD_{11c}^+F4/80^+DC$, і саме даний тип незрілих cDC з низьким рівнем експресії маркерів зрілості CD80 та CD86 продукує IL-6, TGF- β і IL-23, сприяючи рекрутингу й активації Th_{17} -клітин (рис. 2).

Для міелоїдних клітин — DC і Мф — жирової тканини як мишей, так і людей при розвитку ожиріння характерний високий рівень експресії CD26. Протеїн CD26 є дипептидилпептидазою-4, яка знижує активність інкретинових пептидів (глюкагоноподібного пептиду 1 і глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду), що сприяють зниженню рівня секреції інсуліну, у зв'язку з чим активация CD26 сприяє розвитку інсулінорезистентності, а нокаут гена CD26 запобігає виникненню інсулінорезистентності *in vitro* [34, 60].

Конвенціональні DC відіграють ключову роль у процесі рекрутування Мф у відповідь на метаболічні проблеми, індуковані HFD [59].

1.3. Плазмоцитоїдні дендритні клітини

Плазмоцитоїдні $CD_{11c}^-/BDCA2^+DC$ становлять 0,2–0,8 % від усього пулу DC людини [71]. Однак в тканині печінки, навіть у фізіологічних умовах, субпопуляція pDC становить третину всієї популяції DC. Плазмоцитоїдні DC є основними первинними продуцентами IFN- α в організмі людини [62] і відіграють ключову роль у противірусному захисті [51].

Ожиріння супроводжується підвищенням кількості pDC у жировій тканині. У мишей, які отримували HFD, приблизно втричі збільшується представництво

плазмоцитоїдних DC у жировій тканині, ймовірно, за рахунок посилення їх рекрутування з периферичного русла крові [22]. Amrit Raj Ghosh і співавт. [22] вважають, що химерин адипоцитів ВЖТ взаємодіє з рецептором CMKLR1 циркулюючих у периферичному руслі крові pDC, рекрутує дані клітини в жирову тканину. Рекрутовані pDC активуються *in situ* комплексами «HMGB1/нуклеїнова кислота», які є лігандами рецепторів TLR9 pDC. Активовані таким чином pDC продукують IFN типу I *in situ*, що, у свою чергу, стимулює поляризацію Мф в прозапальний експресуючий фактор транскрипції IRF5 M_1 Мф.

Акумуляція pDC сприяє підвищенню концентрації IFN I типу в жировій тканині. Представник групи протеїнів високої мобільності HMGB1, що виділяється адипоцитами на тлі ожиріння, активує TLR9 pDC у ВЖТ та індукує синтез IFN I типу. У свою чергу, IFN- β індукує синтез CCL2, і, як наслідок, підвищується рекрутинг Мф моноцитарного походження у ВЖТ [22].

Доведено, що IFN I типу роблять значний внесок у розвиток ожиріння і метаболічних порушень. Продемонстровано, що у мишей з нокаутним геном *Ifnar*^{-/-} HFD не індукує розвиток цукрового діабету 2-го типу. Також у мишей E2-2.cre⁺, для яких є характерним дефіцит субпопуляції pDC, спостерігається стійкість до розвитку і метаболічних порушень. Цілком ймовірно, що відсутність рецепції Ifn- α у експериментальних тварин, які отримують HFD, перешкоджає, а надлишок активації Ifn- α -асоційованих сигнальних шляхів сприяє інфільтрації прозапальних M_1 Мф жирової тканини і тканини печінки [27]. Так, рівень представництва pDC у жировій тканині та тканині печінки під час розвитку ожиріння корелює зі збільшенням кількості M_1 Мф.

Прозапальні M_1 Мф, у свою чергу, сприяють розвитку хронічного запалення ВЖТ (рис. 3).

1.4. Моноцитарні дендритні клітини

Попередниками $CD_{11c}^+/CLEC4C$ moDC є циркулюючі $Ly6C^{hi}$ -моноцити. Диференціювання $Ly6C^{hi}$ -

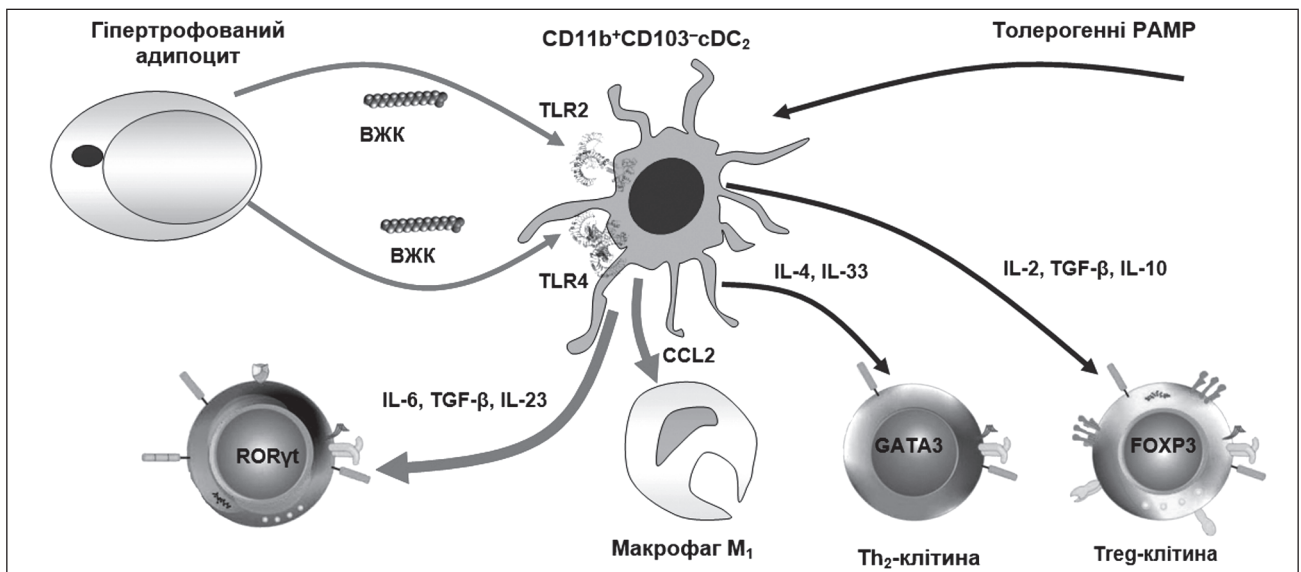


Рисунок 2. Роль cDC_2 у розвитку метазапалення жирової тканини

моноцитів в моDC обумовлено впливом CSF-2 і IL-4. Більшість запальних моDC експресують Ly6C, CD11b, CD11c і продукти МНС класу II [57]. Клітинна сукупність моDC є гетерогенною субпопуляцією, що включає групи клітин з сигнатурою CD14^{low} CD1a⁻ і CD14⁻

CD1a⁺, які відповідають різним послідовним стадіям диференціювання даних мієлоїдних клітин. Запальні цитокіни блокують перехід клітин CD1a⁻ в CD1a⁺ моDC й імпринтують фенотип CD1a⁻, що обумовлює дозрівання обох субпопуляцій. Незрілі CD1a⁻ моDC мають високу інтерналізуючу здатність, тоді як зрілі CD1a⁺ моDC відрізняються здатністю продукувати велику кількість IL-12p70 і CCL1 [23].

Розвиток ожиріння у людей супроводжується збільшенням субпопуляції і CD1c⁺ моDC в ПЖТ, але не у ВЖТ, і кількість цих клітин позитивно й високо корелює з ІМТ [7].

В жировій тканині моDC, ймовірно, не тільки викликають прозапальний ефект, але й регулюють активність рекрутингу Treg-клітин. Так, Ryutaro Iwabuchi і співавт. [33] встановили, що введення екзогенних ліганда FLT3LG і фактора CSF-2 гуманізованим мишам з цукровим діабетом 2-го типу SCID/Jak3^{null} (hNOJ)В сприяє підвищенню рівня експресії коstimулюючих молекул всіх DC, а також значному збільшенню пулу дендритних клітин, що експресують CD1c та/або CD141 (CD14⁻CD1c⁺cDC₁, CD14⁻CD141⁺cDC₂ і CD14⁺моDC). Введення і FLT3LG, і CSF-2 викликає збільшення кількості Foxp3⁺ Treg-клітин у жировій тканині. Причому введення CSF-2 сприяє підвищенню вмісту активованих CD45RA⁻ Foxp3^{hi} Treg-клітин, а введення сполуки CSF-2 з FLT3LG призводить до збільшення пулу CD45RA⁻ Foxp3^{lo} Treg-клітин у стані спокою. Автори вважають малоімовірним пояснення цього факту тим, що фактор CSF-2 чинить безпосередній вплив на Treg-клітини, оскільки дані імуніцити ні в гуманізованих мишей NSG, ні в людей не експресують рецептор до CSF-2. Вважають, що DC, особливо ті, які експресують продукти МНС II класу і коstimулюючі молекули (CD80 і CD86), відіграють важливу роль у регуляції диференційованого припливу Treg-клітин.

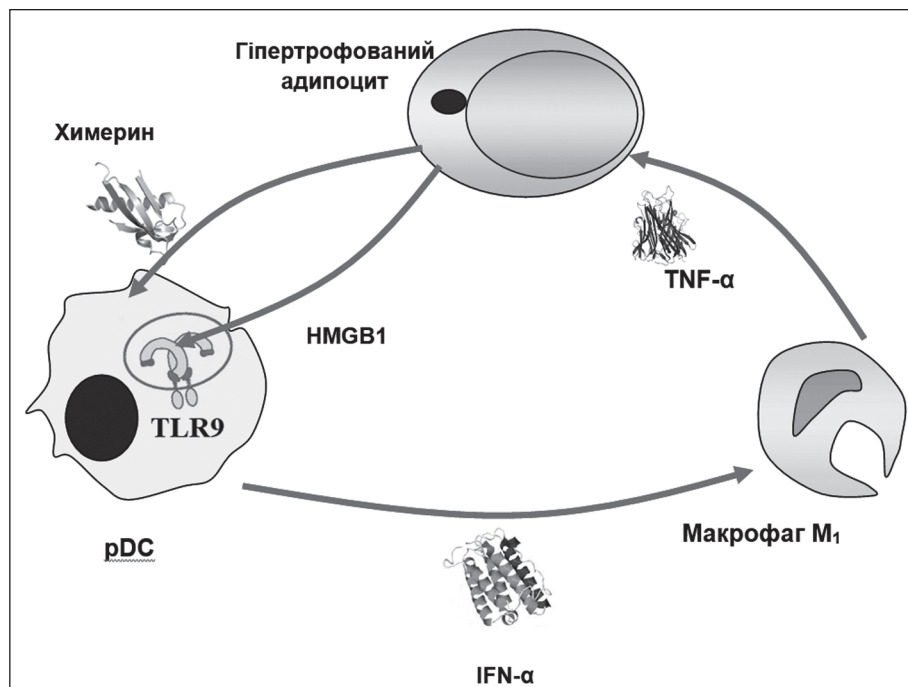


Рисунок 3. Роль pDC в розвитку метазапалення жирової тканини

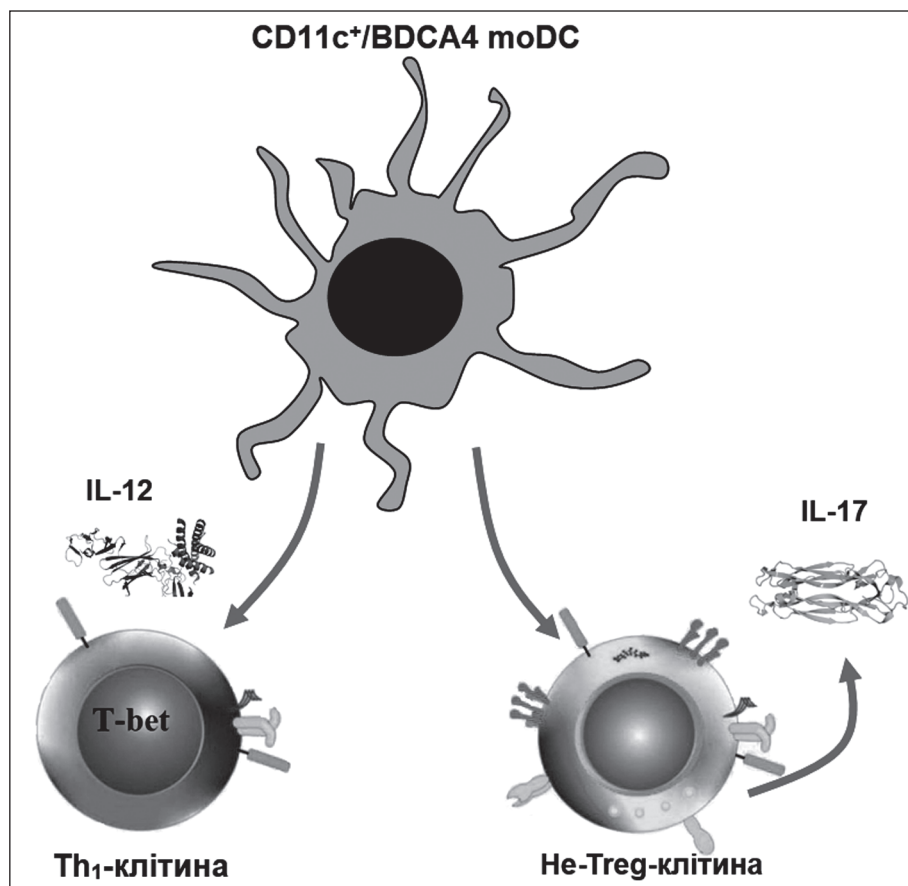


Рисунок 4. Роль моDC у розвитку метазапалення жирової тканини

Таблиця 4. Субпопуляції В-клітин [9]

Субпопуляція	Сигнатура
В-1-клітини	
B-1a B1a B220^{lo}CD23⁺CD5⁺CD19⁺IgM^{hi}IgD^{lo}CD43⁺	B-1b B1b B220^{lo}CD23⁺CD5⁺CD19⁺IgM^{hi}IgD^{lo}CD43⁺CD1d^{mid}
Breg Regulatory CD5⁺CD19^{hi}CD1d^{+/hi}CD21⁺CD23^{+/+}CD43^{+/+}IgM^{hi}IgD^{lo}IL-10⁺	
В-2-клітини	
B-MZ M Z CD19^{hi}CD1d^{mid}CD21⁺IgM^{hi}IgD^{lo}	B-FO F O CD19^{hi}CD1d^{mid}CD23⁺IgM^{hi}IgD^{lo}

Залучення супресорних CD45RA⁺Foxp3^{hi}Treg-клітин обумовлено впливом CD14⁺CD141⁺cDC₂, а рекрутування CD45RA⁺Foxp3^{lo} не-Treg-клітин, що продукують IL-17, пов'язане з дією CD1c⁺moDC. Таким чином, можна вважати, що залучення cDC₂ перешкоджає розвитку запалення, а рекрутування moDC сприяє підвищенню активності запального процесу (рис. 4).

2. Значення В-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

2.1. Коротка характеристика В-клітин

Активовані В-клітини виконують функцію презентації антигенів та утворення антитіл у розвитку імунної відповіді. Вважається, що продукування специфічних антитіл плазматичними клітинами лежить в основі набутої резистентності макроорганізму до більшості патогенних мікроорганізмів. Також активовані В-клітини відіграють важливу регуляторну роль у тонкому налаштуванні функціонування імунної системи [3, 26, 65].

Популяція В-клітин складається з В-1-, В-2-лімфоцитів. Клітини В-1-лімфоцитів беруть участь у ранній продукції імуноглобулінів після контакту з ан-

тигеном і несуть відповідальність за стабільний синтез природних протизапальних антитіл IgM, В-2-клітини синтезують автореактивні антитіла IgG, і обидві популяції беруть участь у продукції IgA в жировій тканині (табл. 4) [31].

В-1-клітини розвиваються з В-1-попередників у печінці плода та зберігаються після народження протягом усього життя як самовідновлювальна субпопуляція, клітини якої практично не вивільняються з кісткового мозку протягом постнатального періоду життя, тоді як В-2-лімфоцити розвиваються з транзиторних В-2-клітин, що походять із попередників, які протягом усього життя вивільняються в периферичне русло крові з кісткового мозку [5, 29, 53, 63].

Кількість В-клітин в жировій тканині пропорційна ступеню ожиріння, і зменшення їх представництва асоційоване з інсуліносенситивністю. При фізіологічній масі тіла В-клітини у ВЖТ становлять 10 % від популяції похідних стромальних клітин, розвиток ожиріння супроводжується збільшенням їх пулу до 20 %, причому акумуляція В-клітин відбувається до інфільтрації Мф [73]. У підшкірній жировій тканині людини з ожирінням CD19⁺ В-клітини становлять близько 4 % від попу-

Таблиця 5. Субпопуляції В-1-клітин та клітини, пов'язані з В-1-популяцією [4]

Тип клітини	Фенотип	Локалізація	Функції
В-1а (CD5 ⁺)	B220 ^{lo} CD23 ⁻ CD5 ⁺ CD19 ⁺ IgM ^{hi} IgD ^{lo} CD43 ⁺	Черевна порожнина, селезінка, плевральна порожнина, кістковий мозок, кишечник	Спонтанно секретують поліреактивний природний IgM
В-1b (CD5 ⁻)	B220 ^{lo} CD23 ⁻ CD5 ⁻ CD19 ⁺ IgM ^{hi} IgD ^{lo} CD43 ⁺ CD1d ^{mid}	Черевна порожнина, селезінка, легені	Синтез антитіл після взаємодії з Т-клітиннонезалежними антигенами
В-1-клітини маргінальної зони	B220 ⁺ CD23 ⁻ IgM ^{hi} IgD ^{lo} CD21 ^{hi} CD43 ⁻ CD1d ^{hi}	Маргінальна зона селезінки, субкапсулярні синуси лімфатичних вузлів	Презентація антигену, участь у Т-клітиннонезалежній імунній відповіді
В-1-клітини фолікулярної зони	B220 ^{hi} CD19 ⁺ CD23 ^{hi} CD1d ^{mid} CD21 ^{mid} IgM ^{lo} IgD ^{hi}	Гермінальний центр селезінки	Участь в Т-клітиннозалежній відповіді на вплив антигенів
IRA В	IgM ^{hi} IgD ^{lo} CD23 ^{lo} CD43 ⁺ CD93 ⁺ VLA4 ^{hi} CD19 ^{hi} CD284 ⁺ GMCSF ⁺	Черевна порожнина, селезінка, серозні сайти	Продукція CSF-2 і регуляція синтезу IgM
B _{reg} /B10	CD5 ⁺ CD19 ^{hi} CD1d ⁺ /CD21 ⁺ CD23 ⁺ /CD43 ⁺ /IgM ^{hi} IgD ^{lo} IL-10 ⁺	Селезінка, черевна порожнина	Продукція IL-10
В-1а.PD-L2	B220 ^{lo} CD23 ⁻ CD5 ⁺ CD173(B7-DC) ⁺ IgM ^{hi} IgD ^{lo}	Селезінка, черевна порожнина	Продукція PtC-пов'язуючих VH11 і VH12 Ig
В-1а.CD73 ^{hi}	B220 ^{lo} CD23 ⁻ CD73 ^{hi} CD39 ⁺	Селезінка, черевна порожнина	Продукція аденозину, що відіграє імуномодуючу роль під час запалення
В-1а.PC1 ^{lo/hi}	CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD23 ⁻ PC1 ^{lo/hi}	Черевна порожнина	Продукція IgM або IL-10
IL-35 ⁺ В-1	IgM ⁺ CD138 ^{hi} CD43 ⁺ TACI ⁺ CXCR4 ⁺ CD1d ^{mid} Tim1 ^{mid}	Селезінка	Продукція протизапальних цитокінів
CD138 ⁺ В-1а	B220 ^{lo} CD23 ⁻ CD5 ⁺ CD138 ⁺ IgM ^{hi} IgD ^{lo}	Селезінка, черевна порожнина	Синтез великих кількостей природного IgM, в N-термінальних ділянках молекул яких наявні вставки
В-1 людини	CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD27 ⁺ CD43 ⁺ CD69 ⁻ CD70 ⁻	Пуповинна та периферична кров дорослої людини	Спонтанна природна генерація IgM і секреція IL-10

ляції похідних стромальних клітин, і вони локалізуються навколо макрофагальних короноподібних структур і в периваскулярному просторі [41]. Гетерогенність розподілу в жировій тканині є характерною для всіх типів імуніцитів, але особливо показова для В-клітин. Так, кількість В-клітин і значення співвідношення В-1 : В-2 значно вищі в жировій тканині сальника, ніж в інших компартментах ВЖТ (епідидимальній, брижовій, епікардіальній, перикардіальній і периваскулярній) [47]. Молочні плями ВЖТ сальника як у людей, так і в мишей містять велику кількість В-клітин, особливо вроджених В-1-клітин [28], що постійно переміщуються в плевральну та черевну порожнини і з них — у ВЖТ сальника [72].

Згідно з думкою Prasad Srikakulapu і Coleen A. McNamara [58], популяція В-клітин жирової тканини характеризується більш високим співвідношенням клітин В-1 : В-2, ніж у тканині селезінки та кісткового мозку. В-1-клітини інгібують запалення при ожирінні за рахунок продукції природного IgM, тоді як В-2-клітини сприяють його розвитку при ожирінні за рахунок виробництва прозапальних цитокінів і синтезу IgG, регуляторні В-клітини пригнічують запальний процес в результаті синтезу IL-10.

2.2. В-1-клітини

На сьогодні виділяють декілька субпопуляцій В-1-клітин (табл. 5).

Міграція клітин В-1 у жирову тканину контролюється макрофагальним хемокіном CXCL13 [72].

Імуноглобулін-продукуючі В-1-клітини синтезують природні антитіла класу IgM проти так званих Т-незалежних антигенів, зазвичай вуглеводних або фосфоліпідних, характерних для коменсальних бактерій. Прототипом антитіл, що секретуються В-1-клітинами, є антитіла проти антигенів груп крові АВО. Природні антитіла є поліреактивними або поліспецифічними, оскільки вони можуть зв'язуватися як з мікробними антигенами, так і з аутоантигенами [36]. Крім IgM, В-1-клітини продукують і поліреактивні антитіла класу IgA, що роблять свій внесок у захист слизових оболонок поряд з IgA, який секретується В-FO-лімфоцитами [46]. Природні антитіла захищають макроорганізм від антигенів (наприклад, капсульних полісахаридів), які не викликають монореактивну антитільну відповідь. Субпопуляція В-1-клітин складається з клітин CD5⁺CD11b⁻В-1a, що високо продукують IgM, і клітин CD5⁻CD11b⁺В-1b, що низько продукують IgM [28]. Необхідно відзначити, що клітини

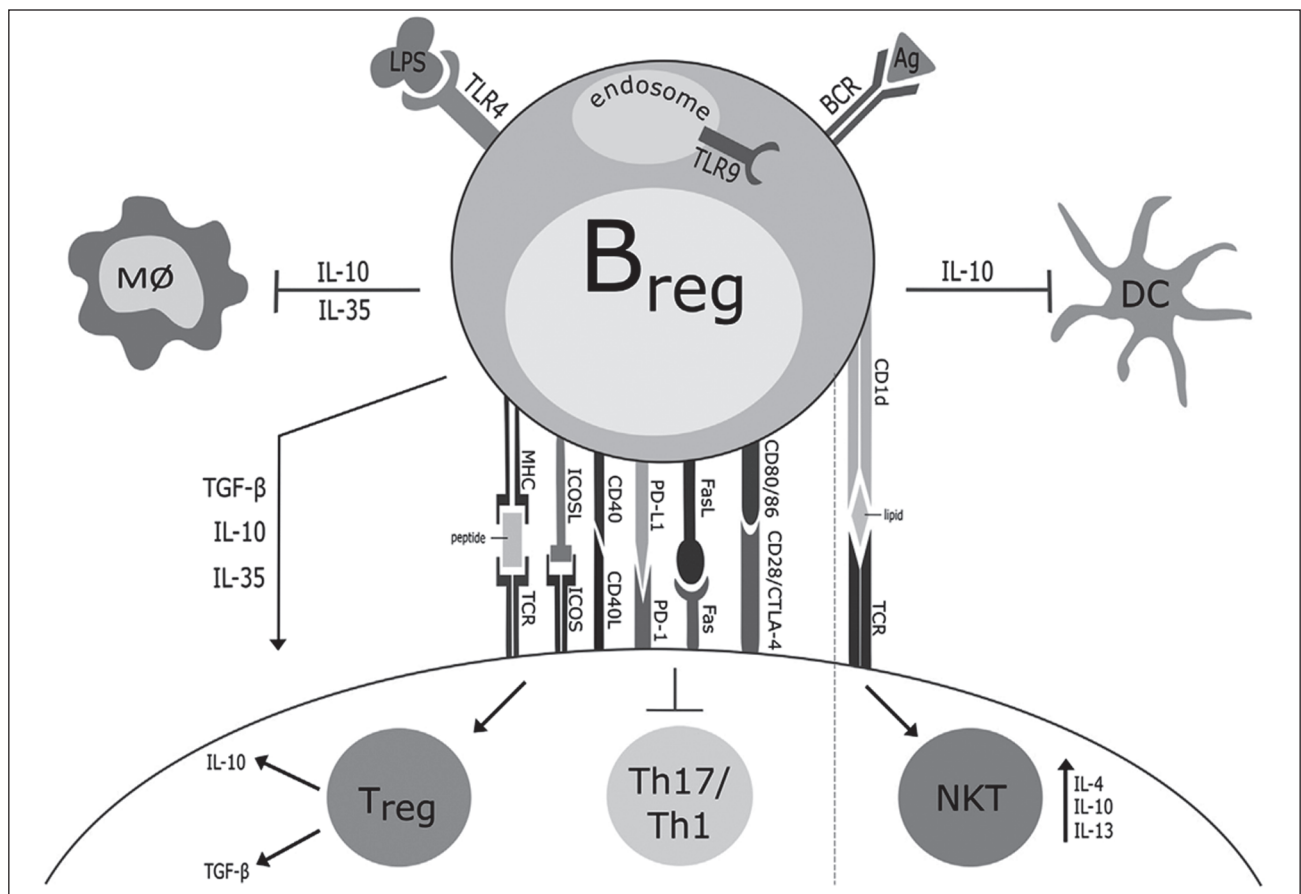


Рисунок 5. Механізми протизапальної дії Breg-клітин [64]

Примітка: експресія та секреція супресорних медіаторів у Breg-клітинах індукуються лігандами TLR і збудженням BCR та CD40. Breg-клітини інгібують ефektorні Т-клітини (зокрема, Th₁- і Th₁₇-клітини), одночасно стимулюючи проліферацію Treg-клітин. Вплив Breg-клітин на Т-клітини опосередковується взаємодією мембранопов'язаних молекул і дією цитокінів IL-10, TGF-β та IL-35. Також Breg-клітини, продукуючи IL-10, інгібують прозапальну активність DC і Мφ.

CD5⁺CD11b⁻B-1a є довгоживучими лімфоцитами та їх втрата може бути необоротною [16].

Регуляторні В-клітини (Breg-), що секретують IL-10, чинять виражену протизапальну дію при ожирінні (рис. 5) [55].

Фенотип Breg-клітин, що продукують IL-10 ПЖТ й епідидимальної ВЖТ, був ідентифікований як CD1d^{lo}CD5^{-/lo}CD11b^{lo}CD21/CD35^{lo}CD23^{-/lo}CD25⁺CD69⁺CD72^{hi}CD185⁻CD196⁺IgM⁺IgD⁺IL-10⁺, який відрізнявся від інших IL-10-продукуючих В-клітин — CD1d^{hi}CD5⁺, виділених із селезінки і черевної порожнини, що експресують [48]. Дефіцит IL-10-продукуючих В-клітин супроводжується більш вираженою інфільтрацією жирової тканини мишей з ожирінням Мф і Т-клітинами [50]. Кількість толерогенних Breg-клітин у жировій тканині, на відміну від В-2-клітин, значно зменшується під час розвитку ожиріння. Встановлено, що характерною особливістю Breg-клітин у жировій тканині є їх здатність продукувати IL-10. Розвиток ожиріння супроводжується зниженням рівня продукції IL-10 Breg-клітинами жирової тканини. Специфічна делеція гена *Il-10* в даних клітинах у експериментальних тварин призводила до посилення метазапалення на тлі HFD і збільшення метаболічних розладів. Адаптивний трансфер достатньої кількості IL-10-продукуючих В-клітин значно знижував продукцію прозапальних цитокінів (TNF- α , CCL2) і рівень експресії CD44 та продукції IFN- γ у Th₁-клітин [48].

2.3. В-2-клітини

Субпопуляція В₂-лімфоцитів складається з маргінальних В-MZ- і фолікулярних В-FO-клітин [29].

Транзитори В-2-клітини після індукції протейном NOTCH2 диференціюються в В-MZ-клітини. Дані клітини експресують поліреактивний В-клітинний рецептор BCR, рецептори комплементу (CD21 і CD35) та молекулу CD1d, подібну до молекул МНС I класу. В-MZ-клітини продукують поліреактивні IgM-антитіла, що полегшують елімінацію мікроорганізмів і апоптотичних клітин [10]. Подібно В-1-клітинам, В-MZ-клітини розпізнають Т-незалежні вуглеводні, фосфоліпідні антигени, проліферують і секретують низькоафінні антитіла класу IgM. На відміну від В-1 клітин В-MZ клітини беруть участь у реакціях і на Т-залежні антигени, генеруючи високоафінні антитіла класу IgG [35]. В-MZ-клітини є універсальною популяцією клітин, що швидко виробляють антитіла до Т-незалежних і Т-залежних антигенів [10].

Фолікулярні В-клітини розвиваються в селезінці із транзитори В-2-клітин після BCR-опосередкованої індукції тирозинкінази Брутона і локалізуються в лімфатичних вузлах і селезінці. Ці В-клітини є конвенціональними В-лімфоцитами адаптивної імунної системи і представляють найчисленнішу субпопуляцію В-клітин. Основною функцією В-FO клітин є синтез довгоживучих високоафінних антитіл класу IgG проти Т-залежних антигенів [66].

Розрізняють два варіанти активації В-клітин: залежний і незалежний від Т-клітин. Активація В-FO клітин, залежна від Т-клітин, зазвичай відбувається в гермі-

нальному (зародковому) центрі лімфатичного вузла. Гермінальний центр представляє собою інтенсивну кооперацію клітин: GC-, Т-фолікулярних хелперних (T_{FH}-), Т-фолікулярних регуляторних (T_{FR}-) клітин, Мф твітильного тіла і FDC. Стимуляція BCR антигеном викликає потребу в костимуляції, що забезпечується CD4⁺T_{FH}-клітинами. За відсутності Т-хелперної костимуляції В-клітини гинуть [52].

Необхідно підкреслити, що В-2-клітини є одними з перших імунних клітин, що накопичуються в жировій тканині у відповідь на HFD. Через 3 тижні після призначення HFD у експериментальних мишей C57BL6/J відзначається триразове збільшення кількості В-клітин в епідидимальному депо ВЖТ, в той час як кількість Т-клітин збільшується після 6 тижнів дієти, а кількість Мф — тільки після 12 тижнів HFD. Підвищений вміст В-клітин у ВЖТ зберігається протягом наступних 9 тижнів [19].

Рекрутування й активація клітин В-2-лімфоцитів при розвитку ожиріння у ВЖТ опосередкована взаємодією LTb4 з його рецептором LTb4R1 [73].

При HFD-індукованому ожирінні В-2-клітини накопичуються в жировій тканині мишей і сприяють активації прозапальних М₁ Мф за рахунок синтезу специфічних, можливо, патогенних антитіл IgG [41].

В-2-клітини сприяють розвитку запалення. Глобальний дефіцит В-клітин супроводжується вкрай низьким рівнем активності HFD-індукованого запалення жирової тканини [17, 73]. У мишей з дефіцитом В-клітин (B^{null}) практично не розвивається HFD-індукована інсулінорезистентність. Адаптивне перенесення мишам-реципієнтам B^{null} В-2-клітин жирової тканини від мишей-донорів дикого типу підвищує рівень HFD-індукованої інсулінорезистентності [73].

У мишей з ожирінням специфічні для епідидимальної ВЖТ В-2-клітини секретують прозапальні цитокіни, такі як IL-6 та IFN- γ , регулюють активацію T₁₇-клітин і формують прозапальний фенотип у Мф. Дефіцит В-клітин у мишей, які отримували HFD, супроводжується більш низьким рівнем концентрації прозапальних цитокінів, зокрема IFN- γ , в епідидимальній ВЖТ [7, 17, 45]. Крім того, В-клітини можуть продукувати CXCL8/IL-8, рівень продукції якого корелює зі значенням ІМТ хворих з ожирінням. З огляду на те, що CXCL8/IL-8 є хемоатрактантами нейтрофілів, В-клітини, можливо, сприяють рекрутуванню нейтрофілів у ВЖТ і прогресу метаболічних розладів [56].

Циркуючі В-клітини в осіб з ожирінням і цукровим діабетом, які страждають від ожиріння, продукують вищу кількість IL-6 та TNF- α порівняно зі здоровими людьми [74].

Таким чином, В-клітини є невід'ємним компонентом організованого метазапалення підшкірного жиру, і кожна їх субпопуляція виконує свою роль у підтримці жирової тканини і розвитку метазапалення.

У осіб з ожирінням відзначається підвищений рівень вмісту імуноглобулінів у сироватці крові, а введений екзогенний імуноглобулін у експериментальних тварин викликає метазапалення жирової тканини

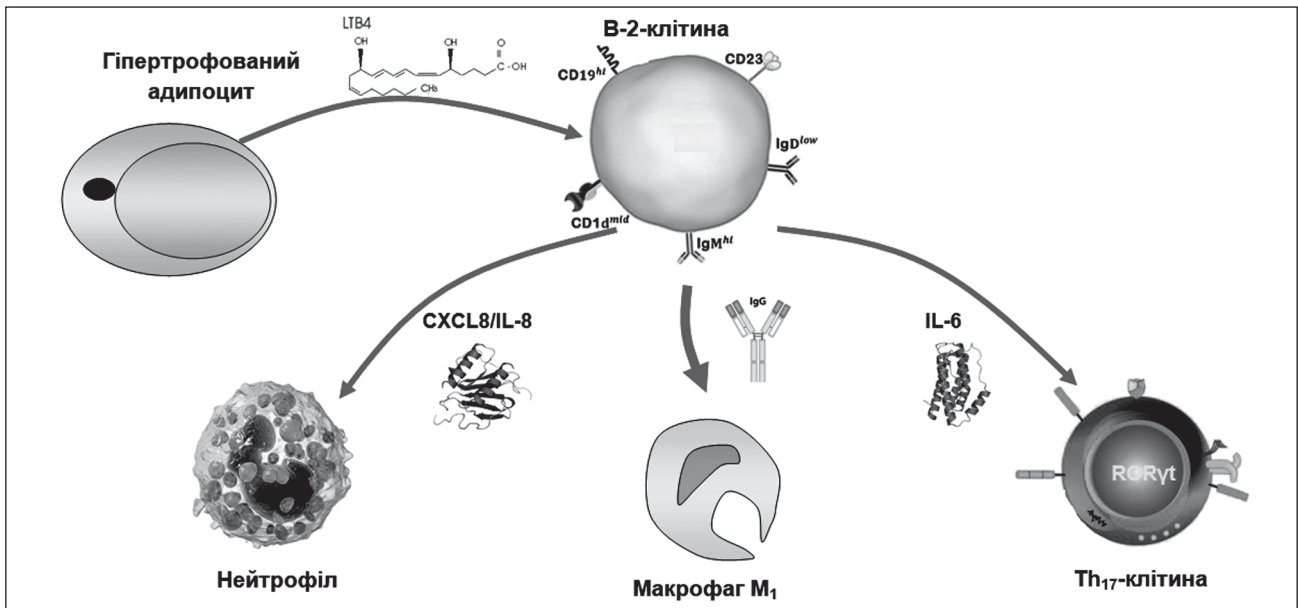


Рисунок 6. Роль В-2-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

й інсулінорезистентність периферичних тканин [69]. Продемонстровано, що при ожирінні у мишей молекули IgG_{2c} в епідидимальній ВЖТ локалізуються поблизу короноподібних структур жирової тканини. Вважають, що IgG відіграє істотну роль у забезпеченні як ефективного кліренсу некротичних адипоцитів, так і розвитку метазапалення [17]. Адоптивне перенесення IgG від мишей, які отримували HFD, мишам з дефіцитом В-клітин, які не отримували HFD, індукуює інсулінорезистентність. Вважають, що Fc-фрагменти IgG, зв'язуючись з макрофагальними рецепторами FcγR, індукують секрецію прозапальних TNF-α, які порушують сприйняття рецепції інсуліну (рис. 6) [69].

Висновки

Дендритні та В-клітини є імуніцитами адаптивної імунної системи, що беруть участь у формуванні метазапалення жирової тканини при розвитку ожиріння. Дані більшості досліджень свідчать про те, що при прогресуванні ожиріння DC в цілому сприяють розвитку метазапалення. Ожиріння на тлі експериментального виснаження DC у жировій тканині супроводжується низьким рівнем інфільтрації прозапальними макрофагами як жирової тканини, так і тканини печінки в поєднанні з більш високим рівнем чутливості до дії інсуліну периферичних тканин. Конвенціональні, плазматоцитодні та моноцитарні дендритні клітини, накопичуючись у жировій тканині, сприяють створенню прозапального мікрооточення, продукуючи прозапальні цитокіни й хемокіни, які рекрутують Th₁-, Th₁₇-клітини та ефекторні прозапальні клітини — макрофаги й нейтрофіли.

Ожиріння призводить до акумуляції В-2-клітин у жировій тканині, більш активної продукції В-клітинно-асоційованих прозапальних цитокінів і генерації IgG, що рекрутує макрофаги M₁ у жирову тканину. Однак численні питання регуляції рекрутингу, активації DC і В-клітин при розвитку ожирін-

ня залишаються нез'ясованими. Зокрема, невідомі фактори, що здійснюють рекрутинг толерогенних DC і Breg-клітин, механізми регуляції їх рекрутування в різні депо жирової тканини і можливості активації даних клітин тригери синтезу протективних антитіл класу IgM, залишаються невідомими антигени, що беруть участь в активації адаптивної імунної системи при розвитку ожиріння.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Абатуров А.Е. Метаболический синдром у детей (лекция). Таврический медико-биологический вестник. 2007. Т. 10. С. 57-65.
2. Абатуров А.Е. Особенности метаболического синдрома у детей. Дитячий лікар. 2011. № 4 (11). С. 54-61.
3. Alhabbab R.Y., Nova-Lamperti E., Aravena O. et al. Regulatory B cells: Development, phenotypes, functions, and role in transplantation. Immunol. Rev. 2019. 292(1). 164-179. doi: 10.1111/immr.12800.
4. Aziz M., Holodick N.E., Rothstein T.L., Wang P. The role of B-1 cells in inflammation. Immunol. Res. 2015. 63(1-3). 153-166. doi: 10.1007/s12026-015-8708-3.
5. Baumgarth N. The double life of a B-1 cell: self-reactivity selects for protective effector functions. Nat. Rev. Immunol. 2011. 11(1). 34-46. doi: 10.1038/nri2901.
6. Bénézech C., Luu N.T., Walker J.A. et al. Inflammation-induced formation of fat-associated lymphoid clusters. Nat. Immunol. 2015. 16(8). 819-828. doi: 10.1038/ni.3215.
7. Bertola A., Ciucci T., Rousseau D. et al. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. Diabetes. 2012. 61(9). 2238-2247. doi: 10.2337/db11-1274.
8. Breton G., Lee J., Zhou Y.J. et al. Circulating precursors of human CD1c+ and CD141+ dendritic cells. J. Exp. Med. 2015. 212(3). 401-413. doi: 10.1084/jem.20141441.
9. Castañeda-Sánchez J.I., Duarte A.R.M., Domínguez-López M.L., de la Cruz-López J.J., Luna-Herrera J. B Lymphocyte as a Target of Bac-

terial Infections. In: *Lymphocyte Updates — Cancer, Autoimmunity and Infection*. InTech. 2017. doi.org/10.5772/intechopen.69346.

10. Cerutti A., Cols M., Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. *Nat. Rev. Immunol.* 2013. 13(2). 118–132. doi: 10.1038/nri3383.

11. Chen Y., Tian J., Tian X. et al. Adipose tissue dendritic cells enhances inflammation by prompting the generation of Th17 cells. *PLoS One.* 2014. 9(3). e92450. Published 2014 Mar 18. doi: 10.1371/journal.pone.0092450.

12. Cho K.W., Zamarron B.F., Muir L.A. et al. Adipose Tissue Dendritic Cells Are Independent Contributors to Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *J. Immunol.* 2016. 197(9). 3650–3661. doi: 10.4049/jimmunol.1600820.

13. Chung K.J., Nati M., Chavakis T., Chatzigeorgiou A. Innate immune cells in the adipose tissue. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2018. 19(4). 283–292. doi: 10.1007/s11154-018-9451-6.

14. Collin M., Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology.* 2018. 154(1). 3–20. doi: 10.1111/imm.12888.

15. Cruz-Migoni S., Caamaño J. Fat-Associated Lymphoid Clusters in Inflammation and Immunity. *Front. Immunol.* 2016. 7. 612. Published 2016 Dec 21. doi: 10.3389/fimmu.2016.00612.

16. Cunningham A.F., Flores-Langarica A., Bobat S. et al. B1b cells recognize protective antigens after natural infection and vaccination. *Front. Immunol.* 2014. 5. 535. Published 2014 Oct 31. doi: 10.3389/fimmu.2014.00535.

17. DeFuria J., Belkina A.C., Jagannathan-Bogdan M. et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2013. 110(13). 5133–5138. doi: 10.1073/pnas.1215840110.

18. Di Cesare M., Sorić M., Bovet P. et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 2019. 17(1). 212. Published 2019 Nov 25. doi: 10.1186/s12916-019-1449-8.

19. Duffaut C., Galitzky J., Lafontan M., Bouloumié A. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. 384(4). 482–485. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.05.002.

20. Gardner A., de Mingo Pulido Á., Ruffell B. Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy. *Front. Immunol.* 2020. 11. 924. Published 2020 May 21. doi: 10.3389/fimmu.2020.00924.

21. Gepstein V., Weiss R. Obesity as the Main Risk Factor for Metabolic Syndrome in Children. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. 10. 568. Published 2019 Aug 16. doi: 10.3389/fendo.2019.00568.

22. Ghosh A.R., Bhattacharya R., Bhattacharya S. et al. Adipose Recruitment and Activation of Plasmacytoid Dendritic Cells Fuel Metaflammation. *Diabetes.* 2016. 65(11). 3440–3452. doi: 10.2337/db16-0331.

23. Gogolak P., Rethi B., Szatmari I. et al. Differentiation of CD1a- and CD1a+ monocyte-derived dendritic cells is biased by lipid environment and PPARgamma. *Blood.* 2007. 109(2). 643–652. doi: 10.1182/blood-2006-04-016840.

24. Grobler L., Visser M., Siegfried N. Healthy Life Trajectories Initiative: Summary of the evidence base for pregnancy-related interventions to prevent overweight and obesity in children. *Obes. Rev.* 2019. 20 (suppl. 1). 18–30. doi: 10.1111/obr.12767.

25. Gulubova M. Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells and Cancer – New Insights. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019. 7(19). 3324–3340. Published 2019 Oct 13. doi: 10.3889/oamjms.2019.735.

26. Häfner S.J. The many (sur)faces of B cells. *Biomed. J.* 2019. 42(4). 201–206. doi: 10.1016/j.bj.2019.09.001.

27. Hannibal T.D., Schmidt-Christensen A., Nilsson J., Fransén-Petersson N., Hansen L., Holmberg D. Deficiency in plasmacytoid dendritic cells and type I interferon signalling prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Diabetologia.* 2017. 60(10). 2033–2041. doi: 10.1007/s00125-017-4341-0.

28. Harmon D.B., Srikakulapu P., Kaplan J.L. et al. Protective Role for B-1b B Cells and IgM in Obesity-Associated Inflammation, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. 36(4). 682–691. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307166.

29. Hoffman W., Lakkis F.G., Chalasani G. B Cells, Antibodies, and More. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016. 11(1). 137–154. doi: 10.2215/CJN.09430915.

30. Hooper J.K., Eggink L.L., Cote R. Stories From the Dendritic Cell Guardhouse. *Front. Immunol.* 2019. 10. 2880. Published 2019 Dec 11. doi: 10.3389/fimmu.2019.02880.

31. Ivanov S., Merlin J., Lee M.K.S., Murphy A.J., Guinamard R.R. Biology and function of adipose tissue macrophages, dendritic cells and B cells. *Atherosclerosis.* 2018. 271. 102–110. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.018.

32. Ivanov S., Scallan J.P., Kim K.W. et al. CCR7 and IRF4-dependent dendritic cells regulate lymphatic collecting vessel permeability. *J. Clin. Invest.* 2016. 126(4). 1581–1591. doi: 10.1172/JCI84518.

33. Iwabuchi R., Ikeno S., Kobayashi-Ishihara M. et al. Introduction of Human Flt3-L and GM-CSF into Humanized Mice Enhances the Reconstitution and Maturation of Myeloid Dendritic Cells and the Development of Foxp3+CD4+ T Cells. *Front. Immunol.* 2018. 9. 1042. Published 2018 May 28. doi: 10.3389/fimmu.2018.01042.

34. Klemann C., Wagner L., Stephan M., von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin. Exp. Immunol.* 2016. 185(1). 1–21. doi: 10.1111/cei.12781.

35. Lee S., Ko Y., Kim T.J. Homeostasis and regulation of autoreactive B cells. *Cell Mol. Immunol.* 2020. 17(6). 561–569. doi: 10.1038/s41423-020-0445-4.

36. Lobo P.I. Role of Natural Autoantibodies and Natural IgM Anti-Leucocyte Autoantibodies in Health and Disease. *Front. Immunol.* 2016. 7. 198. Published 2016 Jun 6. doi: 10.3389/fimmu.2016.00198.

37. Luo X.L., Dalod M. The quest for faithful in vitro models of human dendritic cells types. *Mol. Immunol.* 2020. 123. 40–59. doi: 10.1016/j.molimm.2020.04.018.

38. Lutz M.B., Strobl H., Schuler G., Romani N. GM-CSF Monocyte-Derived Cells and Langerhans Cells As Part of the Dendritic Cell Family. *Front. Immunol.* 2017. 8. 1388. Published 2017 Oct 23. doi: 10.3389/fimmu.2017.01388.

39. Macdougall C.E., Longhi M.P. Adipose tissue dendritic cells in steady-state. *Immunology.* 2019. 156(3). 228–234. doi: 10.1111/imm.13034.

40. Macdougall C.E., Wood E.G., Loschko J. et al. Visceral Adipose Tissue Immune Homeostasis Is Regulated by the Crosstalk between Adipocytes and Dendritic Cell Subsets. *Cell Metab.* 2018. 27(3). 588–601.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.007.

41. McDonnell M.E., Ganley-Leal L.M., Mehta A. et al. B lymphocytes in human subcutaneous adipose crown-like structures. *Obesity (Silver Spring).* 2012. 20(7). 1372–1378. doi: 10.1038/oby.2012.54.

42. McGuire S. World Health Organization. Comprehensive Implementation Plan on Maternal, Infant, and Young Child Nutrition. Geneva, Switzerland, 2014. *Adv. Nutr.* 2015. 6(1). 134–135. Published 2015 Jan 15. doi: 10.3945/an.114.007781.

43. McKenna H.J., Stocking K.L., Miller R.E. et al. Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor

cells, dendritic cells, and natural killer cells. *Blood*. 2000. 95(11). 3489-3497.

44. McKernan K., Varghese M., Patel R., Singer K. Role of TLR4 in the induction of inflammatory changes in adipocytes and macrophages. *Adipocyte*. 2020. 9(1). 212-222. doi: 10.1080/21623945.2020.1760674.

45. McLaughlin T., Ackerman S.E., Shen L., Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2017. 127(1). 5-13. doi: 10.1172/JCI88876.

46. Meyer-Bahlburg A. B-1 cells as a source of IgA. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015. 1362. 122-131. doi: 10.1111/nyas.12801.

47. Moro K., Yamada T., Tanabe M. et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*. 2010. 463(7280). 540-544. doi: 10.1038/nature08636.

48. Nishimura S., Manabe I., Takaki S. et al. Adipose Natural Regulatory B Cells Negatively Control Adipose Tissue Inflammation. *Cell. Metab.* 2013. 18(5). 759-766. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.017.

49. Patsouris D., Li P.P., Thapar D., Chapman J., Olefsky J.M., Neels J.G. Ablation of CD11c-positive cells normalizes insulin sensitivity in obese insulin resistant animals. *Cell. Metab.* 2008. 8(4). 301-309. doi: 10.1016/j.cmet.2008.08.015.

50. Pillai S., Cariappa A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. *Nat. Rev. Immunol.* 2009. 9(11). 767-777. doi: 10.1038/nri2656.

51. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity*. 2019. 50(1). 37-50. doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.027.

52. Rettig T.A., Harbin J.N., Harrington A., Dohmen L., Fleming S.D. Evasion and interactions of the humoral innate immune response in pathogen invasion, autoimmune disease, and cancer. *Clin. Immunol.* 2015. 160(2). 244-254. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.012.

53. Sanz I., Wei C., Jenks S.A. et al. Challenges and Opportunities for Consistent Classification of Human B Cell and Plasma Cell Populations. *Front. Immunol.* 2019. 10. 2458. Published 2019 Oct 18. doi: 10.3389/fimmu.2019.02458.

54. Schittenhelm L., Hilken C.M., Morrison V.L. $\beta 2$ Integrins As Regulators of Dendritic Cell, Monocyte, and Macrophage Function. *Front. Immunol.* 2017. 8. 1866. Published 2017 Dec 20. doi: 10.3389/fimmu.2017.01866.

55. Shaikh S.R., Haas K.M., Beck M.A., Teague H. The effects of diet-induced obesity on B cell function. *Clin. Exp. Immunol.* 2015. 179(1). 90-99. doi: 10.1111/cei.12444.

56. Sharabiani M.T., Vermeulen R., Scoccianti C. et al. Immunologic profile of excessive body weight. *Biomarkers*. 2011. 16(3). 243-251. doi: 10.3109/1354750X.2010.547948.

57. Sprangers S., de Vries T.J., Everts V. Monocyte Heterogeneity: Consequences for Monocyte-Derived Immune Cells. *J. Immunol. Res.* 2016. 2016. 1475435. doi: 10.1155/2016/1475435.

58. Srikakulapu P., McNamara C.A. B Lymphocytes and Adipose Tissue Inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020. 40(5). 1110-1122. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312467.

59. Stefanovic-Racic M., Yang X., Turner M.S. et al. Dendritic cells promote macrophage infiltration and comprise a substantial proportion of obesity-associated increases in CD11c⁺ cells in adipose tissue and liver. *Diabetes*. 2012. 61(9). 2330-2339. doi: 10.2337/db11-1523.

60. Sundara Rajan S., Longhi M.P. Dendritic cells and adipose tissue. *Immunology*. 2016. 149(4). 353-361. doi: 10.1111/imm.12653.

61. Suzuki K. Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise. *Biomolecules*. 2019. 9(6). 223. Published 2019 Jun 7. doi: 10.3390/biom9060223.

62. Swiecki M., Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2015. 15(8). 471-485. doi: 10.1038/nri3865.

63. Tedder T.F. B10 cells: a functionally defined regulatory B cell subset. *J. Immunol.* 2015. 194(4). 1395-1401. doi: 10.4049/jimmunol.1401329.

64. Van de Veen W., Stanic B., Wirz O.F., Jansen K., Globinska A., Akdis M. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. 138(3). 654-665. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.006.

65. Wang L., Fu Y., Chu Y. Regulatory B Cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. 1254. 87-103. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1_8.

66. Wang Y., Liu J., Burrows P.D., Wang J.Y. B Cell Development and Maturation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. 1254. 1-22. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1_1.

67. Waskow C., Liu K., Darrasse-Jèze G. et al. The receptor tyrosine kinase Flt3 is required for dendritic cell development in peripheral lymphoid tissues. *Nat. Immunol.* 2008. 9(6). 676-683. doi: 10.1038/nri.1615.

68. Weinstock A., Moura Silva H., Moore K.J., Schmidt A.M., Fisher E.A. Leukocyte Heterogeneity in Adipose Tissue, Including in Obesity. *Circ. Res.* 2020. 126(11). 1590-1612. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316203.

69. Winer D.A., Winer S., Shen L. et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat. Med.* 2011. 17(5). 610-617. doi: 10.1038/nm.2353.

70. World Health Organization (WHO). Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013–2020. Geneva: WHO, 2015. http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/. Accessed 2 Apr 2019.

71. Xiong H., Carter R.A., Leiner I.M. et al. Distinct Contributions of Neutrophils and CCR2⁺ Monocytes to Pulmonary Clearance of Different *Klebsiella pneumoniae* Strains. *Infect. Immun.* 2015. 83(9). 3418-3427. doi: 10.1128/IAI.00678-15.

72. Yin C., Mohanta S.K., Srikakulapu P., Weber C., Habenicht A.J. Artery Tertiary Lymphoid Organs: Powerhouses of Atherosclerosis Immunity. *Front. Immunol.* 2016. 7. 387. Published 2016 Oct 10. doi: 10.3389/fimmu.2016.00387.

73. Ying W., Wollam J., Ofrecio J.M. et al. Adipose tissue B2 cells promote insulin resistance through leukotriene LTB4/LTB4R1 signaling. *J. Clin. Invest.* 2017. 127(3). 1019-1030. doi: 10.1172/JCI90350.

74. Zhai X., Qian G., Wang Y. et al. Elevated B Cell Activation is Associated with Type 2 Diabetes Development in Obese Subjects. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016. 38(3). 1257-1266. doi: 10.1159/000443073.

Отримано/Received 06.11.2020

Рецензовано/Revised 20.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2020 ■

Information about authors

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <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

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina

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

The role of dendritic and B-cells in the development of metainflammation of adipose tissue in obesity

Abstract. The literature review presents modern data on the spectrum of functional capabilities of the main dendritic cells and B-lymphocytes in the development of metainflammation of adipose tissue in obesity. Dendritic cells functionally link innate and adaptive immunity. The functioning of a subpopulation of professional antigen-presenting lymphocytes — dendritic cells determines the processing, antigen presentation, the canalization of cytodifferentiation of naive T-cells, the activation of B-lymphocytes and specific antibody response. The activation of dendritic cells in adipose tissue is largely due to the interaction of Toll-like receptors 2 and 4 of their cytoplasmic membrane with free fatty acids, the excess of which accompanies the process of obesity. Obesity against the background of experimental dendritic cell depletion in adipose tissue is accompanied by a low level of infiltration by proinflammatory macrophages of both adipose and liver tissue in combination with a higher level of insulin sensitivity of peripheral tissues. The data on the possibility of primary activation of the adaptive immune system in some special clusters of visceral adipose tissue are presented: the lymphoid cluster associated with adipose tissue and milky spots.

Activated B-cells perform the function of antigen presentation and antibody formation in the development of the immune response and play an important regulatory role in fine tuning the functioning of the immune system. Thus, the data of most studies indicate that in the development of obesity, dendritic cells, in general, contribute to the development of metainflammation. Obesity leads to accumulation of B-2 cells in adipose tissue, more active production of B-cell-associated pro-inflammatory cytokines, and the generation of IgG, which recruits macrophages into adipose tissue. However, numerous questions about the regulation of recruiting, activation of dendritic cells and B-cells in the development of obesity remain unclear. In particular, factors are unknown that recruit tolerogenic dendritic and Breg cells, the mechanisms of regulation of their recruitment to different depots of adipose tissue and the possibility of activating these cells, triggers of the synthesis of protective IgM antibodies. Antigens involved in the activation of the adaptive immune system in the development of obesity also remain unknown.

Keywords: obesity; adipose tissue; metainflammation; dendritic cells; B-lymphocytes; review

Абатуров А.Е., Никулина А.А.

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

Роль дендритных и В-клеток в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении

Резюме. В литературном обзоре представлены современные данные о спектре функциональных возможностей основных дендритных клеток и В-лимфоцитов в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении. Дендритные клетки функционально связывают врожденный и адаптивный иммунитет. Функционирование субпопуляции профессиональных антигенпрезентирующих лимфоцитов — дендритных клеток определяет процессинг, презентация антигенов, канализованность цитодифференцировки наивных Т-клеток, активация В-лимфоцитов и специфического антителогенеза. Активация дендритных клеток в жировой ткани в значительной степени обусловлена взаимодействием Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типа их цитоплазматической мембраны со свободными жирными кислотами, избыток которых сопровождает процесс ожирения. Ожирение на фоне экспериментального истощения дендритных клеток в жировой ткани сопровождается низким уровнем инфильтрации провоспалительными макрофагами как жировой ткани, так и ткани печени в сочетании с более высоким уровнем чувствительности к действию инсулина периферических тканей. Приведены данные о возможности первичной активации адаптивной иммунной системы в некоторых особых кластерах висцеральной жировой ткани — лимфоидном кластере, ассоциирован-

ном с жировой тканью, и молочных пятнах. Активированные В-клетки выполняют функцию презентации антигенов и образования антител в развитии иммунного ответа и играют важную регуляторную роль в тонкой настройке функционирования иммунной системы. Таким образом, данные большинства исследований свидетельствуют о том, что при развитии ожирения дендритные клетки в целом способствуют развитию метавоспаления. Ожирение приводит к аккумуляции В-2-клеток в жировой ткани, более активной продукции В-клеточно-ассоциированных провоспалительных цитокинов и генерации IgG, который рекрутирует макрофаги в жировую ткань. Однако многочисленные вопросы регуляции рекрутинга, активации дендритных клеток и В-клеток при развитии ожирения остаются невыясненными. В частности, неизвестны факторы, которые осуществляют рекрутинг толерогенных дендритных и Breg-клеток, механизмы регуляции их рекрутирования в разные депо жировой ткани и возможности активации данных клеток, триггеры синтеза протективных антител класса IgM. Остаются также неизвестными антигены, участвующие в активации адаптивной иммунной системы при развитии ожирения.

Ключевые слова: ожирение; жировая ткань; метавоспаление; дендритные клетки; В-лимфоциты; обзор

Хвороба Крона у дітей: актуальні аспекти діагностики та лікування згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями

Резюме. У статті узагальнені відомості щодо епідеміологічних показників, особливостей клінічного перебігу, сучасних принципів діагностики та лікування хвороби Крона у дітей на підставі аналізу літературних джерел із використанням паперових носіїв та електронних баз даних PubMed, CyberLeninka, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Огляд літературних джерел з вивчення даної патології демонструє, що на сучасному етапі діагностика запальних захворювань кишечника, особливо в дітей раннього віку, все ще залишається складним питанням. Окреслена проблема труднощів діагностичного пошуку внаслідок не завжди типового перебігу захворювання в дитячому віці. Наведені дані щодо особливостей клінічного перебігу захворювання залежно від місця локалізації патологічного процесу. Автором також окремо акцентована важливість ранньої діагностики хвороби Крона з метою проведення своєчасного протокольного лікування та необхідність розпізнавання даної патології вже на рівні первинної медичної допомоги. У статті також наведені дані Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування і Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту щодо необхідного обсягу методів діагностики хвороби Крона у дітей згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями. Огляд висвітлює сучасні принципи лікування хвороби Крона в дітей, описані основні фармакологічні групи лікарських засобів, що мають доказову базу ефективності в педіатричній практиці. Окрема увага приділена ролі повного ентерального харчування як найбільш безпечного та досить ефективного напрямку стартової терапії даної патології в дітей. Як висновок, автор висвітлює проблему диференціальної діагностики запальних захворювань кишечника в педіатричній практиці.

Ключові слова: хвороба Крона; діагностика; лікування; діти; огляд

Вступ

Серед хронічної патології органів травлення у дітей одне з найбільш важливих місць на сучасному етапі займають запальні захворювання кишечника, частота яких за останні десятиліття стрімко зросла в усьому світі. Хвороба Крона (ХК) — хронічне імуніопосередковане гранулематозне запальне захворювання травного тракту, що може охоплювати всі його відділи, але найчастіше характеризується ураженням термінального відділу клубової кишки з розвитком ілеоколіту. За літературними даними, світова поширеність ХК у дітей і підлітків дещо варіює в різних країнах і становить від 1,5 до 11,4 випадку на 100 000 населення при загальній

оцінці поширення 58 випадків на 100 000 населення [1, 2]. Віковий показник у Північній Америці для дітей віком 10–19 років становить приблизно 3,5 випадку на 100 000 населення. Єдине проспективне педіатричне епідеміологічне дослідження з Північної Америки показало, що частота поширеності хвороби Крона у штаті Вісконсин становила 4,56 випадку на 100 000 населення, що вдвічі більше, ніж показник виразкового коліту [3]. На сьогодні більшість дослідників вважають раннім дебютом захворювання вік молодше 20 років, причому зазначається, що чим раніше настала маніфестація патології, тим складнішим буде її перебіг. Доведено, що розвиток ХК у дитячому віці свідчить про агресивний

фенотип захворювання і в останні роки є причиною відносного збільшення ризику розвитку раку та смерті [4, 5]. Важливим є також той факт, що останнім часом відзначається підвищення частоти розвитку хвороби Крона у структурі хронічних запальних захворювань кишечника вже в ранньому дитячому віці при відносно стабільній частоті захворюваності на виразковий коліт. Причини даної негативної динаміки на сьогодні, на жаль, залишаються невідомими. Водночас, згідно зі статистичними даними станом на 2014 рік, в Україні офіційно було зареєстровано менше 100 випадків хвороби Крона в дітей [6], що може свідчити про недостатній рівень діагностики даного захворювання в педіатричній практиці.

Клінічні особливості перебігу патології в дітей

Клінічна картина хвороби Крона в дітей характеризується хвилеподібним перебігом з чергуванням періодів загострень запального процесу та ремісії. До типових клінічних проявів захворювання в дітей відносяться: хронічна діарея (більше 6 тижнів), часто без видимих домішок крові у випорожненнях, абдомінальний біль, що нерідко пов'язаний з прийомом їжі, втрата маси тіла, відставання дитини в рості, наявність анемії (частіше залізодефіцитної), тривала або інтермітуюча лихоманка неясного генезу, наявність періанальних ускладнень [7]. Клінічна симптоматика при ХК може відрізнятися залежно від ступеня тяжкості захворювання та локалізації місця ураження. При ураженні тонкого кишечника у дитини будуть спостерігатися симптоми мальабсорбції та прояви білково-енергетичної недостатності. Локалізація запального процесу в шлунку та дванадцятипалій кишці на початкових етапах може давати клінічну картину хронічного езофагіту або гастродуоденіту. Досить часта локалізація ураження ілеоцекальної ділянки клінічно буде нагадувати картину гострого апендициту при загостренні хвороби Крона в дитини. Варто зазначити, що ХК нерідко має латентну маніфестацію, проявляючись лише затримкою фізичного розвитку дитини, інколи на перший план у клінічній симптоматиці виступають прояви ускладнень патології [8]. До найбільш частих ускладнень ХК відносяться: зовнішні та внутрішні нориці, інфільтрати черевної порожнини, міжкишкові та інтраабдомінальні абсцеси, стриктури кишечника з порушенням прохідності або без нього, анальні тріщини, парапроктит.

Однією з важливих відмінних особливостей, характерних для клінічного перебігу запальних захворювань кишечника (ЗЗК), але здебільшого саме для хвороби Крона, експерти вважають затримку лінійного росту дитини до пубертатного періоду [9]. Дану особливість на сучасному етапі можна пояснити наявністю в організмі дитини хронічного запалення, яке, на думку дослідників, спричиняє негативний вплив прозапальних цитокінів на зони росту кісткової тканини [10]. Максимальна маса кісткової тканини, що зазвичай досягається до кінця пубертатного періоду та виступає як запас кісткової тканини практично на все життя, у пацієнтів з хворобою Крона може зменшуватися майже вдвічі.

Важливо відзначити, що відновлення лінійного росту та щільності кісткової тканини на сучасному етапі розглядається як добрий маркер контролю захворювання та успішності лікування, але, на жаль, навіть вчасно та правильно розпочата терапія не завжди дозволяє досягти даної мети. І, як наслідок, діти з хворобою Крона дуже часто не можуть досягти генетично детермінованого зросту та мають підвищений ризик переломів.

Клініцисту важливо пам'ятати, що клінічна картина ЗЗК може проявлятися не лише гемоколітом, але й багатьма позакишковими проявами, що в деяких випадках можуть бути виражені більшою мірою, ніж типові кишкові прояви. Основні позакишкові прояви ХК у дітей мають аутоімунний характер та можуть бути пов'язаними (артропатії, артрити, вузловата еритема, афтозний стоматит, увеїт, іридоцикліт та ін.) та не пов'язаними (анкілозуючий спондиліт, первинний склерозуючий холангіт, остеомалія, псоріаз) з активністю запального процесу. Варто зазначити, що аутоімунні прояви, що не пов'язані з активністю запального процесу (наприклад, первинний склерозуючий холангіт), мають тенденцію до прогресування незалежно від перебігу основного захворювання та проведення терапії і дуже часто визначають несприятливий прогноз хвороби Крона в дітей. Саме частота позакишкових проявів ХК, а також її доволі вагома асоціація з розвитком патології печінки зумовлюють необхідність ретельного обстеження пацієнтів для виявлення захворювання інших органів і систем [11, 12].

Діагностика

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGAN) та Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту (ECCO), діагноз будь-якого запального захворювання кишечника в дітей та підлітків має ґрунтуватися на комбінації даних анамнезу, результатах фізикального, лабораторного й інструментального обстеження [2]. Ретельно проведений фізикальний огляд є початковим етапом діагностичного пошуку в дітей із підозрою на хворобу Крона. Згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної асоціації, при загальному огляді пацієнта з імовірним запальним захворюванням кишечника варто звертати увагу на загальний стан обстежуваного, колір шкірних покривів, показники маси тіла та зросту, а також показники пульсу, артеріального тиску та температури тіла. При огляді черевної стінки звертають увагу на наявність розтягнень шкіри, напруженість м'язів, зміни кишкових звуків (у випадку обструкції), гепатомегалію. Особливим етапом обстеження має бути обов'язковий огляд періанальної ділянки: наявність тріщин, фістул, абсцесів та ін. Варто також брати до уваги високу частоту екстракишкових проявів ХК у дітей та проводити обстеження ротової порожнини, очей, шкірних покривів і суглобів. Згідно з критеріями, розробленими експертами ESPGAN, до обов'язкових скринінгових лабораторних маркерів при підозрі на ХК у дітей відносяться: розгорнутий аналіз крові з визначенням швидкості осідання еритроцитів

(ШОЕ), гематокриту, визначення рівня альбумінів, С-реактивного білка, а також показників печінкового профілю (рівні аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубину та γ -глутамілтрансферази) для раннього виключення досить часто асоційованої патології печінки [2]. До обов'язкового обстеження при підозрі на ЗЗК слід віднести також визначення рівня сироваткового заліза, електролітів, показників коагулограми та аналіз калу на приховану кров (адже відомо, що для хвороби Крона досить типовим є тривалий діарейний синдром без наявності видимої крові у випорожненнях). Більш того, експерти вважають, що критично важливим є також виключення наявності кишкових інфекцій — *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*. Проте вони зазначають, що виявлення патогена не обов'язково виключає наявність ЗЗК, адже маніфестація захворювання або його загострення можуть бути індуковані саме наявною в організмі дитини кишковою інфекцією [13].

Одним із найбільш значущих неінвазивних маркерів кишкового запалення є фекальний кальпротектин, визначення якого також входить до обов'язкового переліку обстежень згідно з рекомендаціями експертів ESPGAN [2]. На сьогодні все ще не існує ідеального порогового значення фекального кальпротектину для відображення запалення слизової оболонки та прогнозування результату захворювання. Його значення істотно відрізняються у різних дослідженнях з використанням різних еталонних стандартів. Згідно з результатами проведених педіатричних досліджень, у яких одночасно проводились ілеоколоноскопія та визначення рівня неінвазивного фекального маркера запалення для оцінки успіху індукційної терапії при запальних захворюваннях кишечника в дітей, саме показники кальпротектину від 150 до 250 мг/г свідчили на користь ендоскопічної ремісії захворювання. Варто зазначити, що референсні значення фекального кальпротектину мають істотні вікові відмінності. Показник фекального кальпротектину у здорових дітей віком до 1 року в нормі становить < 500 мкг/г випорожнень; від 1 до 4 років — < 100 мкг/г випорожнень; у дітей старше 4 років та дорослих — < 50 мкг/г випорожнень. Підвищення рівня фекального кальпротектину > 50 мкг/г випорожнень у дітей старше 4 років є індикатором для проведення діагностичного ендоскопічного дослідження. На сучасному етапі саме визначення рівня фекального кальпротектину залишається одним із вагомих показників проведення диференціальної діагностики між функціональною та органічною патологією кишечника [14]. Варто лише пам'ятати той факт, що даний фекальний маркер нейтрофільного запалення може дещо підвищуватися і при захворюваннях кишечника вірусної та бактеріальної етіології, а також при таких патологіях, як муковісцидоз і целиакія. Тому в діагностичному пошуку варто орієнтуватися не на якісні, а на кількісні значення його показника. На сучасному етапі як додатковий серологічний маркерів ЗЗК рекомендується також проведення обстеження на ASCA та pASCA (антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла) та антитіла до пекарських дріжджів — *Saccharomyces*

cerevisiae IgA та IgG, які в особливо складних випадках допоможуть провести диференціальну діагностику між хворобою Крона та виразковим колітом [15]. Переглянуті експертами ESPGAN критерії діагностики PORTO для верифікації ЗЗК у дітей передбачають обов'язкове обстеження на наявність первинного імунodefіциту у випадку ранньої маніфестації захворювання (до 2-річного віку).

Згідно з критеріями PORTO, що були розроблені з метою визначення обсягу діагностики при ЗЗК у дітей в 2005 році, до обов'язкових рекомендованих інструментальних методів діагностики відноситься проведення езофагогастродуоденоскопії з біопсією (не менше двох зразків із кожного сегмента шлунково-кишкового тракту), ілеоколоноскопії та обов'язкове забезпечення хорошої візуалізації тонкого кишечника при підозрі на хворобу Крона (МРТ, КТ або, за можливості проведення, капсульна ендоскопія) [7, 16]. При підозрі на ураження тонкого кишечника всім пацієнтам показано проведення МРТ-ентерографії або КТ-ентерографії, причому першій діагностичній процедурі віддається перевага у зв'язку з відсутністю променевого навантаження. Методика КТ дозволяє більш точно визначити товщину кишкової стінки, стан регіонарних лімфовузлів, виявити наявність абсцесів і нориць. При цьому використання МРТ дозволяє більш чітко виявити наявність параректальних і тазових ускладнень у пацієнтів з ХК. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та позачеревного простору, органів малого таза має невеликі можливості щодо верифікації уражень кишечника, проте дозволяє виявити можливі ускладнення захворювання (утворення інфільтрату, абсцесу черевної порожнини, ураження печінки та підшлункової залози) [17].

При наявності періанальних уражень всім пацієнтам показано проведення трансректального ультразвукового або МРТ-дослідження прямої кишки, при виявленні зовнішніх нориць — виконання фістулографії. Проведення капсульної ендоскопії залишається остаточною методом верифікації захворювання, якщо після проведення ендоскопічного обстеження з використанням сучасних методів візуалізації діагноз все ще залишається остаточно не встановленим. Перед проведенням капсульної ендоскопії варто впевнитися у відсутності стриктур тонкого кишечника (за допомогою МР- або КТ-ентерографії) [18]. Одним із важливих і доступних в педіатричній практиці інструментальних методів залишається рентгенконтрастне дослідження кишечника, яке можливе лише за умови виключення кишкової непрохідності. Ураження ілеоцекального кута на рентгенівських знімках проявляється потовщенням ілеоцекального клапана з деформацією сліпої кишки. Частими ускладненнями хвороби Крона у дітей є рубцево-запальні стриктури, що рентгенологічно визначаються як симптом шнура або струни.

На сучасному етапі для оцінки активності хвороби Крона у дітей використовується розроблений в 1990 році індекс PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index), який розраховується в балах. До основних

критеріїв, за якими проводиться оцінка, відносяться: наявність абдомінального болю як суб'єктивного відчуття дитини та абдомінального болю при проведенні клінічного обстеження, кількість випорожнень на добу, показники маси тіла та зросту дитини, наявність періанальних уражень і позакишкових проявів захворювання (шкірні висипи, артрит, увеїт та ін.), а також такі лабораторні показники, як рівень гемоглобіну/гематокрит, показники сироваткового альбуміну та ШОЕ (табл. 1). Оцінка показників коливається від

0 до 100 балів. При цьому показник від 10 до 30 балів свідчить про легкий ступінь перебігу захворювання, а показник вище 30 балів свідчить на користь середнього або тяжкого перебігу даної патології в дитини [19]. Використання даного індексу може бути корисним не лише на етапі встановлення діагнозу, але й під час контролю проводимої терапії. Згідно з оцінкою експертів, зниження PCDAI на 12,5 бала або більше після терапевтичного втручання точно відображає клінічно значущу відповідь.

Таблиця 1. Критерії визначення педіатричного індексу активності хвороби Крона (PCDAI)

Категорія визначення	Показник	Інтерпретація	Бали
Дані, отримані при опитуванні пацієнта	Абдомінальний біль	Немає	0
		Низької інтенсивності (не обмежує фізичну активність)	5
		Помірний/виражений (щоденний, довготривалий, обмежуючий фізичну активність)	10
	Кількість випорожнень	0–1 раз на добу (розріджені, без домішок крові)	0
		2–5 разів на добу (розріджені, з незначними домішками крові)	5
		> 6 разів на добу (зі значними домішками крові)	10
	Загальне самопочуття пацієнта, активність	Немає обмеження активності	0
		Помірне зниження звичної фізичної активності	5
		Значне зниження звичної фізичної активності	10
Дані лабораторних досліджень	Гематокрит (використовують віковий референс)	Норма	0
		Незначне зниження	2,5
		Виражене зниження	5
	Швидкість осідання еритроцитів (мм/год)	< 20	0
		20–50	2,5
		> 50	5
	Альбумін (г/л)	> 3,5	0
		3,1–3,4	5
		< 3,0	10
Дані, отримані при обстеженні пацієнта	Маса тіла	Немає зниження маси тіла	0
		Зниження маси тіла на 1–9 %	5
		Зниження маси тіла > 10 %	10
	Зріст	Зниження < 1 центиля	0
		Зниження від 1 до 2 центилів	5
		Зниження < 2 центилі	10
	Абдомінальний біль при обстеженні	Немає болючості	0
		Болючість, відзначається пальпаторно ущільнення	5
		Виражена болючість	10
	Параректальні прояви	Відсутні	0
		Наявність 1–2 неактивних фістул, болючість	5
		Активна фістула, болючість, абсцес	10
	Позакишкові прояви	Немає	0
		> 1	5
		> 2	10

Сучасні принципи терапії хвороби Крона в дітей

Метою лікування хвороби Крона в дітей є максимально швидке досягнення та максимально довга підтримка ремісії, забезпечення нормальних темпів росту і розвитку дитини, покращення якості життя, профілактика розвитку ускладнень патології та мінімізація виникнення можливих побічних ефектів при проведенні терапевтичних заходів. Вибір тактики лікування при ХК в педіатричній практиці за останні кілька років зазнав суттєвих змін і в цілому залежить від ступеня тяжкості захворювання та наявності у дитини ускладнень. На думку експертів ESPGHAN, вибір терапевтичної тактики має в першу чергу базуватися на розрахунку факторів ризику несприятливого перебігу патології в дитини. До можливих факторів ризику тяжкого перебігу відносяться: ендоскопічно виявлене глибоке виразкове ураження товстого кишечника, тотальне ураження тонкого кишечника, значна затримка лінійного росту дитини, стенозуючий або пенетруючий перебіг на момент маніфестації захворювання, тяжкий остеопороз, глибокі ураження періанальної ділянки та тривале збереження тяжкого перебігу патології навіть при наявності адекватної індукційної терапії [2]. На думку експертів, наявність хоча б одного з наведених факторів дозволяє з високою вірогідністю припустити негативний прогноз захворювання та є основою для вчасного проведення оптимізації лікування з раннім застосуванням препаратів, що мають виражений вплив на перебіг патології (стратегія раннього впровадження імуномодуючої та біологічної терапії для індукування глибокої ремісії).

На сучасному етапі як терапія першої лінії для індукції ремісії при загостренні хвороби Крона та при первинно виявленому захворюванні у дітей розглядається застосування повного ентерального харчування (ПЕХ) (рівень доказовості 1; 96 % згодних). Згідно з даними проведених досліджень, рівень клінічної відповіді при застосуванні ПЕХ у дітей з хворобою Крона становить близько 80 % і подібний до ефективності застосування кортикостероїдів [20]. Однак варто зазначити, що на сучасному етапі відсутні вірогідні дані щодо ефективності застосування ПЕХ у дітей з ХК, що перебігає з тяжким ізольованим панколітом та ізольованим ураженням ротової порожнини і періанальної ділянки. До основних факторів, які на сучасному етапі впливають на вибір ПЕХ як терапії першої лінії у дітей, відносяться: усвідомлений вибір пацієнта (його родини), відсутність потенційних ускладнень при застосуванні кортикостероїдів, а також позитивний вплив даної лікувальної стратегії на покращення трофічного статусу та розвитку дитини. Тривалість ПЕХ при його застосуванні для індукції ремісії, згідно з рекомендаціями, становить від 6 до 10 тижнів. Клінічне поліпшення зазвичай настає протягом кількох днів, але альтернативна терапія має бути розглянута за відсутності відповіді на лікування протягом 2–4 тижнів. Вибір суміші при ПЕХ здійснюється між стандартними полімерними, спеціалізованими полімерними (імуномодуюча суміш Modulen IBD), що містять спеціальні протизапальні фактори, напівелементними (на основі гідролізатів білка (пептамен юніор)) та еле-

ментними формулами. На думку експертів, перевагу при ХК у дітей слід надавати спеціалізованим сумішам, які містять протизапальний трансформуючий фактор росту TGF- β 2 (суміш Modulen IBD). Даний фактор відноситься до протизапальних цитокінів, що в нормі містяться у грудному молоці та беруть участь у регуляції та модуляції імунної відповіді, сприяють зниженню запального процесу та репарації пошкодженої тканини. Напівелементні та елементні суміші зазвичай мають перевагу лише в пацієнтів з доведеною непереносимістю білків коров'ячого молока. Згідно з думкою експертів, полімерні суміші є більш оптимальним вибором порівняно з елементними та напівелементними формулами, оскільки вони є економічно вигіднішим варіантом терапії та краще переносяться дітьми через свої смакові властивості [21, 22]. Харчова суміш при ПЕХ зазвичай вводиться через ротову порожнину, дробно, протягом доби. Годування через зонд або гастростому розглядається лише в крайніх випадках, може застосовуватися при абсолютній непереносимості смаку або неможливості отримання адекватної терапевтичної дози суміші при її введенні через рот. Експерти ESPGHAN пропонують поступове введення звичної їжі одночасно зі зменшенням об'єму формули для ПЕХ кожні 2–3 доби протягом 2–3 тижнів. Проведений аналіз 7 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (РКД) Porto IBD Group та групою експертів ESPGHAN, в якому вивчалися результати застосування повного ентерального харчування з метою індукції ремісії ХК у дітей, показав вірогідне покращення стану слизової оболонки кишечника, причому показники повного ендоскопічного загоювання варіювали від 20 до 87 % [23]. Згідно з результатами порівняльного метааналізу кількох проведених РКД щодо порівняння ефективності застосування ПЕХ і глюкокортикоїдів, до яких були включені 204 пацієнти віком від 4 до 18 років, застосування обох стратегій лікування ХК у дітей показало практично рівнозначну ефективність у досягненні індукції ремісії [24, 25]. Отримані результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що за рахунок доведеного позитивного впливу на репарацію кишечника, більш швидкого відновлення мінералізації кісткової тканини та покращення темпів росту дитини з урахуванням практично повної відсутності побічних ефектів ПЕХ має значні переваги над терапією кортикостероїдами та повинно за можливості застосовуватися в усіх пацієнтів дитячого віку з ХК. Окремо також варто зазначити той факт, що часткове ентеральне харчування в жодному разі не рекомендується експертами ESPGHAN як індукція ремісії захворювання, але воно може сприяти подовженню досягнутої ремісії на фоні спеціалізованої дієти в дітей (рівень доказовості 2; 100 % згодних) [2].

Ще однією стартовою групою препаратів, рекомендованою на сьогодні експертами ECCO та ESPGHAN для індукції ремісії хвороби Крона у дітей, є глюкокортикоїди. Дана група препаратів рекомендована для застосування в пацієнтів із середньотяжкою та тяжкою формами захворювання, а також у випадку неможливості проведення ПЕХ (рівень доказовості 2 у дітей; 96 % згодних). На сучасному етапі перевага віддається

пероральному прийому преднізолону (або його аналогів), рекомендована доза для прийому при загостренні ХК для більшості дітей становить 1 мг/кг (максимум до 40 мг/добу). При цьому при недостатній ефективності допускається лише максимальне підвищення дози до 1,5 мг/кг (до 60 мг/добу). У дітей з ураженням ілеоцекальної ділянки є доречним застосування будесоніду, який може значно знизити рівень можливих побічних ефектів системних глюкокортикоїдів (рівень доказовості 2 у дітей; 96 % згодних). Доза будесоніду у дітей практично не відрізняється від дози, що застосовується у дорослих пацієнтів, та становить 9 мг, при цьому для успішної індукції ремісії препарат застосовують як мінімум до чотирьох тижнів, а найбільш оптимальним є призначення його курсом до шести місяців, до повного досягнення ремісії захворювання. Дані щодо застосування глюкокортикоїдів при хворобі Крона в педіатричній практиці дещо обмежені у зв'язку з невеликою кількістю проведених РКД у дітей. Є результати кількох проведених РКД, які свідчать про те, що рівень досягнення ремісії після 30-денного курсу прийому глюкокортикоїдів у дітей з запальними захворюваннями кишечника коливався від 57 до 79 % [26, 27], в іншому дослідженні повідомлялось про досягнення рівня ремісії до 80 %, але зазначалося, що стан загоєння слизової оболонки кишечника був нижчим, ніж при застосуванні ПЕХ [28]. Виникнення основних побічних ефектів при застосуванні глюкокортикоїдів пропорційно дозі та тривалості курсу терапії. До основних побічних ефектів відносяться затримка лінійного росту, розвиток остеопорозу та зниження функції наднирників, яке може розвинути вже після першого тижня лікування. З метою мінімізації побічних ефектів при застосуванні кортикостероїдів рекомендований однократний прийом добової дози в ранковий час та одночасний прийом препаратів кальцію та вітаміну D. Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, категорично не рекомендується використання глюкокортикоїдів як підтримуючої терапії хвороби Крона у дітей.

Застосування антибіотиків при хворобі Крона у дітей на сучасному етапі рекомендовано лише при формі захворювання, що перебігає з періанальними ураженнями та формуванням фістул (рівень доказовості 3; 88 % згодних). Як можливі антибактеріальні засоби в дітей експертами ECCO та ESPGHAN пропонуються метронідазол (у дозі 10–20 мг/кг) та ципрофлоксацин (у дозі 20 мг/кг) (рівень доказовості 3 у дітей; 80 % згодних). Згідно з думкою експертів, антибіотикотерапія періанальних уражень при хворобі Крона в дітей дає хороший короткочасний ефект і може бути перехідним етапом перед призначенням імуносупресивної терапії. Існують дані проведеного дослідження застосування 8-тижневого курсу комбінації азитроміцину та метронідазолу в дітей із загостренням ХК (азитроміцин призначався однократно на добу в дозі 7,5–10 мг/кг курсом по 5 днів перші 4 тижні лікування, а потім 3 рази на тиждень протягом наступних 4 тижнів), що продемонстрували досягнення повної клінічної ремісії в 66 % пацієнтів, проте більшість з них мали легку форму захворювання [29].

До препаратів, що рекомендовані як один із варіантів терапії для підтримки ремісії ХК у дітей, що мають негативний прогноз захворювання, на сьогодні відносяться тіопурини (азатіоприн або 6-меркаптопурин) (рівень доказовості 2 в педіатрії; 96 % згодних). Тіопурини призначені для підтримання ремісії ХК, яка була досягнута на фоні терапії глюкокортикоїдами. Зазвичай тіопурини призначають уже на фоні зниження дози преднізолону, адже для досягнення максимального ефекту лікування може знадобитися від 8 до 14 тижнів. У пацієнтів без порушення метаболізму тіопуринів рекомендоване призначення азатіоприну в дозі 2,0–2,5 мг/кг. Повна доза тіопуринів призначається стартово без її поступового збільшення. Зниження дози може знадобитися у пацієнтів, які мають знижену активність тіопуринметилтрансферази, також дана група лікарських засобів може бути протипоказана пацієнтам з надзвичайно низьким рівнем ферменту. Застосування тіопуринів має відбуватися під ретельним контролем загального аналізу крові, зниження рівня лейкоцитів крові до 3000/мм³ є показанням для зменшення дози вдвічі. Протягом всього курсу лікування тіопуринами необхідний періодичний контроль загального аналізу крові, показників печінкових ферментів і стану підшлункової залози у зв'язку з наявністю побічних ефектів даної групи препаратів. На сучасному етапі є результати проведених досліджень як у дорослих, так і в дитячій популяції, які наочно свідчать на користь ефективності застосування тіопуринів для тривалої підтримки ремісії при хворобі Крона. Існують дані проведеного РКД, які демонструють зниження рецидивів ХК у дітей на 6-меркаптопурині порівняно з плацебо (9 проти 47 %) [27]. Крім того, деякі дослідники повідомляють про зменшення частоти хірургічних втручань у пацієнтів з ХК, які отримували азатіоприн [30]. На думку більшості експертів, у клінічній практиці необхідно ретельно зважувати як переваги від ефективності даної групи препаратів, так і можливі побічні ефекти та довгострокові ризики їх використання.

До альтернативних препаратів, що рекомендовані як один із варіантів терапії для підтримки ремісії ХК у дітей, можна також віднести метотрексат. Згідно з рекомендаціями експертів, даний препарат може використовуватися у дітей з ХК як препарат першої лінії для підтримки ремісії або при непереносимості застосування тіопуринів (рівень доказовості 4; погодилися 92 %). Метотрексат може бути хорошою альтернативою для терапії дітей з ХК, які мають супутні позакишкові прояви у вигляді артриту. Проведені дослідження щодо вивчення ефективності метотрексату для лікування ХК в педіатричній практиці свідчили про наявність 50–80% клінічної відповіді в дітей, які не реагували на терапію або мали непереносимість тіопуринів [31]. Метотрексат призначається у дозі 15 мг/м² (максимальна доза — 25 мг) раз на тиждень під контролем загального аналізу крові та печінкових ферментів. Препарат зазвичай вводиться підшкірно, хоча дані щодо його пероральної доступності на сьогодні обговорюються і є суперечливими, його доцільно поєднувати з прийомом фолієвої кислоти.

Одним із відносно нових терапевтичних напрямків для індукції та підтримання ремісії при хворобі Крона як у дорослих, так і в дітей на сьогодні є застосування біологічних препаратів — антитіл до фактора некрозу пухлини альфа (анти-ФНП) [32]. Згідно з думкою експертів ECCO та ESPGHAN, анти-ФНП-терапія (із застосуванням імфліксимабу та адаліумабу) показана пацієнтам з хворобою Крона, якщо в них зберігається активність запального процесу, незважаючи на попередню терапію імуносупресивними препаратами та за наявності гормонорезистентності (рівень доказовості 2 в педіатрії; погодилися 100 %). Також на сьогодні більшість експертів рекомендують антицитокінову терапію як стартове лікування для індукції та підтримки ремісії в дітей з ХК, які мають періанальні ураження (паралельно з проведенням хірургічного втручання) [2]. Варто також зазначити, що рішення щодо застосування біологічних препаратів як терапії першої лінії може бути прийнято для окремих пацієнтів дитячого віку при наявності факторів ризику несприятливого прогнозу захворювання та для категорії пацієнтів, які мають тяжкі позакишкові прояви патології. Дані проведених досліджень з вивчення ефективності біологічних препаратів при хворобі Крона в педіатричній практиці на сучасному етапі дають досить обнадійливі результати. За результатами РКД, застосування інфліксимабу при захворюваннях на хворобу Крона у дітей давало до 90 % клінічної відповіді на терапію та до 60 % частоти збереження ремісії через рік, інфліксимаб також виявив значну клінічну ефективність у пацієнтів дитячого віку з періанальними ураженнями ХК [33, 34]. Результати ретроспективного багатоцентрового дослідження, проведеного J.R. Rosh та співавторами у 115 пацієнтів дитячого віку з ХК, показали, що застосування як мінімум однієї дози адаліумабу сприяло розвитку безстероїдної ремісії захворювання практично у 42 % дітей [35]. Згідно з рекомендаціями, з метою індукції ремісії інфліксимаб вводиться в/в у дозі 5 мг/кг (три дози протягом 6 тижнів), після чого проводиться підтримуюча терапія з введенням препарату кожні 8 тижнів. Для індукції ремісії адаліумаб призначається в початковій навантажувальній дозі 2,4 мг/кг (максимальна доза — 160 мг) на першу п/ш ін'єкцію, а потім вводиться в менших дозуваннях згідно зі схемою раз на два тижні. Варто зазначити, що оцінка ефективності біологічної терапії проводиться після введення другої та третьої дози препарату, і за відсутності видимого ефекту до 12–14-го тижня лікування призначення препарату має бути припинено (у зв'язку з первинною неефективністю терапії). Згідно з проведеними дослідженнями, в педіатричній практиці є досить невеликою частка пацієнтів (близько 10–25 %), які не дають первинної відповіді на проведення індукційної терапії, однак існує ймовірність втрати вторинної відповіді на лікування внаслідок вироблення антитіл проти препарату [36]. Дану проблему на сучасному етапі вирішують з використанням комбінованої терапії біологічними препаратами та тіопуринами або метотрексатом. Однак дана терапевтична стратегія потребує більш детального вивчення в педіатричній практиці з огляду на підвищення ризику виникнення побічних ефектів.

Згідно з сучасною позицією експертів ESPGHAN, прийом препаратів 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) для індукції ремісії хвороби Крона в педіатричній практиці не рекомендований, його можна розглядати лише в окремих пацієнтів з легким перебігом захворювання та локалізацією ураження в товстому кишечнику (рівень доказовості 2; погодилися 88 %). Доза для прийому препаратів 5-АСК при хворобі Крона в педіатрії становить 40–80 мг/кг/добу (максимум до 4 г/добу).

На сьогодні немає переконливої доказової бази щодо застосування в пацієнтів дитячого віку жодного штаму пробіотичних культур при хворобі Крона. Проведений метааналіз 7 досліджень ефективності використання пробіотиків у пацієнтів з ХК не виявив вірогідно значущої переваги їх застосування порівняно зі стандартною підтримуючою терапією [2].

Основними показаннями до хірургічного лікування хвороби Крона в дітей залишаються наявність гострих і хронічних кишкових ускладнень, а також неефективність консервативної терапії з затримкою фізичного розвитку.

Висновки

Таким чином, хвороба Крона на сучасному етапі розглядається як складний діагноз, який може маскуватися під перебіг інших патологій, наприклад синдром подразненого кишечника, дисахаридна недостатність, гострі кишкові інфекції, гастроінтестинальна алергія та дисбіотичні порушення кишкової мікрофлори, що може відтермінувати верифікацію захворювання та ускладнювати його подальший прогноз. Саме тому лише знання варіабельної клінічної картини ХК у дітей може дозволити зберегти час до своєчасної діагностики, призначити відповідну протокольную терапію та суттєво покращити якість життя пацієнта.

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

Список літератури

1. Benchimol E.I., Fortinsky K.J., Gozdyra P., Van den Heuvel M., Van Limbergen J., Griffiths A.M. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trend. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011. № 171. P. 423–39. doi: 10.1002/ibd.21349.
2. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L. et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohns Colitis.* 2014. № 8(10). P. 1179–1207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005>
3. Kugathasan S., Judd R.H., Hoffmann R.G. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J. Pediatr.* 2003. № 143(4). P. 525–31. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00444-x.
4. Duricova D. et al. The natural history of Crohn's disease in children. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2017. Vol. 29(2). P. 125–134. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000761>
5. Корниенко Е.А. и др. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 6. С. 719–733. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733>
6. Шадрин О.Г. Болезнь Крона у детей: состояние проблемы и перспективы ее решения в Украине. *Здоровье Украины. Медицинская газета.* 2015. № 1. С. 3–5.

7. Levine A., Koletzko S., Turner D. et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. № 58. P. 795-806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
8. Jose F.A., Garnett E.A., Vittinghoff E. et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. № 15. P. 63-68. doi: 10.1002/ibd.20604.
9. Naramore S.K., Bennett W.E. Jr. et al. Serologic, but Not Genetic, Markers Are Associated With Impaired Anthropometrics at Diagnosis of Pediatric Crohn's Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2019. Vol. 69(5). P. e129-e134. doi: 10.1097/MPG.00000000000002462.
10. Walters T.D., Griffiths A.M. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. № 6(9). P. 513-523. doi: 10.1038/nrgastro.2009.124.
11. Akshay Kapoor, Vidyut Bhatia, Anupam Sibal. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Indian Pediatr.* 2016. № 53. P. 993-1002. doi: 10.1007/s13312-016-0975-0.
12. Aloï M., Cucchiara S. Extraintestinal manifestations of IBD in pediatrics. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2009. № 13. P. 23-32. PMID: 19530508.
13. Крючко Т.О., Несіна І.М., Пода О.А., Коленко І.О. Алгоритм диференційної діагностики захворювань кишечника у дітей. *Дитячий лікар.* 2016. № 3(48). С. 21-24.
14. Henderson P., Anderson N.H., Wilson D.C. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014. № 109(5). P. 637-45. doi: 10.1038/ajg.2013.131.
15. Chandrakumar A., Georgy M., Agarwal P. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies as a Prognostic Biomarker in Children With Crohn Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2019. Vol. 69(1). P. 82-87. doi: 10.1097/MPG.00000000000002311.
16. Weiss B., Turner D. et al.; on behalf of the ImageKids study group. NCT01881490. Simple Endoscopic Score of Crohn Disease and Magnetic Resonance Enterography in Children: Report From Image Kids Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2019. Vol. 69(4). P. 461-465. doi: 10.1097/MPG.00000000000002404.
17. Chiorean L., Schreiber-Dietrich D., Braden B. et al. Ultrasonographic imaging of inflammatory bowel disease in pediatric patients. *World J. Gastroenterol.* Vol. 21(17). P. 5231-5241. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5231.
18. Guilhon de Araujo, Sant'Anna A.M. et al. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. № 3(3). P. 264-70. doi: 10.1016/S1542-3565(04)00715-3.
19. Hyams J., Markowitz J., Otley A. et al. Evaluation of the Pediatric Crohn's Disease Activity Index: A Prospective Multicenter Experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2005. № 41. P. 416-421. doi: 10.1097/01.mpg.0000183350.46795.42.
20. Borrelli O., Cordischi L., Cirulli M. et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. № 4. P. 744-53. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.010.
21. Ludvigsson J.F., Krantz M., Bodin L. et al. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatrica.* 2004. № 93. P. 327-35. PMID: 15124834.
22. Rodrigues A.F., Johnson T., Davies P. et al. Does polymeric formula improve adherence to liquid diet therapy in children with active Crohn's disease? *Arch. Dis. Child.* 2007. № 92. P. 767-70. doi: 10.1136/adc.2006.103416.
23. Miele E., Shamir R., Aloï M. et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. № 66(4). P. 687-708. doi: 10.1097/MPG.0000000000001896.
24. Grogan J.L., Casson D.H., Terry A., Burdge G.C., ElMatary W., Dalzell A.M. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012. № 18(2). P. 246-53. doi: 10.1002/ibd.21690.
25. Critch J., Day A.S., Otley A., King-Moore C., Teitelbaum J.E., Shashidhar H. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. № 54(2). P. 298-305. doi: 10.1097/MPG.0b013e318235b397.
26. Berni Canani R., Terrin G., Borrelli O., Romano M.T., Manguiso F., Coruzzo A. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig. Liver. Dis.* 2006. № 38(6). P. 381-7. doi: 10.3748/wjg.15.2570.
27. Markowitz J., Grancher K., Kohn N., Lesser M., Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000. № 119(4). P. 895-902. doi: 10.1053/gast.2000.18144.
28. Levine A., Weizman Z., Broide E. et al. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003. № 36. P. 248-52. doi: 10.1097/00005176-200302000-00017.
29. Levine A., Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J. Crohns Colitis.* 2011. № 5(3). P. 222-6. doi: 10.1016/j.crohns.2011.01.006.
30. Chatu S., Subramanian V., Saxena S. et al. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014. № 109. P. 23-34. doi: 10.1038/ajg.2013.402.
31. Willot S., Noble A., Deslandres C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011. № 17. P. 2521-6. doi: 10.1002/ibd.21653.
32. Скрипник І.М. Запальні захворювання кишечника: 14-й конгрес Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту (ECCO). *Сучасна гастроентерологія.* 2019. № 3. С. 107-108. doi: http://doi.org/10.30978/MG-2019-3-107.
33. Ruemmele F.M., Lachaux A., Cézard J.P. et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. № 15. P. 388-94. doi: 10.1002/ibd.20788.
34. Dupont-Lucas C., Dabadie A., Alberti C. et al. Predictors of response to infliximab in paediatric perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2014. № 40. P. 917-29. doi: 10.1111/apt.12928.
35. Rosh J.R., Lerer T., Markowitz J., Goli S.R., Mamula P., Noe J.D. et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2009. № 104(12). P. 3042-9. doi: 10.1038/ajg.2009.493.
36. Cameron F.L., Wilson M.L., Basheer N. et al. Anti-TNF therapy for paediatric IBD: the Scottish national experience. *Arch. Dis. Child.* 2015. № 100. P. 399-405. doi: 10.1136/archdischild-2013-305812.

Отримано/Received 16.11.2020

Рецензовано/Revised 30.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 07.12.2020 ■

Information about author

O.A. Poda, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; e-mail: olha.poda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2314-8628>

O.A. Poda

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Crohn's disease in children: actual aspects of diagnosis and treatment according to modern international guidelines

Abstract. The article summarizes the knowledge about epidemiological data, clinical features, modern principles of diagnosis and treatment of Crohn's disease in children based on the analysis of literature sources using paper and electronic databases PubMed, CyberLeninka, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. A review of literary sources on the study of this pathology demonstrates that at the present stage, the diagnosis of inflammatory bowel diseases, especially in young children, is still a complicated issue. The article focused on the complexity of the diagnostic search due to the not always typical course of the disease in childhood. Data are presented on the peculiarities of clinical course of the disease depending on localization of the pathological process. The author emphasizes the importance of early diagnosis of Crohn's disease in order to provide immediate protocol treatment and the need

for detecting this pathology already at the level of primary medical care. The article also presents data of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Crohn's and Colitis Organisation on the necessary scope of methods for the diagnosis of Crohn's disease in children according to the current international guidelines. The review describes the modern principles of treatment of Crohn's disease in children, the main pharmacological groups of drugs that have a proven evidence base in pediatric practice. Particular attention is paid to the role of total enteral nutrition as the safest and quite effective direction of the initial therapy for this pathology in children. In conclusion, the author considered the problem of differential diagnosis of inflammatory bowel disease in pediatric practice.

Keywords: Crohn's disease; diagnosis; treatment; children; review

Пода О.А.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Болезнь Крона у детей: актуальные аспекты диагностики и лечения согласно современным международным рекомендациям

Резюме. В статье обобщены знания об эпидемиологических данных, клинических особенностях, современных принципах диагностики и лечения болезни Крона у детей на основе анализа литературных источников с использованием бумажных носителей и электронных баз данных PubMed, CyberLeninka, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Обзор литературных источников по изучению данной патологии показывает, что на современном этапе диагностика воспалительных заболеваний кишечника, особенно у детей раннего возраста, все еще остается сложным вопросом. Обозначена проблема трудностей диагностического поиска вследствие не всегда типичного течения заболевания в детском возрасте. Приведены данные об особенностях клинического течения заболевания в зависимости от локализации патологического процесса. Автором также отдельно акцентируется важность ранней диагностики болезни Крона с целью проведения своевременного протокольного лечения и необходимость распознавания данной патологии уже на

уровне первичной медицинской помощи. В статье также приведены данные Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания и Европейской организации по изучению болезни Крона и колита относительно необходимого объема методов диагностики болезни Крона у детей согласно современным международным рекомендациям. Обзор освещает современные принципы лечения болезни Крона у детей, описаны основные фармакологические группы лекарственных средств, которые имеют доказательную базу эффективности в педиатрической практике. Особое внимание уделено роли полного энтерального питания как наиболее безопасного и достаточно эффективного направления стартовой терапии данной патологии у детей. В заключение автор освещает проблему дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника в педиатрической практике.

Ключевые слова: болезнь Крона; диагностика; лечение; дети; обзор



УДК 616.36-07:577.213/216

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.1.2021.226462>

Абатуров О.Є., Бабиш В.Л.

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

Світ мікроРНК гепатобіліарної системи

Резюме. У науковому огляді наведений світ мікроРНК гепатобіліарної системи. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Було підкреслено, що мікроРНК у клітинах відіграють важливу роль у регуляції активності експресії генів і контролюють численні фізіологічні процеси, такі як обмін речовин, проліферація, диференціювання, апоптоз клітин. Відображена асоціація деяких захворювань зі зміною вмісту мікроРНК у периферійному руслі крові. У статті наведена коротка характеристика групи некодуючих РНК. Надана характеристика основних баз даних мікроРНК із відображенням електронних адрес. Для визначення мікроРНК використовують як традиційні методи, засновані на технології ампліфікації, так і нові методи детекції (секвенування нового покоління, електрохімічне детектування на основі посилення ферментативного сигналу, ідентифікація за допомогою лігування і застосування золотих наночастинок). Автори проводять порівняння різних методів детекції мікроРНК. Зазначено, що надекспресія або інгібування генерації специфічних мікроРНК супроводжуються порушеннями найважливіших функцій печінки і розвитком захворювань гепатобіліарної системи. Продемонстровано, що зміни деяких мікроРНК у сироватці крові або тканині печінки є високодіагностичними маркерами деяких захворювань печінки. Таким чином, ідентифікація зміни рівня презентабельності певних мікроРНК може дати цінну діагностичну інформацію практикуючому лікарю, а вплив на процеси утворення та матурації мікроРНК за допомогою лікарських засобів становить собою новий напрямок терапії широкого спектра захворювань. Особливий інтерес викликає сучасне уявлення про діагностичне значення мікроРНК при захворюваннях біліарного тракту в дітей та можливості медикаментозного управління активністю процесу їх генерації.

Ключові слова: геном; мікроРНК; методи детекції; гепатобіліарна система; огляд

Вступ

Ядерний геном людини містить приблизно 3,2 мільярда пар основ, що організовані в 22 пари соматичних хромосом і в 2 статеві хромосоми. Геном складається приблизно з 20 000 білок-кодуючих генів, що містять ~ 180 000 екзонів, які утворені приблизно 35 мільйонами пар основ, що становить усього 1,1 % геному [27]. На сьогодні функціональне значення 98,5 % геному залишається невідомим. Ця величезна ділянка геному отримала назву «темна матерія» геному [13].

Переважна більшість генів транскрибується з утворенням РНК, які не беруть участі в трансляції та відомі як некодуючі РНК (нкРНК). Транскрипція геному генерує більше 50 000 нкРНК, у тому числі понад 2000

мікроРНК. РНК становлять собою першу й єдину реплікативну молекулу: вона може реплікуватися, як ДНК, і каталізувати хімічні реакції, як протеїни. Наявність рибози надає молекулі РНК здатність формувати складні третинні структури і специфічно взаємодіяти з білками і іншими молекулами, а також каталізувати хімічні реакції [14]. Таким чином, РНК не тільки несуть з ядра в цитоплазму генетичну інформацію для синтезу протеїнів, а й беруть участь у складній мережі регуляторних молекулярних механізмів життєдіяльності клітини. В останнє десятиліття були надані експериментальні докази того, що нкРНК, до яких належать і мікроРНК (miR), виконують численні функції в життєдіяльності клітини [12].

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexabaturov@i.ua

For correspondence: Oleksandr 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", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua

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

MiR становлять собою малу некодуючу молекулу РНК, що складається з приблизно 18–25 нуклеотидів. МікроРНК як одна з некодуючих молекул РНК була виявлена на початку 1990-х років групою вчених, які виконували дослідження геному нематод *Caenorhabditis elegans* під керівництвом Victor Ambros [22, 23].

У ссавців більше 90 % miR кодуються послідовностями, що локалізуються в інтрони, у той же час у черв'яків і мух тільки 14 % miR кодуються інтронними послідовностями [2].

Передбачається, що в ссавців miR контролюють активність приблизно 30 % всіх білок-кодуючих генів і, як було показано, беруть участь у регуляції майже кожного клітинного процесу [17]. У клітинах miR відіграють важливу роль у регуляції активності експресії генів і контролюють численні фізіологічні процеси, такі як обмін речовин, проліферація, диференціювання, апоптоз клітин [29]. Активність експресії генів miR регулюють шляхом зв'язування з 3'-нетрансльованою ділянкою (UTR) мРНК. Це зв'язування призводить до деградації мРНК і, як наслідок, до пригнічення трансляції протеїну [39]. МікроРНК можуть не тільки пригнічувати, а й посилювати активність трансляції цільових генів [45].

Зміна генерації miR, порушуючи експресію таргетних генів, може зумовити розвиток запальних [36], обмінних, неопластичних й іншого генезу захворювань [33, 47, 50] різних органів і систем людини: серцево-судинної системи [30], респіраторного [12], травного трактів [9], у тому числі біліарної [1, 48, 52] та сечовидільної систем [20]. Незважаючи на те, що в позаклітинному просторі постійно наявні рибонуклеази в концентрації, достатній для здійснення каталітичної

діяльності, молекули miR, перебуваючи в асоціації з білками, ліпідами і ліпопротеїнами, виявляють резистентність до їх нуклеолітичної активності. У 2008 році Patrick S. Mitchell і співавтори [34] продемонстрували, що miR можуть бути виявлені в сироватці крові людини і є високорезистентними до дії РНКаз. Так, miR, асоційовані з протеїнами AGO (argonaute), ідентифікуються в периферичному руслі крові навіть через 2 місяці після лізису клітини [44]. Високий рівень стабільності молекул miR у сироватці крові та інших біологічних рідин надає їм особливу цінність як діагностичним і прогностичним біомаркерам [49]. Зокрема, показано, що девіації від референтного рівня вмісту конкретних miR є діагностично важливими ознаками деяких захворювань (табл. 1).

Коротка характеристика групи некодуючих РНК

МікроРНК належать до групи нкРНК, що складається з декількох класів, які відокремлені за морфофункціональними критеріями РНК. Некодуючі РНК залежно від довжини розподілені на дві групи: довгі (складаються більше ніж із 200 нуклеотидів) і малі нкРНК (складаються з 18–200 нуклеотидів). У каталог нкРНК (www.encodegenes.org/) на сьогодні внесено 15 512 транскриптів (табл. 2) [16, 41, 42].

Бази даних мікроРНК

МікроРНК — малі некодуючі молекули РНК довжиною у 21–23 нуклеотиди, що регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні шляхом РНК-інтерференції (RNAi) [3, 5, 18, 21, 24]. Первинний репозиторій для послідовностей miR (www.mirbase.org)

Таблиця 1. Асоціація деяких захворювань зі зміною вмісту miR у периферичному руслі крові [19]

Патологічний процес	miR	Концентрація
Артеріальна гіпертензія	let-7e, miR-130a, miR-195	↑
Інфаркт міокарда	miR-1, miR-21, miR-133a, miR-208	↑
Ішемічна хвороба серця	miR-17-5p	↓
Атерогенні й адипогенні процеси	let-7b, miR-143, miR-221	↓
Сімейна гіперхолестеринемія і кардіо-метаболическі порушення	miR-33	↑
Метаболічний синдром	miR-23a, miR-27a, miR-130, miR-195, miR-197, miR-320a, miR-509-5p	↓
Метаболічний синдром у жінок	let-7g, miR-221	↑
Неалкогольна жирова хвороба печінки	miR-122	↑
Ожиріння	miR-17-5p, miR-132	↓
Ожиріння в дітей	miR-122, miR-199a	↑
Помірно огрядні пацієнти	miR-140-5p, miR-142-3p, miR-222	↑
	miR-532-5p, miR-125b, miR-130b, miR-221, miR-15a, miR-423-5p, miR-520c-3p	↓
Ураження печінки і стеатоз печінки	miR-122	↑
Цукровий діабет I типу	miR-375	↓
Цукровий діабет II типу	miR-126	↓

дебютував у 2006 році з опису 218 miR. З того часу за допомогою нових високопродуктивних методів секвенування ідентифіковано майже 30 000 зрілих miR, з яких більше ніж 2500 miR належать людині (miRBase Registry; www.mirbase.org) [6].

Характеристика основних баз даних miR наведена в табл. 3.

Методи детекції мікроРНК

Для визначення miR використовують як традиційні методи, засновані на технології ампліфікації, так і нові методи детекції (секвенування нового покоління, електрохімічне детектування на основі посилення ферментативного сигналу, ідентифікація за допомогою лігування і застосування золотих наночастинок) (табл. 4) [25].

Таблиця 2. Основні класи регуляторних некодуючих РНК [35]

нкРНК	Повна назва	Довжина (кількість нуклеотидів)	Функції
Довгі нкРНК			
NAT	Натуральні антисмислові транскрипти	> 200	Беруть участь у регуляції експресії генів, редагуванні РНК, трансляції і підтримці стабільності
PALR	Промотор-асоційовані довгі РНК	200–1000	Регулюють експресію генів
PROMPT	Транскрипти, що асоційовані з промотором, розташованим до ініціюючого кодону	200–600	Впливають на метилювання промоторів і регулюють транскрипцію
T-UCR	Регіони, що транскрибовані, ультраконсервативні	> 200	Часто локалізуються у фрагільних сайтах і в геномних регіонах, асоційованих із розвитком раку
Інтронні РНК	Інтронні РНК	> 200	Беруть участь в контролі експресії генів, альтернативному сплайсингу, що генерує короткі регулюючі РНК
eРНК (eR)	Енхансер-асоційовані РНК	> 200	Беруть участь у регуляції функціонування енхансерів
дмнкРНК (lincR)	Довгі міжгенних РНК	> 200	Регулюють експресію генів і активність деяких клітинних процесів
uaРНК (uaR)	3'UTR- асоційовані РНК	< 1000	Функції мало вивчені
циркРНК (circR)	Кругла РНК	100–> 4000	Різноманітні функції від шаблонів для реплікації вірусів до транскрипційних регуляторів
Малі нкРНК			
мякРНК (snoR)	Малі ядерцеві РНК	60–300	Беруть участь у модифікації мРНК, впливаючи на стабільність при взаємодії з протеїнами
мяРНК (snR)	Малі ядерні РНК	150	Сприяють сплайсингу інтронів
мікроРНК (miR)	miR	21–23	Асоціюються з РНК-індукованим сайленсинговим комплексом (RISC) і пригнічують експресію генів-мішеней в основному посттранскрипційно
піРНК (piR)	Piwi-взаємодіючі РНК	25–33	Асоційовані з висококонсервативним протеїном Piwi сімейства білків Argonaute і беруть участь у сайленсингу ретротранспозонів геному клітин зародкової лінії, епігенетичних модифікаціях
паРНК	Промотор-асоційовані РНК	22–200	Функції мало вивчені
TASR	Termini-асоційовані малі РНК	22–200	Функції мало вивчені
міРНК (siR)	Малі інтерферуючі РНК	21–23	Індукують деградацію повністю комплементарної цільової РНК
тіРНК (tiR)	Які ініціюють транскрипцію РНК	15–30	Функції мало вивчені

Таблиця 3. Бази даних miR [7, 8, 15, 38]

База даних	Електронна адреса	Організм	Коротка характеристика
1	2	3	4
HMDD (The human microRNA disease database)	http://202.38.126.151/hmdd/mirna/md/	<i>H. sapiens</i>	База даних, в якій показані асоціації miR із захворюваннями людини
dPORE-miRNA	http://cbrc.kaust.edu.sa/dpore/	<i>H. sapiens</i>	База даних, яка об'єднує інформацію щодо промоторної ділянки генів miR людини, SNP і передбачених TFBS у ділянках промотора. Основна увага приділяється SNP, які впливають на TFBS або призводять до створення TFBS
MicroCosm	http://www.ebi.ac.uk/enright-srv/microcosm/htdocs/targets/v5/	Різні організми	Вебресурс, розроблений лабораторією Enright в EMBL-EBI, містить відомості про мішені miR, визначені на основі обчислень
MicroPIR2	http://www4a.biotech.or.th/micropir2/	<i>H. sapiens, mouse</i>	База даних щодо miR-мішеней, ядерної/цитоплазматичної локалізації miR, сайтів зв'язування білків Ago
Microrna.org	http://www.microrna.org/microrna/	<i>H. sapiens, M. musculus, R. norvegicus, D. melanogaster, C. elegans</i>	База даних щодо експресії miR експериментальних моделей і прогнозованих мішеней miR
mir2disease	http://www.mir2disease.org/	<i>H. sapiens</i>	Опис асоціацій miR із захворюваннями
miRBase	http://www.mirbase.org	Кілька організмів, включаючи рослини і тварин	База даних щодо послідовностей miR та їх анотації
miRCancer	http://mirancer.ecu.edu/	<i>H. sapiens</i>	База даних щодо miR, асоційованих із раком
miRDB	http://mirdb.org/miRDB/	<i>H. sapiens, M. musculus, R. norvegicus, C. lupus, G. gallus</i>	База даних щодо miR та їх мішеней
miRdSNP	http://mirdsnpc.ccr.buffalo.edu/	<i>H. sapiens</i>	База даних SNP у цільових сайтах miR
miRecords	http://mirecords.biolead.org/	<i>H. sapiens, M. musculus, R. norvegicus, C. elegans, D. melanogaster, G. gallus, D. rerio</i>	Вебресурс про взаємодію miR із мішенями
miR-Editor	http://microrna.osumc.edu/mireditor	<i>H. sapiens</i>	База даних про передбачені A-to-I редагування і сайти зв'язування miR
miRGator	http://mirgator.kobic.re.kr/	<i>H. sapiens</i>	Вебджерело про різноманітність й експресії miR на підставі даних глибокого секвенування
miRGen	http://diana.cslab.ece.ntua.gr/mirgen/	Різні організми	База даних щодо геномного місцезнаходження попередників miR і пов'язаних із ними факторів транскрипції
miRNASNP	http://bioinfo.life.hust.edu.cn/miRNASNP2/index.php	Різні організми	База даних щодо варіантів генів miR, анотації розташування, прогнозування взаємодій вторинної структури РНК, прогнозування таргетних сайтів miR
miRNAbodymap	http://www.mirnabodymap.org/	<i>H. sapiens</i>	Вебресурс про експресії RTR-qPCR miR і функціональне значення miR при стані здоров'я і хворобі людини
miRNAmap	http://mirnamap.mbc.nctu.edu.tw/	Ссавці	База даних щодо геномних карт генів miR та їх генів-мішеней ссавців

Закінчення табл. 3

1	2	3	4
miRNA SNIpe	http://www.integratomics-time.com/miRNA-SNIpe/	Різні організми	База даних щодо варіантів генів miR, анотації розташування
miROrtho	http://cegg.unige.ch/mirortho	Тварини	База даних генів-попередників miR
miRSEL	http://services.bio.ifi.lmu.de/mirsel/	<i>H. sapiens</i> , <i>M. musculus</i> , <i>R. norvegicus</i>	Документальна база даних про асоціації між miR та їх мішеней
miRT	http://www.isical.ac.in/bioinfo_miu/miRT/miRT.php	<i>H. sapiens</i>	База даних щодо при-miR і сайтів початку транскрипції (TSS)
miRVaS	http://mirvas.bioinf.be/		База даних щодо місцезнаходження, програма, призначена для прогнозування взаємодії miR із РНК
miRvar	http://genome.igib.res.in/mirlovd/home.php	<i>H. sapiens</i>	База даних щодо варіантів генів miR, анотації розташування, взаємодії з Dicer і RISC
miRWalk	http://www.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk/	<i>H. sapiens</i> , <i>M. musculus</i> , <i>R. norvegicus</i>	База даних, яка надає інформацію про miR людини, миші і щура
MiRwalk2	http://zmf.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk2/	<i>H. sapiens</i> , <i>M. musculus</i> , <i>R. norvegicus</i>	База даних про взаємодію miR з мішенями. Подані ділянки зв'язування miR у всіх ділянках гена (промотор, 5'UTR, CDS і 3'UTR)
PhenomiR	https://omictools.com/phenomir-tool	<i>H. sapiens</i>	База даних, яка надає інформацію щодо диференційно регульованої експресії miR при різних захворюваннях і біологічних процесах
PITA	http://genie.weizmann.ac.il/pubs/mir07/mir07_data.html	<i>H. sapiens</i> , <i>C. elegans</i> , <i>D. melanogaster</i> , <i>M. musculus</i>	База даних щодо прогнозованих мішеней miR
Plant microRNA database	http://bioinformatics.cau.edu.cn/PMRD/	Рослини	База даних про miR рослин
PolymiRTS Database	http://compbio.uthsc.edu/miRSNP/		База даних щодо seed-ділянки miR і прогнозований вплив на мішені
Starbase	http://starbase.sysu.edu.cn/	<i>H. sapiens</i>	База даних, в якій показані взаємодії miR-lncR, miR-miR, miR-circR, miR-псевдогенів, miR-sncR, протеїнів-lncR, протеїнів-sncR, протеїнів-miR і протеїнів-псевдогенів
TarBase	http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/	Деякі організми, включаючи рослини і тварини	База даних щодо експериментально підтверджених мішеней miR
VIRmiRNA	http://crdd.osdd.net/servers/virmirna/	Віруси	База даних щодо вірусних miR

Найбільш ефективним методом детекції miR є методи секвенування нового покоління (next-generation DNA sequencing — NGS). У дослідженнях геному, що використовують методи NGS, ідентифікували раніше не виявлені людські miR, які відрізняються високою тканинною специфічністю [4, 26, 28]. Методи NGS були розроблені у 2010 році. Всеохоплюючим методом NGS є секвенування повної послідовності геному (whole genome sequencing — WGS), який досліджує весь геном пацієнта і дозволяє ідентифікувати варіанти у всіх кодуючих і некодуючих ділянках геному. Другим методом за ступенем повноти дослідження геному є секвенування повного екзому

(whole exome sequencing — WES). Метод WES — це цілеспрямована технологія, що дозволяє досліджувати виключно ділянки, які містять білок-кодуючі гени (85 % мутацій). Також використовують високоцілеспрямований підхід NGS — панель групи таргетних генів (targeted gene panel — TGP) та інші (табл. 5, 6) [10, 31, 37].

MiR-транскриптома гепатобілярної системи

Систематичний аналіз розподілу miR показав наявність тканинно- і клітинно-специфічного способу їх експресії. Так, miR-122 становить собою дуже ге-

патоспецифічну miR, представництво якої становить близько 70 % всієї гепатоцитарної miR-транскриптоми в людей. Також високо експресується в гепатоцитах miR-29, у зірчастих клітинах печінки — miR-21, miR-194/192 [46].

Brenda C. Minatel і співавтори [32] ідентифікували 103 miR-кандидати, які раніше не були описані, що специфічно експресуються в тканині печінки, і 723 білок-кодуючі РНК-мішені для даних miR. Автори показали, що дані мРНК-мішені переважно асоційовані з такими внутрішньоклітинними молекулярними каскадами, як сигнальний шлях рецептора фактора росту фібробластів (fibroblast growth factor receptor — FGFR), сигнальний шлях рецептора епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor — EGFR), протеїну, що зв'язує протеїнтирозинову кіназу TYRO (TYRO protein tyrosine kinase binding protein — TYROBP) і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (colony stimulating factor 2 — CSF2/GM-CSF). Сигнальний шлях, що асоційований із FGFR, бере

участь у регенерації тканини печінки, регуляції обміну холестерину і жирних кислот і пов'язаний із розвитком хронічних захворювань печінки і гепатоцелюлярної карциноми (hepatocellular carcinoma — HCC/ГЦК). Сигнальні шляхи, асоційовані з TYROBP і CSF2, контролюють імунну відповідь, регулюють активність запальної реакції, модулюючи матурацію печінкових дендритних клітин.

Надекспресія або інгібування генерації специфічних miR супроводжуються порушеннями найважливіших функцій печінки і розвитком захворювань гепатобілярної системи. Продемонстровано, що зміни деяких miR у сироватці крові або тканині печінки є високодіагностичними маркерами деяких захворювань печінки (табл. 7) [43, 48, 51].

Висновок

Таким чином, ідентифікація зміни рівня презентабельності певних miR може дати цінну діагностичну інформацію практикуючому лікарю, а вплив на про-

Таблиця 4. Порівняння різних методів детекції miR [25]

Метод	Характеристика		
	Чутливість	Специфічність	Пропускна здатність
Традиційні методи			
ПЦР у реальному часі	Висока	Средня	Низька
MiR-мікрочип	Низька	Низька	Висока
Нові методи			
Електрохімічне детектування на основі посилення ферментатного сигналу	Висока	Висока	Низька
Ідентифікації miR за допомогою лігування	Висока	Висока	Низька
Детекція miR із використанням наночастинок золота	Висока	Висока	Висока
Секвенування нового покоління	Висока	Висока	Висока

Таблиця 5. Порівняння методів секвенування повного екзому і повної послідовності геному [40]

Характеристика	Методи секвенування нового покоління		
	WGS	WES	TGP
Субстрат дослідження	Весь геном	2 % геному	300 генів
Вартість дослідження одного зразка (в дол. США)	\$1400–1600	\$800	\$250–500
Обсяг дослідження геному	~ 4 000 000	~ 20 000	Варіабельний: залежить від розміру панелі
Переваги	Дозволяє визначити нові генетичні причини захворювання в кодуючих і некодуючих ділянках. Виявляє структурні варіанти Найбільш однорідна глибина дослідження послідовності	Дозволяє визначити нові генетичні причини захворювання в кодуючих регіонах Більш низька вартість	Настроюваність Мінімальна вартість
Обмеження	Дуже висока вартість дослідження Складність аналізу великого обсягу отриманих результатів	Неможливість виявлення некодуючих або структурних варіантів	Рестрикція по попередньо обраний групі генів Потрібні панелі генів при виявленні нових мутацій Непридатність для виявлення структурних варіантів

Таблиця 6. Порівняння різних платформ і технологій NGS [25]

Платформа	Технології	Обсяг даних, згенерованих за один прогін (ГБ)	Середня довжина прочитання (bp)	Переваги	Недоліки
Генетичний аналізатор Illumina	Синтетичне секвенування	До 900 (Illumina HiSeq X на сьогодні є платформою з найвищою продуктивністю)	До 300	Потрібна невелика кількість зразків, невелика помилка даних, процес простий	Кількість помилок збільшується з довжиною читання
Секвенатор геному Roche454	Паралельне секвенування синтезу пірофосфату	До 0,7	До 1000	Довжина зчитування послідовності є найдовшою при секвенуванні другого покоління, яке в основному використовується для секвенування геному і транскриптому нових видів	Постійне введення гомополімеру призводить до помилок. Відносно високі ціни реагентів
Система SOLiD від AB Life technologies	Секвенування ДНК із паралельними клонами магнітних кульках	До 320	До 75	Найвища точність, підходить для дослідження малих фрагментів РНК	Відносно короткі зчитувальні послідовності
Ion Torrent	Виявлення зміни рН за допомогою іонно-чутливого польового транзистора (ISFET)	До 15	До 600	Включення основ нуклеїнових кислот може бути визначене безпосередньо, синтез ДНК у природних умовах (не потрібні модифіковані підстави)	Покроковий процес елюювання може призвести до накопичення помилок, існують потенційні труднощі при зчитуванні часто повторюваних і гомополістичних послідовностей
Сиквел Pacific Biosciences	Синтетичне секвенування Флуоресценція/оптика	До 7	До 350 000	Висока і середня довжина зчитування, відсутність ампліфікації	ДНК-полімерази не можуть бути ефективно додані в масив для секвенування, низька ймовірність досягнення стандарту, розкладання ДНК-полімерази в масиві
Нанопори PromethION (Beta)	Електричний струм	До 4000	Від сотень до тисяч кілобайт	Не потрібні флуоресцентне маркування або оптичні засоби	Можуть бути неправильно спрямовані відірвані нуклеотиди, складно робити пристрої з декількома паралельними отворами

Таблиця 7. Нозоспецифічні зміни експресії miR [46]

Захворювання	miR	Вміст		Цільові транскрипти
		У сироватці крові	У тканині печінки	
1	2	3	4	5
Автоімунний гепатит	miR-155	↓	↑	Ship1
Неалкогольна жирова хвороба печінки	miR-21	↑	↑	Foxo1, Foxa2, Hnf4a, Stat3, Insig2, HBP1, PTEN, Ppara
	miR-29	?	?	Pgc1a, G6Pase

Закінчення табл. 7

1	2	3	4	5
	miR-122	↑	↑ при стеатозі	DGAT1/Dgat1, AGPAT1/Agpat, Cidec, Ccl2, Klf6
	miR-192	↑	↑ при стеатозі	RICTOR
	miR-223	↑	↑	Cxcl10, Taz, SR-BI, HMGCS1, SC4MOL, SP3
Гостра печінкова недостатність	miR-21	↑	↑	Btg2, Rhob, PDCCD4
	miR-223	↑	↑	Ikka
Фіброз печінки	miR-21	?	↑	Smad7, Pdc4, Pten
	miR-29, 29a	↓	↓	Col1a1, Col4a5, Col5a3
	miR-223	↑ або ↓	↑	Nlrp3
Гепатокарцинома	miR-21	↑	↑	PTEN, PDCCD4, RECK, ARHGAP24, TIMP3, SPAY1, SPRY2
	miR-29	↑	↓	DNMT3A, MCL-1, BCL2
	miR-122	↑	↓	CCNG1, IGF1R, ADAM10, SRF, WNT1, CUTL1, Cux1, Rhoa, Iqgap1, Mapre1, Nedd4l, Slc25a34, Prom1
	miR-155	?	↑	CEBPb, APC, SMAD1, MYLK
	miR-192	↑	↓	PABPC4, EREG, ALCAM, MSN/Msn, CDH2, RAC1, HBEGF, IGF1R
	miR-194	↑	↓	GYG1, SETD5, SUMO2, CLN4B, RAP2B, FZD6
	miR-223	↑ або ↓	↓	STMN1, Cxcl10, Taz, Serpinb9, Nrnx1, Slc1a4, Slc16a6, Dock11

цеси утворення та матурації miR за допомогою лікарських засобів становить собою новий напрямок терапії широкого спектра захворювань. Особливий інтерес викликає сучасне уявлення про діагностичне значення miR при захворюваннях біліарного тракту в дітей та можливості медикаментозного управління активністю процесу їх генерації.

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Роль мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи. *Здоров'я ребенка*. 2017. № 7(12). С. 155-161. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191.
2. Федянин М.Ю., Игнатова Е.О., Тюляндин С.А. Роль микро-РНК при солидных опухолях. *Злокачественные опухоли*. 2015. С. 3-14.
3. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004, Sep 16. 431(7006). 350-355. doi: 10.1038/nature02871.
4. Backes C., Meder B., Hart M. et al. Prioritizing and selecting likely novel miRNAs from NGS data. *Nucleic Acids Res*. 2016. 44(6). e53. doi: 10.1093/nar/gkv1335.
5. Bartel D.P. Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 2018. 173. 20-51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.006>.
6. Bertoli G., Cava C., Castiglioni I. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. *Theranostics*. 2015, Jul 13. 5(10). 1122-1143. doi: 10.7150/thno.11543.

7. Budak H., Bulut R., Kantar M., Alptekin B. MicroRNA nomenclature and the need for a revised naming prescription. *Brief. Funct. Genomics*. 2016 Jan. 15(1). 65-71. doi: 10.1093/bfpg/elf026.
8. Cammaerts S., Strazisar M., De Rijk P., Del J. Favero Genetic variants in microRNA genes: impact on microRNA expression, function, and disease. *Front. Genet*. 2015, May 21. 6. 186. doi: 10.3389/fgene.2015.00186.
9. Cao B., Zhou X., Ma J. et al. Role of MiRNAs in Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci*. 2017 Jun. 62(6). 1426-1438. doi: 10.1007/s10620-017-4567-1.
10. Cao Y., Fanning S., Proos S. et al. A Review on the Applications of Next Generation Sequencing Technologies as Applied to Food-Related Microbiome Studies. *Front. Microbiol*. 2017, Sep 21. 8. 1829. doi: 10.3389/fmicb.2017.
11. Cech T.R., Steitz J.A. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones. *Cell*. 2014, Mar 27. 157(1). 77-94. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.008.
12. Chen J., Hu C., Pan P. Extracellular Vesicle MicroRNA Transfer in Lung Diseases. *Front. Physiol*. 2017, Dec 12. 8. 1028. doi: 10.3389/fphys.2017.01028.
13. Crawford N.P. Deciphering the Dark Matter of Complex Genetic Inheritance. *Cell. Syst*. 2016, Mar 23. 2(3). 144-146. doi: 10.1016/j.cels.2016.03.003.
14. Delias N. Discovery and characterization of the first non-coding RNA that regulates gene expression, micF RNA: A historical perspective. *World J. Biol. Chem*. 2015, Nov 26. 6(4). 272-280. doi: 10.4331/wjbc.v6.i4.272.

15. Dweep H., Gretz N. miRWalk2.0: a comprehensive atlas of microRNA-target interactions. *Nat. Methods*. 2015 Aug. 12(8). 697. doi: 10.1038/nmeth.3485.
16. ENCODE Project Consortium An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 2012, Sep 6. 489(7414). 57-74. doi: 10.1038/nature11247.
17. Filipowicz W., Bhattacharyya S.N., Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat. Rev. Genet.* 2008 Feb. 9(2). 102-114. doi: 10.1038/nrg2290.
18. Finch M.L., Marquardt J.U., Yeoh G.C., Callus B.A. Regulation of microRNAs and their role in liver development, regeneration and disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2014 Sep. 54. 288-303. doi: 10.1016/j.biocel.2014.04.002.
19. Iacomino G., Siani A. Role of microRNAs in obesity and obesity-related diseases. *Genes. Nutr.* 2017, Sep 25. 12. 23. doi: 10.1186/s12263-017-0577-z.
20. Ichii O., Horino T. MicroRNAs associated with the development of kidney diseases in humans and animals. *J. Toxicol. Pathol.* 2018 Jan. 31(1). 23-34. doi: 10.1293/tox.2017-0051.
21. Jeona T.-H., Osborn T.F. miRNA and cholesterol homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016 Dec. 1861(12 Pt B). 2041-2046. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.01.005.
22. Lee R., Feinbaum R., Ambros V. A short history of a short RNA. *Cell*. 2004, Jan 23. 116(2 Suppl). P. 89-92, 1 p following S96. PMID: 15055592.
23. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993, Dec 3. 75(5). 843-854. PMID: 8252621.
24. Letelier P., Riquelme I., Hernández A.H. Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Biliary Tract Cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, May 23. 17(5). pii: E791. doi: 10.3390/ijms17050791.
25. Liu K., Tong H., Li T., Wang X., Chen Y. Research progress in molecular biology related quantitative methods of MicroRNA. *Am. J. Transl. Res.* 2020, Jul 15. 12(7). 3198-3211. PMID: 32774694; PMCID: PMC7407681.
26. Londin E., Loher P., Telonis A.G. et al. Analysis of 13 cell types reveals evidence for the expression of numerous novel primate- and tissue-specific microRNAs. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015, Mar 10. 112(10). 1106-1115. doi: 10.1073/pnas.1420955112.
27. Marian A.J., van Rooij E., Roberts R. Genetics and genomics of single-gene cardiovascular diseases: common hereditary cardiomyopathies as prototypes of single-gene disorders. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. 68(25). 2831-2849. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.968.
28. McCall M.N., Kim M.S., Adil M. et al. Toward the human cellular microRNAome. *Genome Res.* 2017. 27(10). 1769-1781. doi: 10.1101/gr.222067.117.
29. McGeary S.E., Lin K.S., Shi Ch.Y. The biochemical basis of microRNA targeting efficacy. *Science*. 2019. 366(6472). aav1741. doi: 10.1126/science.aav1741.
30. Mellis D., Caporali A. MicroRNA-based therapeutics in cardiovascular disease: screening and delivery to the target. *Biochem. Soc. Trans.* 2018, Feb 19. 46(1). 11-21. doi: 10.1042/BST20170037.
31. Meyts I., Bosch B., Bolze A. et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Oct. 138(4). 957-969. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.003.
32. Minatel B.C., Martinez V.D., Ng K.W. et al. Large-scale discovery of previously undetected microRNAs specific to human liver. *Hum. Genomics*. 2018, Mar 27. 12(1). 16. doi: 10.1186/s40246-018-0148-4.
33. Mingardi J., Musazzi L., De Petro G., Barbon A. miRNA Editing: New Insights into the Fast Control of Gene Expression in Health and Disease. *Mol. Neurobiol.* 2018, Feb 19. doi: 10.1007/s12035-018-0951-x.
34. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2008, Jul 29. 105(30). 10513-10518. doi: 10.1073/pnas.0804549105.
35. Panzeri I., Rossetti G., Abrignani S., Pagani M. Long Intergenic Non-Coding RNAs: Novel Drivers of Human Lymphocyte Differentiation. *Front. Immunol.* 2015, Apr 15. 6. 175. doi: 10.3389/fimmu.2015.00175.
36. Papanagnou P., Stivarou T., Tsironi M. The Role of miRNAs in Common Inflammatory Arthropathies: Osteoarthritis and Gouty Arthritis. *Biomolecules*. 2016, Nov 11. 6(4). pii: E44. doi: 10.3390/biom6040044.
37. Picard C., Fischer A. Contribution of high-throughput DNA sequencing to the study of primary immunodeficiencies. *Eur. J. Immunol.* 2014 Oct. 44(10). 2854-2861. doi: 10.1002/eji.201444669.
38. Piriyapongsa J., Bootchai C., Ngamphiw C., Tongsima S. microPIR2: a comprehensive database for human-mouse comparative study of microRNA-promoter interactions. *J. Piriyapongsa. Database (Oxford)*. 2014, Nov 25. 2014. bau115. doi: 10.1093/database/bau115.
39. Ramassone A., Pagotto S., Veronese A., Visone R. Epigenetics and MicroRNAs in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, Feb 3. 19(2). pii: E459. doi: 10.3390/ijms19020459.
40. Seleman M., Hoyos-Bachiloglu R., Geha R.S., Chou J. Uses of Next-Generation Sequencing Technologies for the Diagnosis of Primary Immunodeficiencies. *Front. Immunol.* 2017, Jul 24. 8. 847. doi: 10.3389/fimmu.2017.00847.
41. Siggins L., Ekwall K. Epigenetics, chromatin and genome organization: recent advances from the ENCODE project. *J. Intern. Med.* 2014 Sep. 276(3). 201-214. doi: 10.1111/joim.12231.
42. Signal B., Gloss B.S., Dinger M.E. Computational Approaches for Functional Prediction and Characterisation of Long Noncoding RNAs. *Trends Genet.* 2016 Oct. 32(10). 620-637. doi: 10.1016/j.tig.2016.08.004.
43. Takata A., Otsuka M., Yoshikawa T. et al. MicroRNAs and liver function. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2013 Jun. 59(2). 187-203. PMID: 23831909.
44. Turchinovich A., Weiz L., Langheinz A., Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic. Acids Res.* 2011, Sep 1. 39(16). 7223-7233. doi: 10.1093/nar/gkr254.
45. Valinezhad Orang A., Safaralizadeh R., Kazemzadeh-Bavili M. Mechanisms of miRNA-Mediated Gene Regulation from Common Down-regulation to mRNA-Specific Upregulation. *Int. J. Genomics*. 2014. 2014. 970607. doi: 10.1155/2014/970607.
46. Wang X., He Y., Mackowiak B., Gao B. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut*. 2020, Oct 30: gutjnl-2020-322526. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322526. Epub. ahead of print. PMID: 33127832.
47. Wang Y., Xu D., Wang B., Hou X. Could MicroRNAs be Regulators of Gout Pathogenesis? *Cell. Physiol. Biochem*. 2015. 36(6). 2085-2092. doi: 10.1159/000430176.
48. Wasik U., Kempinska-Podhorodecka A., Bogdanos D.P. et al. Enhanced expression of miR-21 and miR-150 is a feature of anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Mol. Med*. 2020. 26(8). <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0130-1>.
49. Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S. et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin. Chem*. 2010 Nov. 56(11). 1733-1741. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405.

50. Willeit P., Skroblin P., Kiechl S. et al. Liver microRNAs: potential mediators and biomarkers for metabolic and cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 2016, Nov 14. 37(43). 3260-3266. doi: 10.1093/eurheartj/ehw146.

51. Yin X., Chai Z., Sun X., Chen J. et al. Overexpression of microRNA-96 is associated with poor prognosis and promotes proliferation, migration and invasion in cholangiocarcinoma cells via MTSS1. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2020. 4(19). 2757-2765. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8502>.

52. Zhang T., Yang Z., Kusumanchi P., Han S., Liangpunsakul S. Critical Role of microRNA-21 in the Pathogenesis of Liver Diseases. *Front. Med.* 2020. 7. 7. doi: 10.3389/fmed.2020.00007.

Отримано/Received 06.12.2020

Рецензовано/Revised 20.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.12.2020 ■

Information about authors

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

V.L. Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>.

A.E. Abaturov, V.L. Babych

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

The world of microRNAs of the hepatobiliary system

Abstract. The scientific review presents the significance of the world of microRNAs of the hepatobiliary system. For writing the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka databases. It is emphasized that microRNAs in cells play an important role in regulating the activity of gene expression and control numerous physiological processes, such as metabolism, proliferation, differentiation, apoptosis of cells. The association of some diseases with changes in the content of microRNAs in the peripheral bloodstream is shown. The article presents a brief description of the group of non-coding RNAs. The characteristic of the basic microRNA databases with display of electronic addresses is given. Both traditional methods based on amplification technology and new detection methods (next-generation sequencing, electrochemical detection based on enzyme signal amplification, identification by ligation and application of gold nanoparticles) are used to

determine microRNAs. The authors compare different methods of microRNA detection. It is noted that overexpression or inhibition of the generation of specific microRNAs is accompanied by impaired liver function and the development of diseases of the hepatobiliary system. Changes in some microRNAs in serum or liver tissue have been shown to be highly diagnostic markers of some liver diseases. Thus, the identification of changes in the level of representativeness of certain microRNAs may have valuable diagnostic information to the practitioner, and the impact on the processes of formation and maturation of microRNAs by drugs is a new direction in the treatment of a wide range of diseases. The modern idea of the diagnostic value of microRNAs in diseases of the biliary tract in children and the possibilities of drug management of the activity of the process of their generation are of particular interest.

Keywords: genome; microRNA; detection methods; hepatobiliary system; review

Абатуров А.Е., Бабич В.Л.

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

Мир микроРНК гепатобилиарной системы

Резюме. В научном обзоре представлен мир микроРНК гепатобилиарной системы. Для написания статьи осуществлялся поиск информации с использованием баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Было подчеркнуто, что микроРНК в клетках играют важную роль в регуляции активности экспрессии генов и контролируют многочисленные физиологические процессы, такие как обмен веществ, пролиферация, дифференцировка, апоптоз клеток. Отражена ассоциация некоторых заболеваний с изменением содержания микроРНК в периферическом русле крови. В статье представлена краткая характеристика группы некодирующих РНК. Дана характеристика основных баз данных микроРНК с отображением электронных адресов. Для определения микроРНК используют как традиционные методы, основанные на технологии амплификации, так и новые методы детекции (секвенирование нового поколения, электрохимическое детектирование на основе усиления ферментативного сигнала, идентификация с помощью лигирования и применения золотых наночастиц). Авторы про-

водят сравнения различных методов детекции микроРНК. Отмечено, что надэкспрессия или ингибирование генерации специфических микроРНК сопровождаются нарушениями важнейших функций печени и развитием заболеваний пищеварительной системы. Продемонстрировано, что изменения некоторых микроРНК в сыворотке крови или ткани печени являются высокодиагностическими маркерами некоторых заболеваний печени. Таким образом, идентификация изменения уровня представительности определенных микроРНК может дать ценную диагностическую информацию практикующему врачу, а влияние на процессы образования и мутации микроРНК при помощи лекарственных средств представляет собой новое направление терапии широкого спектра заболеваний. Особый интерес вызывает современное представление о диагностическом значении микроРНК при заболеваниях билиарного тракта у детей и возможностях медикаментозного управления активностью процесса их генерации.

Ключевые слова: геном; микроРНК; методы детекции; гепатобилиарная система; обзор

Бактериальные поверхностно-активные вещества как агенты с антибиопленочной активностью

Резюме. Биосурфактанты представляют собой гетерогенную группу биологических поверхностно-активных амфифильных соединений. Производителями биосурфактантов являются различные микроорганизмы: бактерии и грибы. Класс биосурфактантов состоит из двух групп: низкомолекулярных и высокомолекулярных соединений. Представителями низкомолекулярных соединений являются липопептиды, гликолипиды, жирные кислоты, фосфолипиды, которые снижают поверхностное и межфазное натяжение, а высокомолекулярных соединений — полимерные и дисперсные биосурфактанты, которые представляют собой эмульсионные стабилизаторы. Наиболее изученными биосурфактантами, обладающими потенциалом лекарственных средств, являются липопептиды и гликолипиды. Подгруппу липопептидов представляют полимиксины, псевдофактины, путисолвины, сурфактины, фенгизин и другие; а гликолипидов — рамнолипиды, трегалозные, софорозные, целлобиозные, маннозилеритритольные липиды и другие. Биосурфактанты играют ключевую роль в жизнедеятельности биопленок: они регулируют адгезию бактерий и матрикса биопленки, поддерживают функционирование каналов матрикса, обеспечивая потребности бактерий в питательных веществах. Также показано, что биосурфактанты участвуют в формировании и диспергировании сформированных биопленок. Данные вещества, реагируя с компонентами матрикса, индуцируют деградацию биопленки. Биосурфактанты, обладая антимикробными, противогрибковыми и противовирусными свойствами и сочетанием антибактериального и антибиопленочного действия, открывают новые перспективы в терапии рецидивирующих, хронических инфекционных заболеваний. Полагают, что поверхностно-активные соединения — как представители липопептидов, так и гликолипидов — могут быть молекулярной основой для разработки лекарственных средств, которые будут способствовать повышению эффективности антибактериальной терапии проблемных инфекций, особенно тех, которые вызваны антибиотикорезистентными штаммами.

Ключевые слова: бактериальные биопленки; диспергирование; биосурфактанты

Введение

Биосурфактанты, или биосурфактанты, представляют собой гетерогенную группу биологических поверхностно-активных амфифильных соединений с гидрофильными (аминокислотными или пептидными; ди- или полисахаридными; анионными или катионными) и гидрофобными (насыщенными или ненасыщенными жирными кислотами) фрагментами, которые обладают способностью накапливаться на границе раздела между жидкими фазами и уменьшать поверхностное и межфазное натяжение. Аполярный фрагмент молекулы

биосурфактантов часто представляет собой углеводородную цепь, тогда как полярный фрагмент может быть ионным (катионным или анионным), неионным или амфотерным [46]. Биосурфактанты преимущественно являются продуктами различных микроорганизмов: рамнолипиды продуцируются бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, сурфактин — *Bacillus subtilis*, софоролипиды — дрожжами рода *Candida*, эмульсан — *Acinetobacter calcoaceticus* [22, 39]. Биосурфактанты организованы в две группы — низкомолекулярных (low molecular weight — LMW) и высокомолекулярных (high molecular

weight — HMW) соединений. Представители LMW-группы (липopeптиды, гликолипиды, жирные кислоты, фосфолипиды, полимерные биосурфактанты) эффективно снижают поверхностное и межфазное натяжение, в то время как представители HMW-группы — полимерные и дисперсные биосурфактанты — в большей степени являются эмульсионными стабилизаторами [6, 15, 18]. Биологические поверхностно-активные молекулы играют существенную роль в жизнедеятельности биопленки, поддерживая активность ее каналов, обеспечивая бактериальную потребность в питательных веществах. В настоящее время установлена способность биосурфактантов разрушать сформированные биопленки и предотвращать развитие новых [3].

Биосурфактанты обладают антиадгезионными, антимикробными и разрушающими биопленку свойствами [4]. Бактериальные поверхностно-активные вещества, непосредственно взаимодействуя с компонентами матрикса, изменяют физические свойства поверхности биопленки и индуцируют ее деградацию. Представляет интерес тот факт, что биосурфактанты и полиамины играют дуальную роль: в зависимости от условий они способствуют как формированию, так и разрушению биопленок [38]. Биосурфактанты также обладают противоопухолевой активностью [14, 17].

Микроорганизмы, продуцирующие биосурфактанты

Известно, что грибы, бактерии и дрожжи, принадлежащие к разным видам и штаммам, продуцируют биосурфактанты с разнообразными молекулярными структурами. Среди микроорганизмов наиболее ак-

тивными продуцентами биосурфактантов считают бактерии рода *Pseudomonas*, *Bacillus* и *Acinetobacter* (табл. 1).

Липопептиды

Липопептиды являются одной из крупнейших групп биосурфактантов, которые могут эффективно диспергировать микробные биопленки. Данная группа включает в себя итурин (iturin), лихенизин (lichenysin), полимиксины (polymixins), псевдофактины (pseudofactins), путисолвины (putisolvins), серрветин (serrwetin), сурфактин (surfactin), фенгицин (fengycin), фузарицидин (fusaricidin) [8, 39, 41, 55]. Кроме того, в научной литературе детально охарактеризованы вискозин, тенсин, артрофактин и сириномицин, в основном производимые изолятами *Pseudomonas* [21, 22].

Молекула липопептидов состоит из гидрофильного пептида, прикрепленного к гидрофобному липиду или жирной кислоте. Липопептиды могут быть алифатическими, разветвленными или циклическими. Большинство известных липопептидов, которые ингибируют/диспергируют биопленки, сформированы бактериями рода *Bacillus* или *Paenibacillus* [5, 43].

Механизмы действия некоторых липопептидов представлены в табл. 2.

Псевдофактин

Псевдофактин представляет собой циклический липопептид, продуцируемый бактериями *Pseudomonas fluorescens* BD5, обнаруженными на архипелаге Шпицберген [25]. Молекула псевдофактина состоит из пальмитиновой кислоты, присоединенной к

Таблица 1. Биосурфактанты и продуцирующие их микроорганизмы [47]

Липопептиды	Гликолипиды	Полимерные сурфактанты	Жирные кислоты	Поверхностно-активные вещества в виде частиц	Фосфолипиды
<i>Acinetobacter</i> sp. <i>Bacillus licheniformis</i> <i>Bacillus pumilus</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Candida lipolytica</i> <i>Gluconobacter cerinus</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Streptomyces sioyaensis</i> <i>Thiobacillus thiooxidans</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Alcanivorax borkumensis</i> <i>Arthrobacter paraffineus</i> <i>Arthrobacter</i> sp. <i>Candida antarctica</i> <i>Candida apicola</i> <i>Candida batistae</i> <i>Candida bogoriensis</i> <i>Candida bombicola</i> <i>Candida ishiwadae</i> <i>Candida lipolytica</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Nocardia</i> sp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Rhodococcus erythropolis</i> <i>Rhodotorula glutinus</i> <i>Rhodotorula graminus</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Tsukamurella</i> sp. <i>Ustilago maydis</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Bacillus stearothermophilus</i> <i>Candida lipolytica</i> <i>Candida utilis</i> <i>Halomonas eurihalina</i> <i>Mycobacterium thermoautotrophium</i> <i>Sphingomonas paucimobilis</i>	<i>Arthrobacter paraffineus</i> <i>Capnocytophaga</i> sp. <i>Corynebacterium insidibasseosum</i> <i>Corynebacterium lepus</i> <i>Nocardia erythropolis</i> <i>Penicillium spiculisporum</i> <i>Talaromyces trachyspermus</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Cyanobacteria</i> <i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Acinetobacter</i> sp. <i>Aspergillus</i> <i>Corynebacterium lepus</i>

концевой аминокетупе пептидной цепи, образованной восьмью аминокислотными остатками. С-концевая карбоновая группа последней аминокислоты образует лактон с гидроксилом третьим аминокислотным треонинным остатком (рис. 1).

Идентифицировано два аналога псевдофактина: псевдофактин-1 (C16-Gly-Ser-Thr-Leu-Leu-Ser-Leu-Val) и псевдофактин-2 (C16-Gly-Ser-Thr-Leu-Leu-Ser-Leu-Leu), данные аналоги отличаются аминокислотным остатком в восьмой позиции. Псевдофактин проявляет антимикробную, антиадгезивную и антибиопленочную активность против некоторых патогенных бактерий и дрожжей, таких как *Candida albicans* [7, 24].

Псевдофактин II подавляет на 36–90 % адгезию пяти видов бактерий: *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus hirae* и *Proteus mirabilis* на стеклянных, полистирольных и силиконовых поверхностях [24].

Полимиксины

Полимиксины представляют собой класс нерибосомально синтезированных катионных циклических липопептидов, которые состоят из циклического гептапептида, имеющего трипептидную боковую цепь,

ацилированного на N-конце хвостом жирной кислоты (рис. 2). Присущая колистину токсичность может быть объяснена гидрофобными свойствами N-концевого жирного ацильного сегмента, который также в значительной степени объясняет его антимикробную активность. Химическая структура полимиксинов сходна с таковой катионных антимикробных пептидов (кателицидина, дефензинов и грамицидинов), которые представляют собой первую линию защиты от патогенов [40].

Полимиксин В является продуктом спорообразующих почвенных бактерий *Paenibacillus polymyxa*. Существует несколько коммерчески доступных составов полимиксинов, включая колистин (полимиксин Е), неоспорин и полимиксин В [20, 40]. Полимиксины характеризуются узким антибактериальным спектром действия, в основном направленным против грамотрицательных бактерий: *Enterobacteriaceae*, включая *Escherichia coli*, виды *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Salmonella* и *Shigella*. Также полимиксины обладают антибактериальной активностью против неферментирующих грамотрицательных бактерий, включая *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Резистентными к действию полимиксинов являются микроорга-

Таблица 2. Основные механизмы действия отдельных липопептидов [2]

Липопептиды	Точки приложения	Молекулярные механизмы
Итурин	Липидная композиция Состояние липидной фазы Жирные кислоты Ионы Mg ²⁺ Холестерин/эргостерин	Дозозависимая мицелляция Эффекты, разрушающие мембраны Мембранная порация Формирование итурин/липидных агрегатов Везикуляция мембраны Удаление катионов и разрушение клеточной стенки
Лихенизин	Липидная композиция	Обезвоживание границы раздела между фазами липид/вода Мембранное сгущение и индукция порации
Полимиксины	Липид А Ионы Mg ²⁺ Мембранный потенциал	Истончение и гидратация мембраны Мембранная порация и утечка ионов K ⁺ Дозозависимая деполяризация мембраны Модификация липидного состава Изменение поверхностного заряда мембраны Напряжение упаковки липидов
Сурфактины	Липидная композиция	Состояние липидной фазы Жирные кислоты Мембранный дипольный потенциал Отрицательно заряженные липиды
Холестерин	Детергентоподобная солюбилизация мембраны	Обезвоживание липидных карбонильных групп Влияние электрического заряда на липидные головные группы Индукция разупорядочивания и фазы рифления Индукция положительной кривизны и порации Упаковка липидов
Фенгицин	Липидная композиция рН Холестерин/эргостерин Состояние липидной фазы Отрицательно заряженные липиды	Дозозависимая мембранная флюидизация Мицелляция Агрегация и разупорядочивание липидов Утолщение или утончение мембраны Индукция положительной кривизны Обезвоживание липидных головных групп Мембранная жесткость
Фузарицидин	Ионы Fe ³⁺ Мембранная текучесть	Повреждение мембраны у бактерий <i>Bacillus subtilis</i> Генерация свободных гидроксильных радикалов (•OH)

низмы *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Neisseria* spp., *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Chromobacterium* spp., *Edwardsiella* spp., *Brucella*, *Legionella*, *Campy*, грамположительные и анаэробные бактерии [13, 33]. Полимиксины специфически взаимодействуют с липополисахаридами (LPS) внешней мембраны грамотрицательных бактерий, в частности с фосфатными группами липида A, что приводит к вытеснению двухвалентных катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} из отрицательно заряженных фосфатных групп липида A, а следовательно, к дестабилизации LPS и разрушению клеточной стенки бактерии [40].

Все полимиксиновые препараты оказывают антибиопленочное действие на биопленки, вызванные чувствительными бактериями *Pseudomonas aeruginosa* [49], полимиксин В подавляет рост биопленки *Stenotrophomonas maltophilia* [33].

Marina Berditsch и соавт. [5] продемонстрировали наличие синергетического взаимодействия полимиксина В и грамицидина по отношению к 17 мультирезистентным штаммам бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и биопленкам штамма *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Также Muhammad Salman и соавт. [45] показали усиление действия полимиксина В на биопленку, сформированную бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, наночастицами серебра.

Представляет интерес тот факт, что анаэробные условия способствуют колистин-опосредованной гибели биопленки, сформированной бактериями *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 [28]. Необходимо отметить, что полимиксин Е (колистин), как препарат с выраженной антибиопленочной активностью, рекомендуется в качестве ранней антибактериальной терапии при развитии хронической инфекции, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, у больных муковисцидозом [16, 28, 31].

Mareike Klinger-Strobe и соавт. [27] показали, что колистин способствует уменьшению объема матрикса биопленок, образованных как бактериями *Escherichia coli*, так и метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA). Полученные результаты свидетельствуют о том, что колистин дестабилизирует структуру матрикса биопленок даже у микроорганизмов, облада-

ющих резистентностью к действию колистина, в частности таких, как MRSA, что приводит к высвобождению планктонных кокковых клеток, чувствительных к антибактериальному влиянию.

Путисолвины

Путисолвины (putisolvin) являются липопептидными биосурфактантами, продуцируемыми бактериями

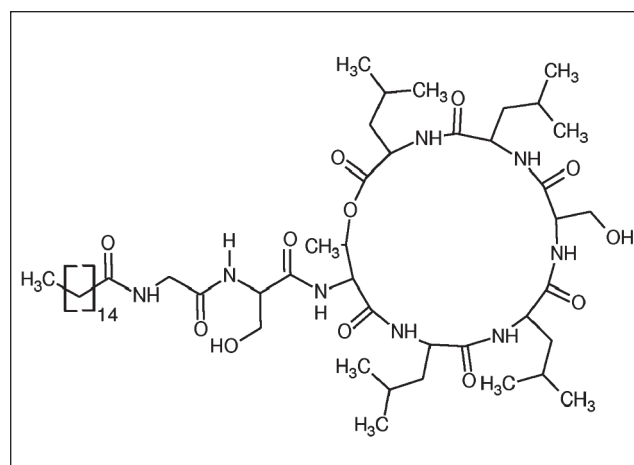


Рисунок 1. Химическая структура псевдофактина [29]

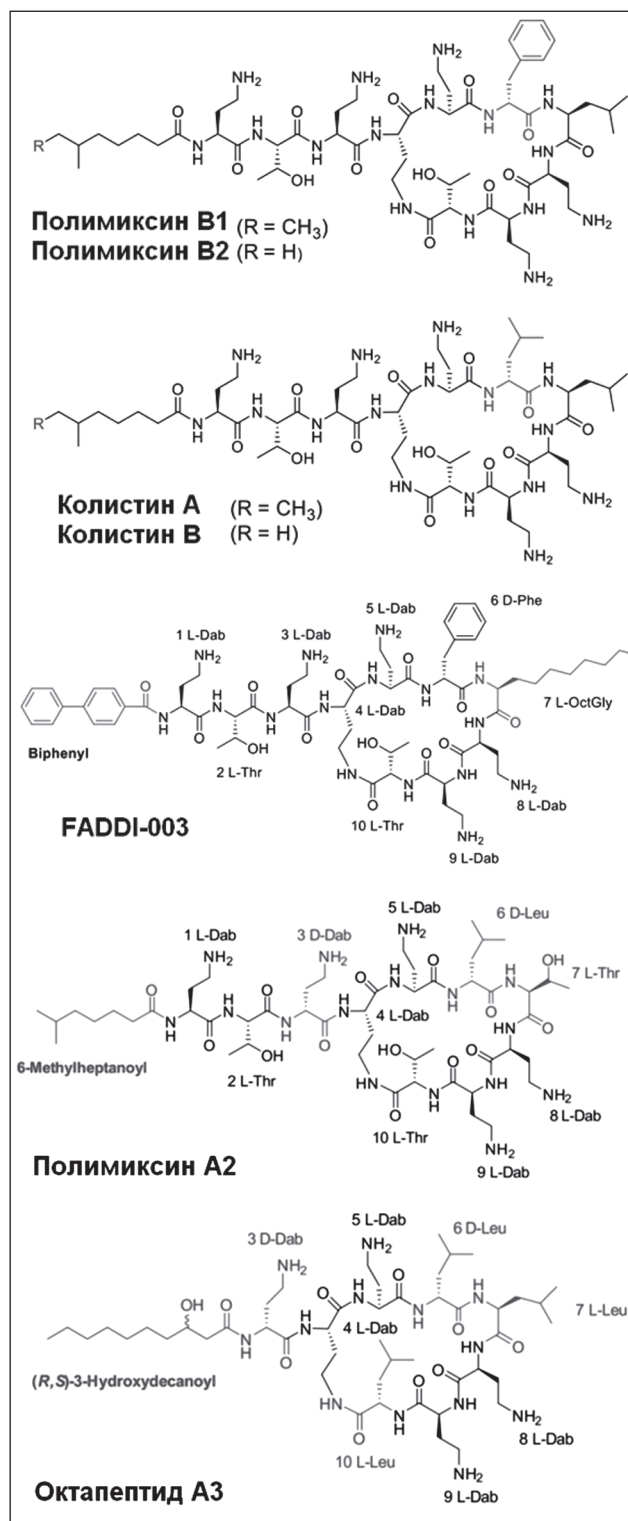


Рисунок 2. Химическая структура полимиксиновых соединений [48]

Pseudomonas putida, такими штаммами, как *Pseudomonas putida* PCL1445 и 267. Сообщалось, что путисолвины повышают подвижность бактерий, предотвращают образование биопленки и могут вызывать разрушение существующих биопленок. Структура путисолвина I представляет собой аминокислотную последовательность C6-Leu-Glu-Leu-Ile-Gln-Ser-Val-Ile-c (Ser-Leu-Val-Ser), а путисолвин II отличается заменой валинового на лейциновый или изолейциновый аминокислотный остаток в положении 11 (рис. 3) [54].

Сурфактины

Сурфактины являются наиболее мощными поверхностно-активными циклическими липопептидами,

которые продуцируются штаммами *Bacillus subtilis*. Молекула сурфактина состоит из циклического пептидного гептамера, связанного с цепью бета-гидроксигирных кислот, имеющих 13–15 атомов углерода (рис. 4) [37, 56].

Фенгициноподобные липопептиды

Фенгидин, циклический липодекапептид, продуцируемый штаммом *Bacillus subtilis*, содержащий β-гидроксигирную кислоту с длиной боковой цепи в 16–19 атомов углерода, обладает выраженной противогрибковой активностью [49]. Фенгициноподобные липопептиды продуцируются штаммами *Bacillus thuringiensis* и *Bacillus amyloliquefaciens* (рис. 5) [19, 44].

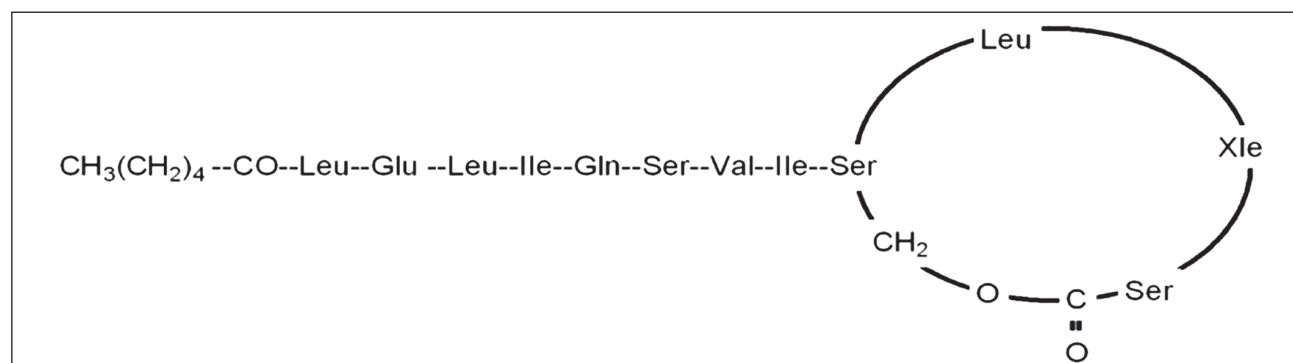


Рисунок 3. Химическая структура путисолвина [3]

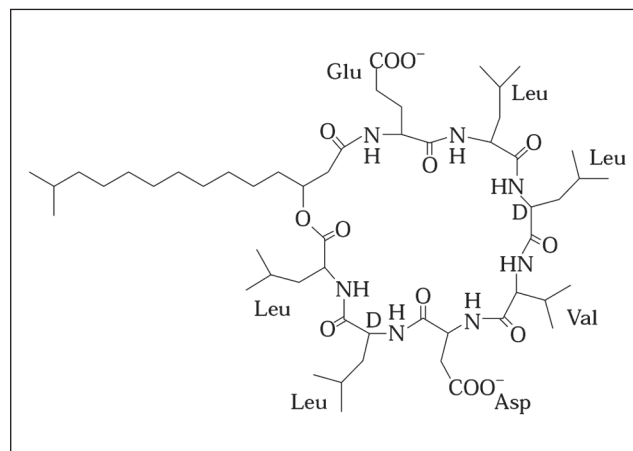


Рисунок 4. Химическая структура сурфактина [50]

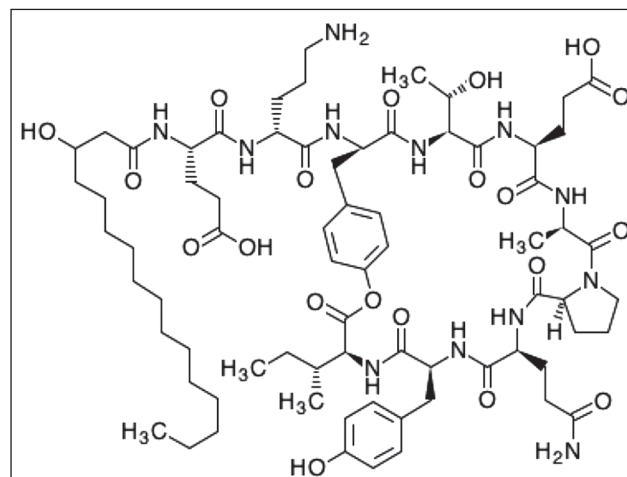
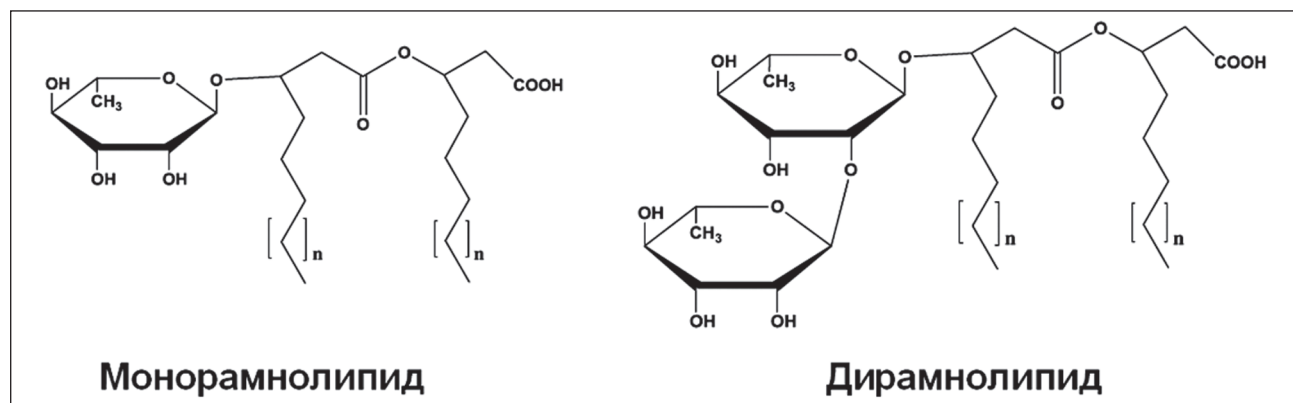


Рисунок 5. Химическая структура фенгидина [35]



Моноамнолипид

Диамнолипид

Рисунок 6. Химическая структура моно- и диамнолипидов [53]

Таблица 3. Основные субклассы гликолипидов, их продуценты и биологическая активность [22]

Субкласс	Продуценты	Биологическая активность
1	2	3
Глюколипиды	<i>Rhodococcus erythropolis</i> 3C-9	Солюбилизация углеводов
Диглицериды		
Галактозил-диглицерид	<i>Actinomyces viscosus</i>	
Дигалактозилный диглицерид	<i>Arthrobacter globiformis</i>	
Диглюкозилные диглицериды	<i>Streptococcus faecalis</i>	
Диманнозилные диглицериды	<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	
Маннозилные диглицериды	<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	
Моноглюкозилные диглицериды	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Rhizobium trifolii</i>	
Триглюкозилные диглицериды	<i>Halobacterium cutirubrum</i>	
Ксилолипиды	<i>Lactococcus lactis</i> <i>Pichia caribbica</i>	Поверхностно-активные соединения Антибактериальная активность
Липоарабиноманнан	<i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium smegmatis</i> <i>Mycobacterium kansasii</i>	Про- и противовоспалительная активность
Липоманнан	<i>Mycobacterium smegmatis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Иммуномодуляция
Маннозил-маннитола	<i>Pseudozyma parantarctica</i> JCM 11752	Поверхностно-активные соединения
Маннозилрибитольные и маннозиларабитольные липиды	<i>Pseudozyma parantarctica</i> JCM 11752	Поверхностно-активные соединения
Маннозилэритритольные липиды	<i>Candida antarctica</i> <i>Pseudozyma aphidis</i> <i>Pseudozyma churashimaensis</i> <i>Pseudozyma tsukubaensis</i> <i>Ustilago maydis</i> <i>Ustilago scitaminea</i> NBRC 32730	Поверхностно-активные соединения Солюбилизация углеводов Гемолитическая активность
Маннолипиды	<i>Corynebacterium aquaticum</i> <i>Micrococcus lysodeikticus</i>	
Маннофосфоинозитиды	<i>Corynebacterium aquaticum</i>	
Олигосахаридные липиды	<i>Tsakumurella</i> sp.	Поверхностно-активные соединения Антибактериальная ативность
Полиолы-липиды	<i>Aureobasidium</i> sp. <i>Rhodotorula glutinis</i> <i>Rhodotorula graminis</i>	Антипролиферативная активность
Рамнолипиды	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> #112 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> BN10 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> J4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> JBR 215 <i>Pseudomonas alcaligenes</i> PCL <i>Pseudomonas desmolyticum</i> NCIM-2112	Биоконтроль Солюбилизация и мобилизация углеводов Противоопухолевая активность Эмульгирующая активность
Софоролипиды	<i>Candida apicola</i> <i>Candida bogoriensis</i> <i>Candida magnoliae</i> , <i>Starmerella bombicola</i> MTCC 1910 <i>Starmerella bombicola</i> NRRL Y-17069 <i>Trichosporon asahii</i> <i>Wickerhamiella domercqiae</i> <i>Wickerhamiella domercqiae</i>	Поверхностно-активные соединения Эмульгация Противоопухолевая активность
Трегалоллипиды		
Октаацил-трегалоза	<i>Rhodococcus species</i> H13-A	Поверхностно-активное соединение

Окончание табл. 3

1	2	3
Сукциноил-трегалозные липиды	<i>Rhodococcus</i> sp. SD-74 <i>Rhodococcus</i> sp. TB-42	Поверхностно-активные соединения Противоопухолевая активность
Трегалозные димиколаты	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Иммуностимуляция
Трегалозные динокардиомиколаты	<i>Rhodococcus opacus</i> 1CP	Поверхностно-активные соединения
Трегалозные миколаты	<i>Rhodococcus erythropolis</i> <i>Arthrobacter paraffineu</i> <i>Mycobacterium phlei</i> <i>Nocardia erythropolis</i>	
Трегалозные моно-, ди- и трикориномиколаты	<i>Rhodococcus erythropolis</i> strain EK-1 <i>Rhodococcus ruber</i> IEGM 231 <i>Rhodococcus ruber</i> IEGM 231	Эмульгация Иммуностимуляция Противоопухолевая активность
Трегалозные тетраэфиры	<i>Micrococcus luteus</i> BN56 <i>Rhodococcus wratislaviensis</i> BN38	Поверхностно-активные соединения
Трегалозный липид	<i>Rhodococcus erythropolis</i> 51T7 <i>Rhodococcus</i> sp. <i>Rhodococcus</i> sp.	Ингибирование фосфолипазы A2 Гемолитическая активность Мембранная проницаемость
Целлобиозные липиды	<i>Sympodiomyces paphiopedili</i> <i>Cryptococcus humicola</i> <i>Pseudozyma fusiformata</i> <i>Pseudozyma flocculosa</i> <i>Cryptococcus humicola</i> JCM 1461 <i>Pseudozyma aphidis</i> <i>Pseudozyma hubeiensis</i>	Поверхностно-активные соединения Антибактериальная и противогрибковая активность

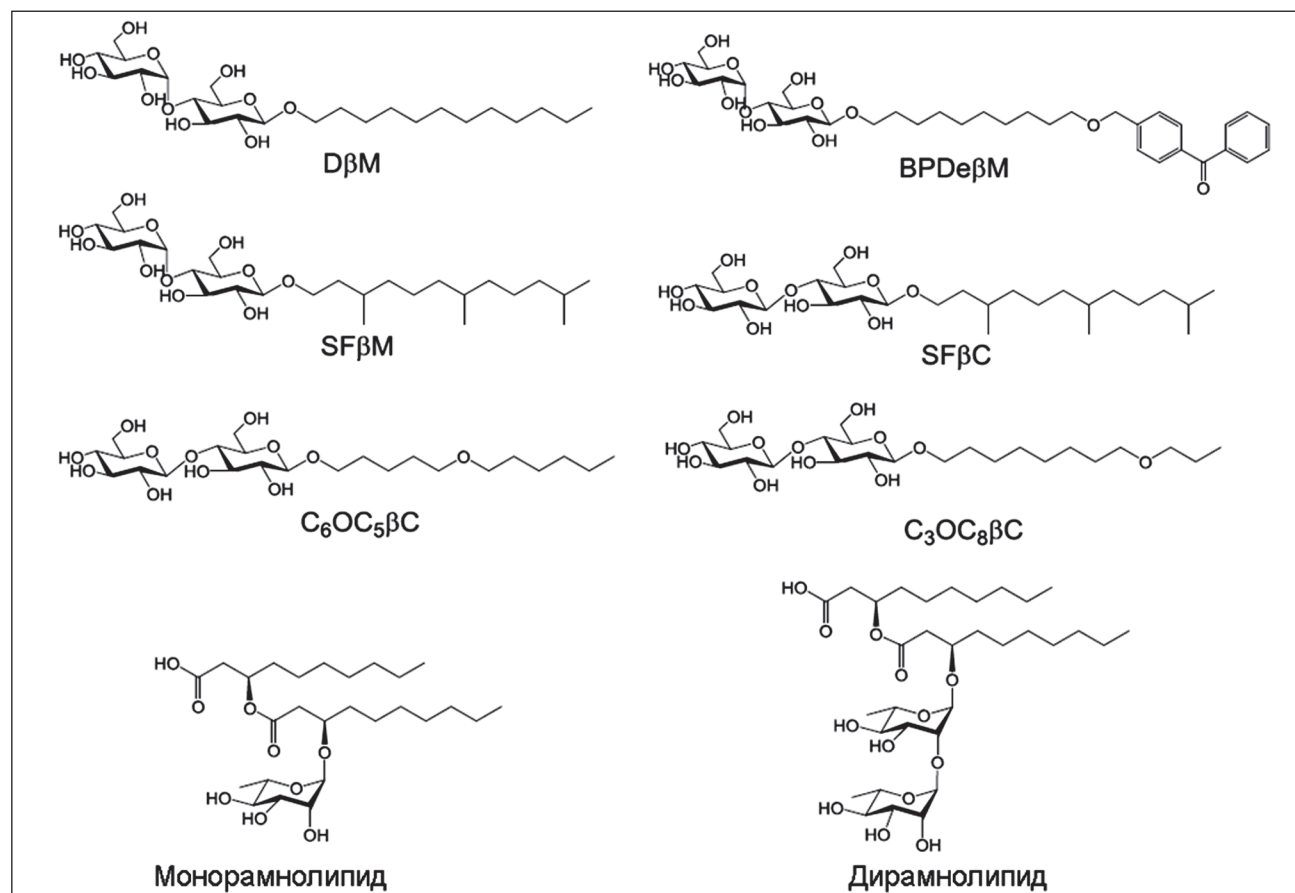


Рисунок 7. Химическая структура рамнолипидов и их аналогов с дисахаридной мальтозой (М) или целлобиозой (С) [57]

Продemonстрировано, что фенгигиноподобные пептиды вызывают практически полное (90–97 %) диспергирование биопленок, сформированных бактериями *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [42].

Таким образом, липопептиды являются перспективными кандидатами для разработки ингаляционных антибиотиков, которые, возможно, будут использовать при лечении проблемных инфекций респираторного тракта.

Гликолипиды

Гликолипиды представлены: рамнолипидами (рамнозными липидами), трегалозными, софорозными, целлобиозными, маннозилеритритольными липидами, липоманнозил-маннитами, липоманнанами и липоарабиноманнанами, дигликозильными диглицеридами, моноацилглицеринами и галактозилдиглицеридами (табл. 3). Практически все гликолипидные биосурфактанты обладают антибиопленочной активностью. Наиболее изученными гликолипидами, представляющими собой возможные антибиопленочные агенты, являются рамнолипиды и софоролипиды [21, 34].

Рамнолипиды

Рамнолипиды являются гликолипидными биосурфактантами, продуцируемыми различными видами бактерий. Молекула рамнолипидов состоит из рамнозы и β -гидроксиалкановых кислот. Первоначально рамнолипиды были обнаружены как экзопротеины бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и описаны как смесь четырех соединений: α -L-рамнопиранозил- α -L-рамнопиранозил- β -гидроксидеканоил- β -гидроксидеканоат (Rha-Rha-C(10)-C(10)), α -L-рамнопиранозил- α -L-рамнопиранозил- β -гидроксидеканоат (Rha-Rha-C(10)), и их монорамнолипидных родственных соединений Rha-C(10)-C и Rha-C(10). Рамнолипиды классифицируются на моно- и дирамнолипиды (рис. 6) [1].

Разработка более чувствительных методов привела к дальнейшему открытию широкого разнообразия рамнолипидных конгенов и гомологов (около 60), которые продуцируются в различных концентрациях различными видами *Pseudomonas* и другими бактериями. Например, было показано, что различные виды *Burkholderia* продуцируют рамнолипиды с более длинными алкильными

цепями, чем те, которые продуцируются бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Рамнолипиды способствуют поглощению гидрофобных субстратов и обладают антимикробными свойствами. Рамнолипиды выполняют различные функции, модулируя клеточно-клеточный контакт, прикрепляясь к поверхностям, поддерживая открытыми каналы в биопленке для транспорта питательных веществ, формирования микроколоний и развития трехмерной биопленочной архитектуры [6]. Секретируемые рамнолипиды по достижении определенной зрелости биопленки *Pseudomonas aeruginosa* индуцируют ее диспергирование [1, 36, 47]. Однако в то время, когда биопленка уже сформирована, повышение концентрации рамнолипидов может привести к удалению внеклеточных полимерных веществ и разрушению микроколоний биопленки. Действительно, рамнолипиды способствуют поглощению и биодеградации малорастворимых субстратов, действуют как иммуномодуляторы и факторы вирулентности и подвижности, обладают антимикробной и антибиопленочной активностью [52].

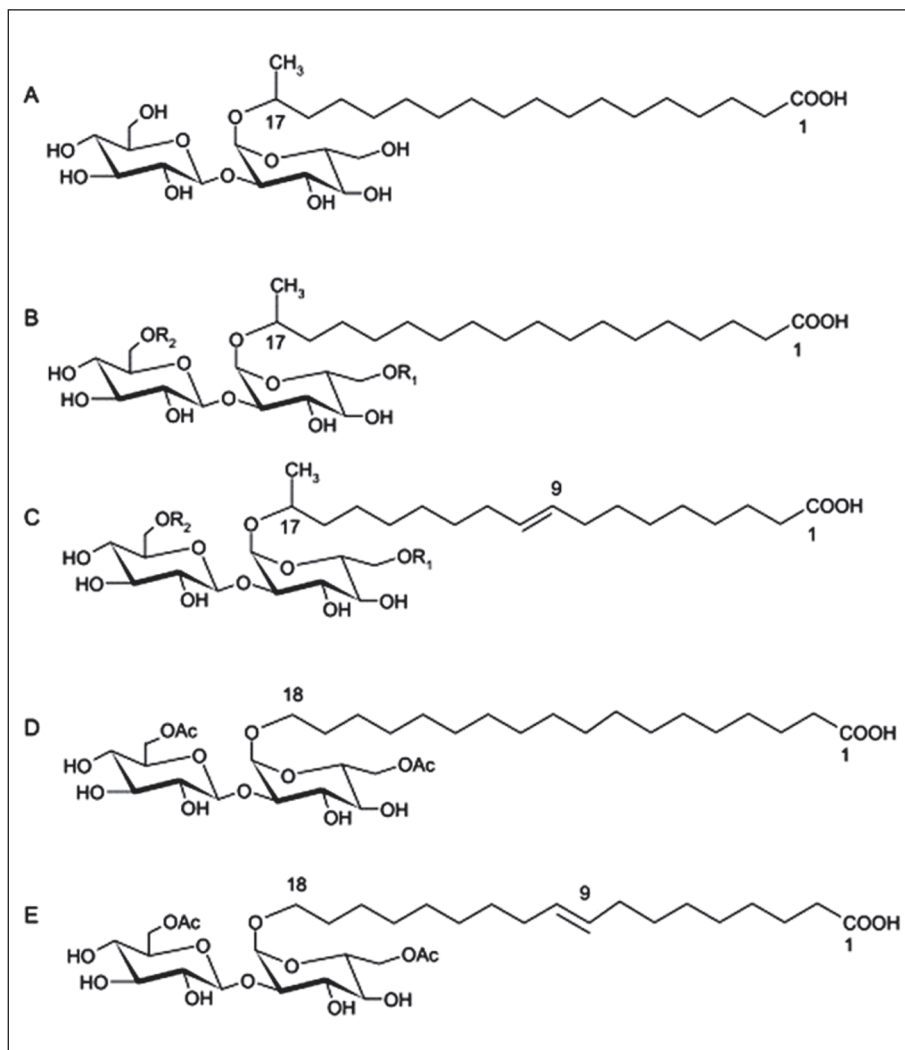


Рисунок 8. Химическая структура софоролипидов [30]

Примечания: А — деацетилированный софоролипид; В, С — основные софоролипиды *Starmerella bombicola*; D, E — основные софоролипиды *Candida batistae*.

Применение экзогенных рамнолипидов индуцирует диспергирование биопленок различных бактериальных штаммов. В 2005 году Yasuhiko Irie и соавт. [23] продемонстрировали, что рамнолипиды, секретируемые бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, способны разрушать биопленки, сформированные бактериями *Bordetella bronchiseptica*, что позволило авторам сделать предположение о возможности использования рамнолипидов в качестве антимикробных агентов. Рамнолипиды, которые продуцируются бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, более чем на 98 % диспергируют биопленки, образованные сульфатовосстанавливающими бактериями (*Desulfovibrio vulgaris*), а также *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [6, 53]. Представляет интерес то, что дирамнолипиды, которые продуцируются бактериями *Burkholderia thailandensis* или *Lysinibacillus* sp. BV152.1, проявляют более высокий уровень антибиопленочной активности, чем монорамнолипиды, которые продуцируются бактериями *Pseudomonas aeruginosa* [51].

Hewen Zheng и соавт. [57] продемонстрировали, что высокие концентрации синтетических аналогов рамнолипидов (рис. 7) способствуют подавлению роста и индукции диспергирования биопленки.

Разработан биосурфактант R89 (R89BS), который состоит из гомологов моно- (75 %) и дирамнолипидных (25 %) семейств. Данный биосурфактант ингибирует рост бактерий *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* при минимальной ингибирующей концентрации (MIC₉₉) 0,06 и 0,12 мг/мл соответственно и диспергирует их зрелые сформированные биопленки на 93 %. Результаты исследования продемонстрировали, что покрытие имплантов препаратом R89BS является эффективным способом разрушения стафилококковых биопленок [10].

Hewen Zheng и соавт. [57] считают, что новые подходы к синтезу рамнолипидов имеют существенный потенциал для разработки терапевтических антибиопленочных агентов.

Софоролипиды

Софорозные липиды представляют собой типичные гликолипидные биосурфактанты, состоящие из димера софорозного сахара (2-О-β-D-глюкопиранозил-D-глюкопираноз) и длинноцепочечной жирной кислоты (рис. 8) [34].

Софорозные липиды продуцируются дрожжами, принадлежащими к роду *Candida*. Было продемонстрировано, что софоролипиды способны разрушать биопленки грамотрицательных видов, бактерий *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 и *Escherichia coli* NCTC 10418 [12], и грамположительных бактерий, в том числе *Bacillus subtilis* BVK006 [11].

Заключение

Биосурфактанты представляют собой класс соединений, которые могут стать новейшими лекарственными средствами, предназначенными для лечения инфекционных заболеваний, протекающих с формированием биопленок. Полагаем, что будет не лишним сделать предположение, что лекарственные средства,

разработанные на основе молекул различных биосурфактантов, позволят индивидуализировать подход к организации сочетанной антимикробной терапии в случаях проблемных инфекционных заболеваний.

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

Список литературы

1. Abdel-Mawgoud A.M., Lépine F., Déziel E. Rhamnolipids: diversity of structures, microbial origins and roles. *Appl Microbiol. Biotechnol.* 2010 May. 86 (5). 1323–36. doi: 10.1007/s00253-010-2498-2.
2. Balleza D., Alessandrini A., Beltrán García M.J. Role of Lipid Composition, Physicochemical Interactions, and Membrane Mechanics in the Molecular Actions of Microbial Cyclic Lipopeptides. *J. Membr. Biol.* 2019 Jun. 252 (2–3). 131–157. doi: 10.1007/s00232-019-00067-4.
3. Banat I.M., De Rienzo M.A., Quinn G.A. Microbial biofilms: biosurfactants as antibiofilm agents. *Appl Microbiol. Biotechnol.* 2014 Dec. 98 (24). 9915–29. doi: 10.1007/s00253-014-6169-6.
4. Banat I.M., Franzetti A., Gandolfi I., Bestetti G., Martinotti M.G., Fracchia L., Smyth T.J., Marchant R. Microbial biosurfactants production, applications and future potential. *Appl Microbiol. Biotechnol.* 2010 Jun. 87 (2). 427–44. doi: 10.1007/s00253-010-2589-0.
5. Berditsch M., Jäger T., Stempel N., Schwartz T., Overhage J., Ulrich A.S. Synergistic effect of membrane-active peptides polymyxin B and gramicidin S on multidrug-resistant strains and biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015 Sep. 59 (9). 5288–96. doi: 10.1128/AAC.00682-15.
6. Bhattacharjee A., Nusca T.D., Hochbaum A.I. Rhamnolipids Mediate an Interspecies Biofilm Dispersal Signaling Pathway. *ACS Chem. Biol.* 2016 Nov. 18 (11). 3068–3076. doi: 10.1021/acschembio.6b00750.
7. Biniarz P., Coutte F., Gancel F., Łukasiewicz M. High-throughput optimization of medium components and culture conditions for the efficient production of a lipopeptide pseudofactin by *Pseudomonas fluorescens* BD5. *Microb. Cell. Fact.* 2018 Aug. 4. 17 (1). 121. doi: 10.1186/s12934-018-0968-x.
8. Bionda N., Fleeman R.M., de la Fuente-Núñez C., Rodríguez M.C., Refeuille F., Shaw L.N., Pastar I., Davis S.C., Hancock R.E.W., Cudic P. Identification of novel cyclic lipopeptides from a positional scanning combinatorial library with enhanced antibacterial and antibiofilm activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2016 Jan. 27. 108. 354–363. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.11.032.
9. Brasseur R., Braun N., El Kirat K., Deleu M., Mingeot-Lecercq M.P., Dufréne Y.F. The biologically important surfactin lipopeptide induces nanoripples in supported lipid bilayers. *Langmuir.* 2007 Sep. 11. 23 (19). 9769–72. doi: 10.1021/la7014868.
10. Ceresa C., Tessarolo F., Maniglio D., Tambone E., Carmagnola I., Fedeli E., Caola I., Nollo G., Chiono V., Allegrone G., Rinaldi M., Fracchia L. Medical-Grade Silicone Coated with Rhamnolipid R89 Is Effective against *Staphylococcus* spp. Biofilms. *Molecules.* 2019 Oct. 25. 24 (21). pii: E3843. doi: 10.3390/molecules24213843.
11. Díaz De Rienzo M.A., Banat I.M., Dolman B., Winterburn J., Martin P.J. Sophorolipid biosurfactants: Possible uses as antibacterial and antibiofilm agent. *N. Biotechnol.* 2015 Dec. 25. 32 (6). 720–6. doi: 10.1016/j.nbt.2015.02.009.
12. Díaz De Rienzo M.A., Stevenson P.S., Marchant R., Banat I.M. Effect of biosurfactants on *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* biofilms in a BioFlux channel. *Appl Microbiol. Biotechnol.* 2016 Jul. 100 (13). 5773–9. doi: 10.1007/s00253-016-7310-5.
13. Ezadi F., Ardebili A., Mirnejad R. Antimicrobial Susceptibility Testing for Polymyxins: Challenges, Issues, and Recommendations. *J. Clin. Microbiol.* 2019 Mar. 28. 57 (4). pii: e01390-18. doi: 10.1128/JCM.01390-18.
14. Fariq A., Saeed A. Production and Biomedical Applications of Probiotic Biosurfactants. *Curr. Microbiol.* 2016 Apr. 72 (4). 489–95. doi: 10.1007/s00284-015-0978-4.

15. Fenibo E.O., Ijoma G.N., Selvarajan R., Chikere C.B. Microbial Surfactants: The Next Generation Multifunctional Biomolecules for Applications in the Petroleum Industry and Its Associated Environmental Remediation. *Microorganisms*. 2019 Nov. 19. 7 (11). pii: E581. doi: 10.3390/microorganisms7110581.
16. Fernández-Barat L., Ciofu O., Kragh K.N., Pressler T., Johansen U., Motos A., Torres A., Hoiby N. Phenotypic shift in *Pseudomonas aeruginosa* populations from cystic fibrosis lungs after 2-week antipseudomonal treatment. *J. Cyst. Fibros*. 2017 Mar. 16 (2). 222-229. doi: 10.1016/j.jcf.2016.08.005.
17. Gudiña E.J., Rangarajan V., Sen R., Rodrigues L.R. Potential therapeutic applications of biosurfactants. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013 Dec. 34 (12). 667-75. doi: 10.1016/j.tips.2013.10.002.
18. Hajfarajollah H., Eslami P., Mokhtarani B., Akbari Noghabi K. Biosurfactants from probiotic bacteria: A review. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2018 Nov. 65 (6). 768-783. doi: 10.1002/bab.1686.
19. Hanif A., Zhang F., Li P., Li C., Xu Y., Zubair M., Zhang M., Jia D., Zhao X., Liang J., Majid T., Yan J., Farzand A., Wu H., Gu Q., Gao X. Fengycin Produced by *Bacillus amyloliquefaciens* FZB42 Inhibits *Fusarium graminearum* Growth and Mycotoxins Biosynthesis. *Toxins (Basel)*. 2019 May 24. 11 (5). pii: E295. doi: 10.3390/toxins11050295.
20. He J., Ledesma K.R., Lam W.Y., Figueroa D.A., Lim T.P., Chow D.S., Tam V.H. Variability of polymyxin B major components in commercial formulations. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2010 Mar. 35 (3). 308-10. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.005.
21. Inès M., Dhouha G. Glycolipid biosurfactants: Potential related biomedical and biotechnological applications. *Carbohydr. Res.* 2015 Oct. 30. 416. 59-69. doi: 10.1016/j.carres.2015.07.016.
22. Inès M., Dhouha G. Lipopeptide surfactants: Production, recovery and pore forming capacity. *Peptides*. 2015 Sep. 71. 100-12. doi: 10.1016/j.peptides.2015.07.006.
23. Irie Y., O'toole G.A., Yuk M.H. *Pseudomonas aeruginosa* rhamnolipids disperse *Bordetella bronchiseptica* biofilms. *FEMS Microbiol. Lett.* 2005 Sep. 15. 250 (2). 237-43. doi: 10.1016/j.femsle.2005.07.012.
24. Janek T., Lukaszewicz M., Krasowska A. Antiadhesive activity of the biosurfactant pseudofactin II secreted by the Arctic bacterium *Pseudomonas fluorescens* BD5. *BMC Microbiol.* 2012 Feb. 23. 12. 24. doi: 10.1186/1471-2180-12-24.
25. Janek T., Lukaszewicz M., Režanka T., Krasowska A. Isolation and characterization of two new lipopeptide biosurfactants produced by *Pseudomonas fluorescens* BD5 isolated from water from the Arctic Archipelago of Svalbard. *Bioresour. Technol.* 2010 Aug. 101 (15). 6118-23. doi: 10.1016/j.biortech.2010.02.109.
26. Jezierska S., Claus S., Van Bogaert I. Yeast glycolipid biosurfactants. *FEBS Lett.* 2018 Apr. 592 (8). 1312-1329. doi: 10.1002/1873-3468.12888.
27. Klinger-Strobel M., Stein C., Forstner C., Makarewicz O., Pletz M.W. Effects of colistin on biofilm matrices of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2017 Apr. 49 (4). 472-479. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.005.
28. Kolpen M., Appeldorff C.F., Brandt S., Mousavi N., Kragh K.N., Aydogan S., Uppal H.A., Bjarnsholt T., Ciofu O., Hoiby N., Jensen P.O. Increased bactericidal activity of colistin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in anaerobic conditions. *Pathog. Dis.* 2016 Feb. 74 (1). fiv086. doi: 10.1093/femspd/ftv086.
29. Krasowska A., Lukaszewicz M., Grzywacz D., Kamysz W. A novel method of pseudofactin synthesis <https://patents.google.com/patent/EP3000822A1/en>.
30. Kulakovskaya E., Kulakovskaya T. Structure and Occurrence of Yeast Extracellular Glycolipids. *Extracellular Glycolipids of Yeasts*. 2014.
31. Lora-Tamayo J., Murillo O., Ariza J. Clinical Use of Colistin in Biofilm-Associated Infections. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. 1145. 181-195. doi: 10.1007/978-3-030-16373-0_13.
32. Malinowski A.M., McClarty B.M., Robinson C., Spear W., Sanchez M., Sparkes T.C., Brooke J.S. Polysorbate 80 and polymyxin B inhibit *Stenotrophomonas maltophilia* biofilm. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2017 Feb. 87 (2). 154-156. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.11.008.
33. Michalopoulos A., Falagas M.E. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit. Care Clin.* 2008 Apr. 24 (2). 377-91, x. doi: 10.1016/j.ccc.2007.12.003.
34. Mnif I., Ghribi D. Glycolipid biosurfactants: main properties and potential applications in agriculture and food industry. *J. Sci. Food Agric.* 2016 Oct. 96 (13). 4310-20. doi: 10.1002/jsfa.7759.
35. Mongkolthanaruk W. Classification of *Bacillus* beneficial substances related to plants, humans and animals. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2012 Dec. 22 (12). 1597-604. doi: 10.4014/jmb.1204.04013.
36. Moradali M.F., Ghods S., Rehm B.H. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2017 Feb. 15. 7. 39. doi: 10.3389/fcimb.2017.00039.
37. Ongena M., Jourdan E., Adam A., Paquot M., Brans A., Joris B., Arpigny J.L., Thonart P. Surfactin and fengycin lipopeptides of *Bacillus subtilis* as elicitors of induced systemic resistance in plants. *Environ. Microbiol.* 2007 Apr. 9 (4). 1084-90. doi: 10.1111/j.1462-2920.2006.01202.x.
38. 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.
39. Otzen D.E. Biosurfactants and surfactants interacting with membranes and proteins: Same but different? *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2017 Apr. 1859 (4). 639-649. doi: 10.1016/j.bbamem.2016.09.024.
40. Poirel L., Jayol A., Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin. Microbiol. Rev.* 2017 Apr. 30 (2). 557-596. doi: 10.1128/CMR.00064-16.
41. Raaijmakers J.M., De Bruijn I., Nybroe O., Ongena M. Natural functions of lipopeptides from *Bacillus* and *Pseudomonas*: more than surfactants and antibiotics. *FEMS Microbiol. Rev.* 2010 Nov. 34 (6). 1037-62. doi: 10.1111/j.1574-6976.2010.00221.x.
42. Rivardo F., Turner R.J., Allegrone G., Ceri H., Martinotti M.G. Anti-adhesion activity of two biosurfactants produced by *Bacillus* spp. prevents biofilm formation of human bacterial pathogens. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2009 Jun. 83 (3). 541-53. doi: 10.1007/s00253-009-1987-7.
43. Ron E.Z., Rosenberg E. Natural roles of biosurfactants. *Environ. Microbiol.* 2001 Apr. 3 (4). 229-36. doi: 10.1046/j.1462-2920.2001.00190.x.
44. Roy A., Mahata D., Paul D., Korpole S., Franco O.L., Mandal S.M. Purification, biochemical characterization and self-assembled structure of a fengycin-like antifungal peptide from *Bacillus thuringiensis* strain SM1. *Front. Microbiol.* 2013 Nov. 21. 4. 332. doi: 10.3389/fmicb.2013.00332.
45. Salman M., Rizwana R., Khan H., Munir I., Hamayun M., Iqbal A., Rehman A., Amin K., Ahmed G., Khan M., Khan A., Amin F.U. Synergistic effect of silver nanoparticles and polymyxin B against biofilm produced by *Pseudomonas aeruginosa* isolates of pus samples in vitro. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019 Dec. 47 (1). 2465-2472. doi: 10.1080/21691401.2019.1626864.
46. Santos D.K., Rufino R.D., Luna J.M., Santos V.A., Sarubbo L.A. Biosurfactants: Multifunctional Biomolecules of the 21st Century. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Mar. 18. 17 (3). 401. doi: 10.3390/ijms17030401.
47. Satputea S.K., Banpurkar A.G., Banat I.M. et al. Multiple Roles of Biosurfactants in Biofilms. *Curr. Pharm. Des.* 2016. 22 (11). 1429-48. doi: 10.2174/1381612822666160120152704.
48. Schneider-Futschik E.K., Paulin O.K.A., Hoyer D., Roberts K.D., Ziogas J., Baker M.A., Karas J., Li J., Velkov T. Sputum Active Polymyxin Lipopeptides: Activity against Cystic Fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* Isolates and Their Interactions with Sputum Biomolecules. *ACS Infect. Dis.* 2018 May 11. 4 (5). 646-655. doi: 10.1021/acsinfecdis.7b00238.
49. Vanittanakom N., Loeffler W., Koch U., Jung G. Fengycin — a novel antifungal lipopeptide antibiotic produced by *Bacillus subtilis* F-29-3. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 1986 Jul. 39 (7). 888-901. doi: 10.7164/antibiotics.39.888.
50. Vollenbroich D., Ozel M., Vater J., Kamp R.M., Pauli G. Mechanism of inactivation of enveloped viruses by the biosurfactant surfactin from *Bacillus subtilis*. *Biologicals*. 1997 Sep. 25 (3). 289-97. doi: 10.1006/biol.1997.0099.

51. Vuotto C., Donelli G. Novel Treatment Strategies for Biofilm-Based Infections. *Drugs*. 2019 Oct. 79 (15). 1635–1655. doi: 10.1007/s40265-019-01184-z.

52. Wang J., Yu B., Tian D., Ni M. Rhamnolipid but not motility is associated with the initiation of biofilm seeding dispersal of *Pseudomonas aeruginosa* strain PA17. *J. Biosci.* 2013 Mar. 38 (1). 149–56. doi: 10.1007/s12038-012-9297-0.

53. Wood T.L., Gong T., Zhu L., Miller J., Miller D.S., Yin B., Wood T.K. Rhamnolipids from *Pseudomonas aeruginosa* disperse the biofilms of sulfate-reducing bacteria. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2018 Oct. 3. 4. 22. doi: 10.1038/s41522-018-0066-1.

54. Ye L., Hildebrand F., Dingemans J., Ballet S., Laus G., Matthijs S., Berendsen R., Cornelis P. Draft genome sequence analysis of a *Pseudomonas putida* W15Oct28 strain with antagonistic activity to Gram-positive and *Pseudomonas* sp. pathogens. *PLoS One*. 2014 Nov. 4. 9 (11). e110038. doi: 10.1371/journal.pone.0110038.

55. Zemenová J., Sýkora D., Maletinská L., Kuneš J. Lipopeptides as therapeutics: applications and in vivo quantitative analysis. *Bioanalysis*. 2017 Jan. 9 (2). 215–230. PMID: 27960546.

56. Zhao H., Shao D., Jiang C., Shi J., Li Q., Huang Q., Rajoka M.S.R., Yang H., Jin M. Biological activity of lipopeptides from *Bacillus*. *Appl Microbiol. Biotechnol.* 2017 Aug. 101 (15). 5951–5960. doi: 10.1007/s00253-017-8396-0.

57. Zheng H., Singh N., Shetye G.S. et al. Synthetic analogs of rhamnolipids modulate structured biofilms formed by rhamnolipid-nonproducing mutant of *Pseudomonas aeruginosa*. *Bioorg Med. Chem.* 2017 Mar. 15. 25 (6). 1830–1838. doi: 10.1016/j.bmc.2017.01.042.

Получено/Received 16.10.2020

Рецензовано/Revised 02.11.2020

Прийнято в печать/Accepted 19.11.2020 ■

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

A.E. Abatur

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

Bacterial surfactants as agents with antibiofilm activity

Abstract. Biosurfactants are a heterogeneous group of biological surface-active amphiphilic compounds. The producers of biosurfactants are various microorganisms: bacteria and fungi. The class of biosurfactants consists of two groups: low molecular weight and high molecular weight compounds. Representatives of low molecular weight compounds are lipopeptides, glycolipids, fatty acids, phospholipids that reduce surface and interfacial tension, and high molecular weight compounds are polymer and dispersed biosurfactants, which are emulsion stabilizers. The most studied biosurfactants with the potential of drugs are lipopeptides and glycolipids. A subgroup of lipopeptides are polymyxins, pseudo-factins, putisolins, surfactin, fengycin and others; and glycolipids — rhamnolipids, trehalose, sophorose, cellobiose, mannosileritritol lipids, and others. Biosurfactants play a key role in the life of biofilms: they regulate the adhesion of bacteria and biofilm ma-

trix, support the functioning of the matrix channels, providing the nutrient needs of bacteria. It has also been shown that biosurfactants are involved in the formation and dispersion of formed biofilms. These substances, directly reacting with the components of the matrix, induce degradation of the biofilm. Biosurfing agents, possessing antimicrobial, antifungal and antiviral, and antitumor properties, are a promising class of compounds that, possessing a combination of antibacterial and antibiofilm action, open up new perspectives in the treatment of recurrent chronic infectious diseases. It is believed that surface-active compounds, both representatives of lipopeptides and glycolipids, can be the molecular basis for the development of drugs that will enhance the effectiveness of antibiotic therapy for problem infections, especially those caused by antibiotic-resistant strains.

Keywords: bacterial biofilms; dispersion; biosurfactants

Абатур О.Є.

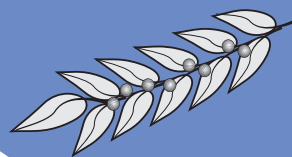
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Бактеріальні поверхнево-активні речовини як агенти з антибіоплівковою активністю

Резюме. Біосурфаканти являють собою гетерогенну групу біологічних поверхнево-активних амфіфільних сполук. Продуктами біосурфакантів є різні мікроорганізми: бактерії і гриби. Клас біосурфакантів складається з двох груп: низькомолекулярних і високомолекулярних сполук. Представниками низькомолекулярних сполук є ліпопептиди, гліколіпіди, жирні кислоти, фосфоліпіди, що знижують поверхневий і міжфазний натяг, а високомолекулярних сполук — полімерні й дисперсні біосурфаканти, які являють собою емульсійні стабілізатори. Найбільш вивченими біосурфакантами, що мають потенціал лікарських засобів, є ліпопептиди і гліколіпіди. Підгрупу ліпопептидів представляють поліміксини, псевдофактини, путісоліни, сурфактини, фенгіцин та інші, а гліколіпідів — рамноліпіди, трегалозні, софорозні, целобіозні, манозілеритритольні ліпіди та інші. Біосурфаканти відіграють ключову роль у життєдіяльності біоплівки: вони регулюють адгезію бактерій і матриксу біоплівки, підтримують функції

онування каналів матриксу, забезпечуючи потреби бактерій у поживних речовинах. Також показано, що біосурфаканти беруть участь у формуванні та диспергуванні сформованих біоплівок. Дані речовини, прямо реагуючи з компонентами матриксу, індують деградацію біоплівки. Біосурфаканти, маючи антимікробні, протигрибкові та протівірусні властивості і поєднуючи антибактеріальну та антибіоплівкову дію, відкривають нові перспективи в терапії рецидивуючих, хронічних інфекційних захворювань. Вважають, що поверхнево-активні сполуки — як представники ліпопептидів, так і гліколіпідів — можуть бути молекулярною основою для розробки лікарських засобів, що будуть сприяти підвищенню ефективності антибактеріальної терапії проблемних інфекцій, особливо тих, що викликані антибіотико-резистентними штамми.

Ключові слова: бактеріальні біоплівки; диспергування; біосурфаканти



Пам'яті професора М.М. Коренева

Доктор медичних наук, заслужений діяч науки і техніки України, професор М.М. Коренев пішов з життя 1 грудня 2020 року.

Весь професійний шлях професора М.М. Коренева пов'язаний з Харківщиною. Віхи його біографії вміщуються в декілька рядків, але за ними — невтомна праця, енергія думки, натхнення. Народився 8 серпня 1931 року в с. Берека Олексіївського району Харківської області. У 1950 р. закінчив Харківську фельдшерську школу Південної залізниці, у 1956 р. — Харківський медичний інститут, педіатричний факультет, у 1958 р. — клінічну ординатуру з педіатрії при Харківському медичному інституті. У 1963 р. М.М. Кореневу присуджений вчений ступінь кандидата, у 1981 р. — доктора медичних наук. Затверджений у вченому званні доцента у 1966 р., професора за фахом «педіатрія» — у 1991 р., мав вищу кваліфікаційну категорію лікаря-педіатра. З 1958 р. по 1973 р. М.М. Коренев працював у Харківському медичному інституті, де пройшов шлях від асистента до завідувача кафедри педіатрії. Його Учителем і Наставником був видатний вчений у галузі української педіатрії — академік В.А. Білоусов.

Талант організатора, високий професіоналізм, надзвичайна працездатність обумовили великий авторитет професора М.М. Коренева за межами інституту. Він був головою проблемної комісії «Охорона здоров'я дітей шкільного віку та підлітків» МОЗ і НАМН України, членом спеціалізованих вчених рад і редколегій багатьох медичних журналів, віце-президентом Харківської асоціації педіатрів, членом правління Харківського медичного товариства, головою Харківського обласного відділення Українського дитячого фонду.

Понад 40 років професор М.М. Коренев працював в Інституті охорони здоров'я дітей і підлітків, який очолив у 1986 р. Під його керівництвом інститут став провідною в галузі та відомою в Україні й за її межами науково-дослідною і лікувально-консультативною установою.

Головними підсумками 60-річної наукової діяльності професора М.М. Коренева стало створення наукової школи «Артеріальна гіпертензія та провідники атеросклерозу в дітей і підлітків», визначення впливу на формування здоров'я дітей і підлітків України наслідків аварії на ЧАЕС (понад 20-річні фундаментальні дослідження), розв'язання медико-соціальних проблем уразливих верств дитячого населення (дітей-інвалідів, дітей-сиріт і дітей, які позбавлені батьківського піклування), а останніми роками — і дітей, які постраждали від збройного конфлікту на Сході України, удосконалення організації медичного забезпечення підростаючого покоління України в умовах реформування медичної галузі, організації



відпочинку дітей з різними рівнями здоров'я, медичної допомоги на засадах сімейної медицини в сільській місцевості, лікувально-оздоровчих заходів для підлітків до- і призовного віку, технології передачі й використання об'єктів інноваційної діяльності в галузі охорони здоров'я дітей і підлітків.

М.М. Коренев багато зробив для започаткування розвитку в Україні системи раннього втручання.

Микола Михайлович був талановитим клініцистом, лікарем вищої кваліфікації з величезним досвідом лікувальної роботи. Високий професійний рівень клінічних обходів, консультування дітей з тяжкою соматичною патологією, науково-практичні конференції, лекції з багатьох розділів педіатрії, відданість своїй

професії були академічною школою для молодих фахівців інституту та студентів кафедри педіатрії. За 60 років лікарської і педагогічної діяльності професором підготовлено сотні педіатрів, які працюють у різних кутках України.

Вагомий внесок зроблено професором М.М. Кореневим у підготовку кадрів вищої кваліфікації. Під його керівництвом було завершено й захищено 3 докторські та 17 кандидатських дисертацій.

Відзначаючись високою відповідальністю, принциповістю, виключною чесністю, порядністю, скромністю, вимогливістю й добротою, Микола Михайлович створив згуртований колектив однодумців — науковців, лікарів, педагогів.

Інститут став клінічною базою цілої низки кафедр Харківської медичної академії післядипломної освіти й факультету фундаментальної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.

Професор М.М. Коренев брав активну участь у наукових симпозиумах, з'їздах, конференціях різного рівня. У науковому доробку М.М. Коренева понад 350 друкованих робіт, серед них 12 монографій і посібників, 10 патентів.

За видатні заслуги в галузі охорони здоров'я дітей і підлітків М.М. Коренев був двічі нагороджений орденом «Знак пошани», знаком «Відмінник охорони здоров'я», удостоєний почесного звання «Заслужений діяч науки і техніки України», нагороджений срібною медаллю за кращий інноваційний проєкт у галузі медицини Східного регіону України, цінним подарунком Верховної Ради України, нагрудним знаком «За сумлінну працю», його роботу неодноразово було відзначено грамотами органів державної влади: Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук України, Міністерства праці та соціальної політики України, Харківської обласної і міської ради.

М.М. Коренев прожив яскраве життя, і в пам'яті всіх, хто його знав, він залишиться як цілеспрямована, наполеглива, ініціативна, відповідальна, принципова й щира людина. Світла пам'ять про нього назавжди збережеться в серцях рідних, друзів, колег, пацієнтів і всіх, хто спілкувався з ним.

Редакційна колегія і колектив редакції журналу «Здоров'я дитини» висловлюють співчуття колегам і рідним М.М. Коренева ■



Перша конференція Асоціації дитячих ревматологів України

Шановні колеги!

Хочемо повідомити, що 27 листопада 2020 року відбулась Перша конференція Асоціації дитячих ревматологів України (АДРУ). У зв'язку з надзвичайною ситуацією в країні та світі, обумовленою пандемією інфекції, викликаной SARS-CoV-2, конференція проводилася онлайн та була присвячена важливим науково-практичним питанням лікування найбільш поширених ревматичних хвороб у дітей і медико-соціальним проблемам їх лікування в умовах сучасних реформ охорони здоров'я.

У Першій конференції Асоціації дитячих ревматологів України взяли участь 14 доповідачів (зокрема, 2 іноземні). Загалом на захід зареєструвались 536 слухачів різних спеціальностей (51 % — дитячі та дорослі ревматологи, 15 % — педіатри, 12 % — терапевти), із яких 260 були присутні онлайн та брали участь у дискусії.

Відкривали конференцію голова Асоціації дитячих ревматологів України, завідувач відділом кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» професор Л.Ф. Богмат (м. Харків) та головний науковий співробітник ДУ «ІПАГ імені академіка Лук'янової НАМНУ» професор Л.І. Омельченко (м. Київ).

Перша секція була присвячена особливостям сучасного лікування ювенільних артритів згідно з останніми рекомендаціями ACR та PReSS 2019–2020 рр. Як відомо, правильний вибір терапії на початковому етапі лікування ювенільного артриту допомагає уникнути втрати часу, тяжких ускладнень і формування такого стану хворого, на тлі якого вже буде вкрай складно отримати позитивні результати лікування. Тому питання узагальнення схем і персоніфікації лікування в дитячій ревматології стоять досить гостро, разом із тим перехід до їх використання повинен бути поетапним, причому першим етапом персоніфікації лікування є застосування диференційованого лікування для кожного субваріанта перебігу ювенільного ідіопатичного артриту.

Шановний гість конференції професор Герд Хорнефф (відділення загальної дитячої та підліткової медицини, дитяча лікарня Асклепійос, Санкт-Августин, Німеччина) поділився з учасниками конференції досвідом використання біологічної терапії в менеджменті ювенільних ідіопатичних артритів у Німеччині. Він підкреслив важливість її своєчасного призначення та доцільність використання на ранній стадії захворювання.

Керівник клініки дитячої імунології та ревматології Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, професор кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ ім. Данила Галицького Я.Є. Бойко (м. Львів) ознайомила слухачів із новими протоколами лікування ювенільних артритів за гайдлайнами ACR 2019–2020 рр. та внесла пропозиції для обговорення членами асоціації щодо оновлення Національного протоколу ведення пацієнтів, які страждають на ювенільні артрити. Далі професор О.А. Ошлянська (м. Київ) поділилася зі слухачами своїми міркуваннями щодо їх використання в умовах реальної клінічної практики на клінічних прикладах. Професор Т.В. Марушко (м. Київ) розповіла про досвід лікування поліартикулярної форми ювенільного артриту дитячими ревматологами міста Києва. Важливе питання оптимізації переведення пацієнтів і доцільність удосконалення форм відповідної медичної документації підняла у своїй доповіді завідувач відділення ревматології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва кандидат медичних наук Т.О. Меффард (м. Київ). Вона висловила щиру подяку дитячим ревматологам України за їх сумлінну працю, що призвела до суттєвого покращення перебігу та зменшення інвалідизації хворих на ювенільні артрити. Асоціація дитячих ревматологів України не вперше приділяє час спільному обговоренню «дорослими» та «дитячими» ревматологами концепції спадкоємності в лікуванні пацієнтів з ЮІА, особливо проблемам хворих, які отримують біологічну терапію в дитячому та підлітковому віці, що пов'язано з необхідністю забезпечення безперервного лікування захворювання як головної умови отримання стійких результатів і уникнення формування стійкої інвалідності.

Всі доповіді підкреслили, що на сучасному етапі особливого значення набуває необхідність використання сучасних стандартів лікування, заснованих на доказовій медицині. Однак у дітей з ревматичними захворюваннями відповідь на терапію може бути недостатньою та непередбачуваною. Запропоновані на підставі рандомізованих клінічних досліджень схеми лікування не завжди враховують безліч факторів, з якими лікарям доводиться стикатися в реальній клінічній практиці (генетичні, етнічні, наявність коморбідних станів, доступність дорогих препаратів).

Темою обговорення провідними дитячими ревматологами країни у другій секції конференції стали основні питання особливостей перебігу та лікування системного червоного вовчака (СЧВ). Відкрила секцію доповіддю про сучасні принципи діагностики системного червоного вовчака професор Л.Ф. Богмат (м. Харків).

У продовження теми доктор медичних наук О.А. Ошлянська (м. Київ) висвітлювала сучасні новини медичної науки щодо патогенезу системного червоного вовчака, зазначивши, що його провідною ланкою залишаються імунні порушення, які реалізуються на підставі генетичних мутацій.

Окремі доповіді провідних спеціалістів-ревматологів були присвячені питанням діагностики системного червоного вовчака та його лікування. Професор О.Б. Синоверська (м. Івано-Франківськ) зупинилась на диференціації станів, що супроводжуються тривалою лихоманкою. Професор Я.Є. Бойко (м. Львів) висвітлювала проблему діагностики суглобового синдрому при даному захворюванні. Доктор медичних наук С.П. Фоміна (м. Київ) висвітлювала основні положення щодо лікування уражень нирок при СЧВ. Проявам залучення до патологічного процесу нервової системи була присвячена доповідь кандидата медичних наук В.О. Свистільник (м. Київ). Клінічні аспекти захворювання були доповнені яскравою доповіддю кандидата медичних наук В.М. Непомняшого (м. Київ), який представив патоморфологічні зміни в тканинах органів при СЧВ. Завершила секцію доктор медичних наук Н.Н. Шевченко (м. Харків) доповіддю про основні сучасні вимоги щодо терапії СЧВ та її окремих форм у дітей.

Третя сесія конференції була присвячена лікуванню ревматичних хвороб в умовах сучасних реформ охорони здоров'я. Доповідачі та гості обговорили сучасний стан дитячої ревматологічної служби в Україні, можливість імплементації досягнень світової та вітчизняної науки у клінічну практику лікування хворих на ревматичні захворювання дітей, актуальні рекомендаційні документи.

Гість конференції Violeta Panaviene, доктор медичних наук, доцент медичного факультету Вільнюського університету (Литва), детально зупинилася на моделі реімбурсації коштів, витрачених на лікування дітей із ревматичними хворобами, та її особливостях у різних країнах Євросоюзу.

Великий інтерес з боку учасників конференції викликала доповідь т.в.о. голови Національної служби здоров'я України кандидата медичних наук А.Б. Віленського (м. Київ) про загальні принципи фінансування лікування пацієнтів із ревматичними захворюваннями в Україні відповідно до реформи охорони здоров'я. Доповідач відповів на численні запитання слухачів і акцентував увагу на необхідності подальшого обговорення цих проблем.

Про українські реалії фінансування лікування хворих на ревматичні хвороби розповіла завідувача відділенням кардіоревматології КНП «Обласна клінічна дитяча лікарня Кіровоградської обласної ради» В.Г. Іванова (м. Кропивницький), яка підкреслила необхідність удосконалення системи розрахунку вартості медичних послуг у галузі дитячої ревматології.

Підсумком першої конференції АДРУ стало прийняття резолюції, в якій була наголошена важливість по-

дальшого вдосконалення дитячої ревматологічної служби в умовах реформування системи охорони здоров'я України. Учасники конференції підтвердили важливість щорічних зустрічей на професійному форумі.

Резолюція Першої конференції Асоціації дитячих ревматологів України від 27.11.2020 р.

Визнати організаційну роботу АДРУ протягом 2019–2020 рр. задовільною.

Підтримати необхідність проведення подальших конференцій АДРУ.

Вважати за необхідне подальше впровадження сучасних стандартів лікування ревматичних захворювань у дітей в практику охорони здоров'я України.

Створити робочі групи АДРУ щодо вдосконалення протоколів ведення хворих на ревматичні захворювання дітей з урахуванням сучасних принципів діагностики і лікування пацієнтів дитячого віку.

Запропонувати внести зміни до Національного протоколу менеджменту хворих на ювенільні артрити.

Продовжити роботу щодо вдосконалення передачі дітей із ревматичними захворюваннями до дорослої служби, ініціювати використання уніфікованих документів супроводу переходу.

Провести громадське обговорення питань вибору шляхів оптимізації фінансування лікування хворих на ревматичні захворювання дітей.

Внести пропозиції щодо оптимізації фінансування для підвищення доступності ліків хворим дітям із ревматичними захворюваннями до МОЗ України.

Асоціація дитячих ревматологів України висловлює подяку гостям конференції за можливість широкого обговорення та обміну досвідом, організаторам та спонсорам за підтримку спільноти дитячих ревматологів і всім учасникам за плідну працю.

Переглянути відеоматеріали конференції можна на сторінці Асоціації дитячих ревматологів України у соціальній мережі Facebook та за посиланням: <http://rimonline.in.ua/apru271120>.

Сподіваємось, що наша наступна зустріч у 2021 р. відбудеться вже у офлайн-форматі!

З повагою, оргкомітет конференції:
Богмат Л.Ф., професор, голова Асоціації дитячих ревматологів України, зав. відділом кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»;
Ошлянська О.А., д.м.н., професор кафедри педіатрії № 1 НУОЗУ імені П.Л. Шупика, гол. наук. співробітник ДУ «ІПАГ імені академіка Лук'янової НАМНУ», співсекретар АДРУ;
Шевченко Н.С., д.м.н., зав. кафедрою педіатрії № 2 медичного факультету Харківського НМУ імені В.Н. Каразіна, провідний науковий співробітник відділу кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», співсекретар АДРУ

Матеріал наданий організаторами конференції ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файла, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність

конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносів і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).

Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародно-

му науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора (Абатуров Олександр Євгенович):
alexabatur@i.ua,

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

або через форму надсилання рукопису на сайті

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

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

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

НЕМЕДИЧНА ЛІТЕРАТУРА		
ПО2278	Особенности переходного возраста. Книга для родителей в двух томах. Т. 1 / Берсенева В. — 152 с.	200,00
ПО2279	Особенности переходного возраста. Книга для родителей в двух томах. Т. 2 / Берсенева В. — 183 с.	200,00
ПЕДІАТРІЯ		
ПО2001	Питание здорового и больного ребенка первого года жизни / Е.И. Юлиш. — 130 с.	180,00
ПО2003	Осторожно: родители! или Руководство по партнерской дисциплине ребенка. Книга вторая / Д. Рассказов. — 184 с.	70,00
ПО2007	Хламидиоз у детей / Юлиш Е.И., Волосовец А.П., Абатуров А.Е. — 192 с.	60,00
ПО2012	Осторожно: дети! или Руководство по партнерской дисциплине ребенка. Книга первая. — 3-е изд. / Д. Рассказов. — 288 с.	280,00
ПО2016	Уход за здоровым и больным ребенком / Под ред. В.В. Юрьева, Н.Н. Воронович.	220,00
ПО2017	Психопатология детского возраста (3-е изд.) / Д.Н. Исаев.	185,00
ПО2022	Сон и дыхание детей раннего возраста. — 392 с.	88,00
ПО2033	Родителям о болях в животе у детей.	50,00
ПО2034	Родителям об отравлениях у детей.	50,00
ПО2035	Амбулаторно-поликлиническая педиатрия, гриф УМО. — 464 с.	209,00
ПО2039	Педиатрия по Нельсону: в 5 т. — Т.3 / Р.Э. Берман. — 1184 с.	809,00
ПО2048	Болезнь Крона у детей / Л.Н. Мазанкова.	64,00
ПО2055	Кандидоз новорожденных и детей первых месяцев жизни / Г.А. Самсыгина. — 112 с.	70,00
ПО2064	Педиатрия: учебник / Н.А. Геппе, И.Е. Шахбазян, Н.А. Белоусова, Ф.И. Кирдаков и др. Под ред. Н.А. Геппе. — 432 с.	304,00
ПО2065	Педиатрия. Избранные лекции: учебное пособие / А.М. Бекарова, Т.А. Бимбасова, Г.Н. Буслаева и др. Под ред. Г.А. Самсыгиной. — 656 с.	380,00
ПО2066	Поликлиническая педиатрия: учебник (2-е изд., перераб. и доп.) Гриф УМО / Под ред. А.С. Калмыковой. — 720 с.	624,00
ПО2067	Пропедевтика детских болезней: учебник (книга + CD-диск). Гриф УМО / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой. — 464 с.	420,00
ПО2094	Уроки домашнего логопеда: мама учит говорить / Л. Протопович. — 224 с.	51,00
ПО2101	Педиатрия: доклиническая практика / Н.В. Ежова.	61,00
ПО2102	Практическое руководство по детским болезням. Том 1 / Под ред. В.Ф. Коколиной.	70,00
ПО2103	Теплообмен и терморегуляция в практике педиатра / И.П. Брызгунов. — 128 с.	50,00
ПО2107	Западения нирок і сечового міхура в дітей раннього віку / Д.А. Сеймівський. — 60 с.	50,00
ПО2109	Природжені аномалії сечової системи у дітей. Посібник для лікарів / За ред. М.М. Касараби, Д.Д. Іванова, О.О. Добрик. — 416 с.	150,00
ПО2114	Ревматоидный артрит у детей. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения / Под редакцией Е.М. Лукьяновой, Л.И. Омельченко. — 176 с.	50,00
ПО2115	Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (справочное пособие для врачей). Часть 1 / Под редакцией С.П. Кривоустова, Б.К. Шамугия. — 144 с.	64,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

П02116	Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (справочное пособие для врачей). Часть 2 / Под редакцией С.П. Кривоустова, Б.К. Шамугия. — 248 с.	64,00
П02118	Основы нефрологии детского возраста / А.Ф. Возианов, В.Г. Майданник и др. — 352 с.	75,00
П02120	Клінічні протоколи надання медичної допомоги дітям із гіперкінетичними розладами та розладами загального розвитку. — 52 с.	50,00
П02123	Конспект педиатра. Часть 1: Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, нарушения моторной функции ЖКТ у детей / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
П02124	Конспект педиатра. Часть 2: Острые и неотложные состояния в детской кардиологии / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 112 с.	50,00
П02125	Конспект педиатра. Часть 3: Бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма у детей / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
П02126	Конспект педиатра. Часть 4: Инфекции у детей (врожденный сифилис, гнойные менингиты, цитомегаловирусная инфекция) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 96 с.	50,00
П02127	Конспект педиатра. Часть 5: Вопросы детской хирургии, интенсивной терапии и реанимации / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 96 с.	50,00
П02128	Конспект педиатра. Часть 6: Рациональная антибиотикотерапия болезней органов дыхания у детей / А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
П02129	Диагностика и лечение неотложных состояний у детей: Учебное пособие (2-е изд., доп.) / А.П. Волосовец, Н.В. Нагорная, С.П. Кривоустов и др. — 160 с.	60,00
П02130	Конспект педиатра. Часть 7: Неонатология / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 48 с.	50,00
П02131	Пропедевтика педиатрии. Модуль 1: Учебное пособие для студентов 3-го курса лечебных факультетов / Е.И. Юлиш, Б.И. Кривущев, И.В. Балычевцева. — 240 с.	70,00
П02137	Гигиена детей и подростков: учебник / Кучма В.Р. — 480 с.	351,00
П02138	Гигиена детей и подростков. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / Кучма В.Р., Ямщикова Н.Л., Барсукова Н.К. и др. — 560 с.	378,00
П02141	Инфекционные болезни у детей: учебник / Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. — 688 с.	647,00
П02143	Справочник врача-педиатра (книга + CD-диск) / Картелишев А.В., Коколина В.Ф., Суворова К.Н. — 688 с.	419,00
П02145	Домашний логопед. Практическое пособие + видеофильм на DVD / Д.В. Кожевникова, П.В. Кожевников. — 256 с.	132,00
П02147	Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми (5-е изд., доп.) / Т.В. Капитан. — 656 с.	500,00
П02149	Карманный справочник участкового педиатра / Под ред. В.А. Доскина. — 352 с.	236,00
П02170	Конспект педиатра. Часть 8: Неотложные состояния / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 112 с.	50,00
П02173	Педиатрия: национальное руководство. В 2 томах. Том 1 / Под ред. А.А. Баранова. — 1024 с.	825,00
П02174	Педиатрия: национальное руководство. В 2 томах. Том 2 / Под ред. А.А. Баранова. — 1024 с.	825,00
П02181	Детская неврология / Бадалян Л.О. — 608 с.	594,00
П02191	Руководство по детской ревматологии (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. — 720 с.	1111,00
П02209	Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе / Щербаков П.Л., Корсунский А.А., Исаков В.А.	161,00

**Весь ассортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: www.bookvamed.com.ua**



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

IMET[®] для дітей

Діюча речовина: ібупрофен

Від жару та болю^{*1, 2}



✓ **Суспензія ібупрофену з полуничним ароматом^{1, 2}**

✓ **Не містить спирту та цукру^{1, 2}**

✓ **Виготовляється у ЄС^{1, 2}**

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Р.П. № UA/14969/01/01, 16881/01/01. **Лікарська форма.** Суспензія оральна. **Показання.** Короткотермінове симптоматичне лікування пропасниці та болювого синдрому легкого і помірного ступеня. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ібупрофену та інше. **Спосіб застосування.** Дозування препарату Імет[®] для дітей 2% та 4% розраховується залежно від маси тіла або віку, як правило, при застосуванні від 5 до 10 мг/кг маси тіла як разової дози та максимум 30 мг/кг маси тіла як загальної добової дози. **Побічні реакції.** Розвиток побічних реакцій залежить від дози, тривалості лікування та індивідуальної чутливості пацієнта. Якщо цей лікарський засіб необхідно приймати більше 3 днів або тяжкість симптомів посилюється, слід звернутися до лікаря. За детальною інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Імет[®] ДЛІА ДІТЕЙ 2%, 26.05.2020 № 1250, та інструкції для медичного застосування лікарського засобу Імет[®] ДЛІА ДІТЕЙ 4%, 01.06.2020 № 1285.

Виробник – Берлін Хемі АГ, Лабораторіос Алкала Фарма, С.Л., Фармасьєра Меньюфекчерінг С.Л. Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх. Тел.: +38 (044) 494-33-85, факс: +38 (044) 494-33-89.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Імет для дітей 2%, 26.05.2020 № 1250.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Імет[®] ДЛІА ДІТЕЙ 4%, 01.06.2020 № 1285.

***КОРОТКОТЕРМІНОВЕ СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЛИХОМАНКИ ТА БОЛЮВОВОГО СИНДРОМУ ЛЕГКОГО І ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ**

UA_IME-01-2021_V1_press. Останнє оновлення 26.01.2021.

Більше інформації на сайті
компанії berlin-chemie.ua



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**