

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 19, № 1, 2024

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 19, № 1, 2024

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 19, № 1, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 1, 2024

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

Передплатний індекс 95264



Співзасновники: **Дніпровський державний медичний
університет, Донецький національний
медичний університет, Заславський О.Ю.**

Завідуюча редакцією **Купріненко Н.В.**

Адреси для звертань

З питань передплати info@mif-ua.com
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

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 23.12.2022 р. № 1166. Категорія А

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
Дніпровського державного медичного університету
від 29.02.2024 р., протокол № 7

Українською та англійською мовами
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР.

Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 9,06
Зам. 2024-сн-135. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)

www.mif-ua.com

<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Больбот Ю.К. (Дніпро, Україна)
Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (Львів, Україна)
Дегтяр В.А. (Дніпро, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Карімджанов І.А. (Узбекістан)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
Кривопустов С.П. (Київ, Україна)
Крючко Т.О. (Полтава, Україна)
Леженко Г.О. (Запоріжжя, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Омельченко Л.І. (Київ, Україна)
Хайтович М.В. (Київ, Україна)
Чернишова О.Є. (Лиман, Україна)
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, Україна)
Аряєв М.Л. (Одеса, Україна)
Бережний В.В. (Київ, Україна)
Бондаренко І.М. (Дніпро, Україна)

Відповідальний секретар
Бабиц В.Л. (Дніпро, Україна)

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.

© Дніпровський державний медичний університет, 2024

© Донецький національний медичний університет, 2024

© Заславський О.Ю., 2024



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 19, № 1, 2024

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

Subscription index 95264 (in Ukraine)



Co-founder: *Dnipro State Medical University,
Donetsk National
Medical University, Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department info@mif-ua.com
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

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 23.12.2022 № 1166

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 29.02.2024, Protocol № 7

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 21341-11141ПР.
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 09.06.2015.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 9.06.
Order 2024-ch-135. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

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

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Child's Health Journal)

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

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

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov
(Dnipro, Ukraine)

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv, Ukraine)
Bolbot Yu.K. (Dnipro, Ukraine)
Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief
(Kyiv, Ukraine)
Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)
Digtyar V.A. (Dnipro, Ukraine)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)
Kramarov S.O. (Kyiv, Ukraine)
Krivopustov S.P. (Kyiv, Ukraine)
Kryuchko T.A. (Poltava, Ukraine)
Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Omelchenko L.I. (Kyiv, Ukraine)
Khaitovych M.V. (Kyiv, Ukraine)
Chernyshova O.Ye. (Lyman, Ukraine)
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, Ukraine)
Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)
Berezhny V.V. (Kyiv, Ukraine)
Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine)

Executive Secretary

Babych V.L. (Dnipro, Ukraine)

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.

© Dnipro State Medical University, 2024
© Donetsk National Medical University, 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Оригінальні дослідження

- Няньковський С.Л., Яцула М.С., Койро О.О.*
Захворювання горла та ротової порожнини:
розчини наносрібла як ключ до успішного
лікування 7
- Тяжка О.В., Сельська З.В.*
Значення вітаміну D при проведенні профілактики
та лікування загострень бронхіальної астми
у дітей 14
- Крамарьов С.О., Євтушенко В.В., Євтушенко О.М.*
Роль діоктаедричного смектиту
в лікуванні інфекційних діарей.
Огляд сучасних літературних даних
та власний досвід застосування 21
- Каруліна Ю.В., Шевцова Т.І.*
Лікування порушень моторної функції
верхніх відділів травного тракту
у дітей із вегетативною дисфункцією 27
- Абатуров О.Є., Бабич В.Л., Твердохліб І.В.*
Ультраструктура м'язової оболонки стінки
жовчного міхура мишей
під впливом урсодезоксихолевої кислоти 33
- Шадрін О.Г., Горянська М.Г.*
Сучасні підходи до корекції
функціональних розладів кишечника
у дітей раннього віку 41

Лікарю, що практикує

- Камінська М.О., Дігтяр В.А.*
Етапність обстеження, діагностики
та корекції вродженої лійкоподібної
деформації грудної клітки у дітей 49

Випадок із практики

- Прокопів О.В., Лишеньюк С.А.,
Кармазин Г.М., Білавка В.В.*
Випадок септицемії з менінгітом, викликаної
Neisseria weaveri, у дитини 7 років 54

Contents

Original Researches

- S.L. Nyankovsky, M.S. Yatsula, O.O. Koiro*
Throat and oral cavity diseases:
nanosilver solutions as the key
to successful treatment 7
- O.V. Tiazhka, Z.V. Selska*
The value of vitamin D in the prevention
and treatment of exacerbations of bronchial
asthma in children 14
- S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko, O.M. Yevtushenko*
The role of dioctahedral smectite
in the treatment of infectious diarrhea.
Modern literature review
and own experience 21
- Y.V. Karulina, T.I. Shevtsova*
Treatment of motility disorders of the upper
digestive tract in children with autonomic
dysfunction 27
- A.E. Abaturov, V.L. Babych, I.V. Tverdokhlib*
Ultrastructure of the muscular membrane
of the mice gallbladder wall under the influence
of ursodeoxycholic acid 33
- O.G. Shadrin, M.H. Horianska*
Modern approaches to the correction
of functional intestinal disorders
in young children 41

Practicing Physician

- M.O. Kaminska, V.A. Dihciar*
The stages of examination,
diagnosis and correction of pectus
excavatum in children 49

Case Report

- O.V. Prokopiv, S.A. Lysheniuk,
H.M. Karmazin, V.V. Bilavka*
A case of septicemia with meningitis caused
by *Neisseria weaveri* in a 7-year-old child 54

БРІОМОСС СІЛЬВЕР

Спрей для горла,
що доведено діє на патогени.

Комбінація ефективних
компонентів:

- ✦ наносрібло
- ✦ ісландський мох

6+ років

300 доз

без спирту



Створений лікувати захворювання
горла та ротової порожнини.

Використані твердження: Няньковський С.Л., Яцула М.С., Койро О.О. ЗАХВОРЮВАННЯ ГОРЛА ТА РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ: РОЗЧИННИ НАНОСРІБЛА ЯК КЛЮЧ ДО УСПІШНОГО ЛІКУВАННЯ, 2024.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

ORGANOSYN

Пікуль К.В., Ільченко В.І., Прилуцький К.Ю.,
Муравльова О.В., Шаєнко З.О.
Клінічний випадок хвороби Лайма з хронічним
перебігом у дитини 59

K.V. Pikul, V.I. Ilchenko, K.Yu. Prylutskyi,
O.V. Muravlova, Z.O. Shaienko
A clinical case of persistent Lyme disease
in a child 59

Шварацька О.В., Маврутенков В.В.,
Святенко Т.В., Якуніна О.М.
Випадок поєднаної інфекції педикульозу
та вітряної віспи в дитини:
питання раціонального менеджменту 63

O.V. Shvaratska, V.V. Mavrutenkov,
T.V. Svyatenko, O.M. Yakunina
A case of co-infection with head lice
and varicella in a child: considerations
for rational management 63

Огляд літератури

Review of Literature

Мокія-Сербіна С.О., Литвинова Т.В.,
Шелевицька В.А., Заболотня Н.І.
Вірусні пневмонії у дітей дошкільного віку:
актуальні аспекти клініко-параклінічної
діагностики та лікування 69

S.O. Mokia-Serbina, T.V. Litvinova,
V.A. Shelevytska, N.I. Zabolotnia
Viral pneumonia in preschool children:
current aspects of clinical and paraclinical
diagnosis and treatment 69



УДК 616. 322-002.2:005

Няньковський С.Л.¹, Яцула М.С.¹, Койро О.О.²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Захворювання горла та ротової порожнини: розчини наносрібла як ключ до успішного лікування

Резюме. Проаналізовано та узагальнено сучасний стан наукових знань щодо антибактеріальних властивостей наносрібла та екстракту ісландського моху. Вивчено антибактеріальну активність медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей, активними компонентами якого є наносрібло та екстракт ісландського моху. За допомогою диско-дифузійного методу була визначена чутливість типових патогенів, що спричиняють захворювання ротової порожнини та глотки, до розчину Бріомосс Сільвер Спрей різних концентрацій (нативний, розведений стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду у співвідношеннях 1 : 1 та 1 : 10). Встановлено, що нативний розчин чинив виражену антибактеріальну дію щодо тестових штамів *Streptococcus pyogenes* ATCC 21059 та *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, а також помірний ефект щодо *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Діаметр зон затримки росту становив $17,0 \pm 2,6$ мм, $21,3 \pm 1,1$ мм та $12,7 \pm 0,6$ мм відповідно. Антимікробна дія зберігалася при використанні розведення 1 : 1, але не 1 : 10. Таким чином, ефективність медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей проти вказаних патогенів підтверджує його терапевтичний потенціал у лікуванні запальних захворювань горла та ротової порожнини.

Ключові слова: наночастинки срібла; екстракт ісландського моху; антимікробна активність; запальні захворювання горла та ротової порожнини

Вступ

Проблема гострих та хронічних запальних захворювань ротової порожнини та глотки є надзвичайно актуальною, зважаючи на їх поширеність: майже кожна людина протягом життя має епізоди запального захворювання ротоглотки. Біль у горлі є однією з найпоширеніших причин звернення до сімейних лікарів, педіатрів та оториноларингологів.

До 95 % випадків болю у горлі мають інфекційну природу. Більшість (50–80 %) спричинені вірусами, що зазвичай є збудниками гострих респіраторних захворювань, — риновіруси, аденовіруси, коронавіруси, віруси грипу А і В, вірус парагрипу, вірус герпесу [42, 46]. Типовим збудником бактеріального тонзилітиту є β -гемолітичний стрептокок групи А (*Streptococcus pyogenes*), рідше його викликають стрептококи групи С і J, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*,

Haemophilus influenzae, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Fusobacterium necrophorum* та *Corynebacterium diphtheriae*; грибкові ураження ротоглотки найчастіше спричиняють представники роду *Candida* [3, 20, 42, 40, 48].

Поширеність патології у світі коливається від 2 до 15 % усього населення. Близько 50 % випадків спостерігаються серед дітей та підлітків віком від 5 до 15 років [46].

Місцева терапія захворювань ротової порожнини та глотки спрямована на зменшення локального запального процесу та пов'язаних із ним симптомів. Доцільним також є застосування антисептичних засобів [46, 48].

У цьому аспекті привертає увагу Бріомосс Сільвер Спрей, розроблений компанією «Органосін». Це медичний виріб для лікування захворювань горла та ротової порожнини з вираженою антимікробною дією проти збудників тонзиліту, фарингіту, стоматиту, а також протизапальною і помірною знеболювальною

активністю. Комплексну дію засобу забезпечують активні інгредієнти — наносрібло (100 ppm — 0,0015 мг на дозу) та екстракт ісландського моху (0,05 мг на дозу).

Металеve срібло та його сполуки протягом тисячоліть використовувалися для емпіричного лікування інфекційних захворювань. До появи антибіотиків у 1940-х роках срібло було одним із найуживаніших протимікробних засобів [1, 9]. На сьогодні через зростаючу резистентність мікроорганізмів срібло знову почало привертати до себе увагу. Цей метал повернувся в медицину як високоефективний протимікробний засіб, але вже у формі наночастинок. Висока ефективність та добра переносимість зробили його дуже популярним об'єктом дослідження.

Наночастинки срібла (AgNPs) — частинки розміром від 1 до 100 нм, яким притаманний широкий спектр фармакологічних ефектів. Особливу увагу привертає їх протимікробна дія щодо великої кількості патогенних бактерій, грибів та вірусів [7, 22, 34].

Антибактеріальні та протигрибкові властивості AgNPs пов'язують з такими механізмами [7, 26, 32, 38, 45]:

- пошкодження цитоплазматичної мембрани, що призводить до порушення трансмембранного транспорту, втрати цілісності мембрани та вивільнення внутрішньоклітинного вмісту;

- накопичення внутрішньоклітинних активних форм кисню, які викликають пошкодження біомембран та ДНК;

- зв'язування із ДНК, перешкоджання її реплікації та розмноженню клітин;

- порушення клітинного дихання шляхом пригнічення активності ферментів дихального ланцюга;

- пригнічення синтезу білка внаслідок зв'язування із рибосомами;

- пошкодження білків, що викликає їх денатурацію та втрату функцій;

- модуляція сигнальної системи мікробної клітини, що призводить до структурних та функціональних змін та, як наслідок, до її загибелі.

Зважаючи на те, що плівкоутворення є одним із провідних факторів, які сприяють розвитку резистентності патогенних мікроорганізмів до дії протимікробних засобів та факторів імунного захисту макроорганізму, ще одним важливим компонентом протимікробної активності AgNPs є здатність перешкоджати формуванню та сприяти руйнуванню біоплівки, утворених бактеріями, грибами або мікробними асоціаціями [14, 23]. У більшості випадків біоплівкові мікроорганізми викликають хронічні форми захворювань, а вивільнення планктонних форм та їх поширення призводить до загострення запальних процесів [47]. Встановлено, що серед усіх мікробних, зокрема хронічних інфекцій, 65 і 80 % відповідно асоційовані з утворенням біоплівки [16]. Плівкоутворення має важливе значення при інфекційних захворюваннях лор-органів. Зокрема, у дослідженні L. Calò зі співавт. (2011) біоплівки були виявлені у 57,5 % пацієнтів із рецидивуючими і хронічними інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів (аденоїдит, тонзиліт, хронічний риносинусит) [5].

Противірусна дія AgNPs реалізується завдяки таким механізмам [13, 33]:

- взаємодія з вірусною оболонкою або компонентами біомембрани та порушення прикріплення й проникнення вірусу до клітини;

- взаємодія з вірусним геномом (ДНК або РНК) та пригнічення реплікації вірусу;

- взаємодія з вірусними та/або клітинними факторами, необхідними для реплікації.

Зазначені механізми впливу роблять AgNPs потенційно ефективними як у запобіганні, так і у лікуванні вірусних інфекцій.

Результати досліджень вказують на те, що протимікробна дія AgNPs залежить від розміру наночастинок, їх форми, площі та модифікації поверхні, швидкості утворення іонів срібла [38].

Розмір AgNPs є ключовим параметром, який визначає ефективність. Від нього залежать інтенсивність поглинання наночастинок клітинами патогенних бактерій/грибів та їхня внутрішньоклітинна активність [25, 26]. Так, у дослідженнях С.У. Chen зі співавт. (2020) наночастинки розміром 2 нм показали найкращі результати в усіх тестах [6]. До того ж менші частинки мають більш виражену противірусну дію [27]. Різні за формою AgNPs також характеризуються відмінностями у кристалічних гранях та реакційній здатності. Менші наночастинки срібла сферичної або наближеної до сферичної форми вивільняють більше іонів срібла [45]. Наявність гострих країв може полегшити взаємодію з мембраною бактерії та сприяти її дестабілізації. Наночастинки сферичної, трикутної та октаедричної форми ближче контактують із мембранами патогенних мікроорганізмів, ніж голкоподібні. Загалом наночастинки з більшим співвідношенням площі поверхні до об'єму виявляють більшу антибактеріальну ефективність [25].

В експерименті протимікробну дію AgNPs доведено щодо вірусів із родин *Retroviridae*, *Hepadnaviridae*, *Paramyxoviridae*, *Coronaviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Orthomyxoviridae* та *Arenaviridae* [13, 28, 36, 41], широкого спектра грампозитивних та грамнегативних бактерій [4, 10], а також грибів, зокрема резистентних до протимікробних засобів [24, 37]. Серед них типові збудники тонзиліту, фарингіту, стоматиту — стрептококи (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*), стафілококи (*Staphylococcus aureus*), віруси грипу, аденовіруси, коронавіруси, вірус парагрипу, вірус герпесу, гриби роду *Candida* тощо [8, 10, 24].

AgNPs потенціюють дію антибіотиків та ефективні навіть проти резистентних до протимікробних засобів штамів мікроорганізмів [10]. Пригнічення життєздатності, руйнування позаклітинного матриксу та загибель клітин спостерігалися, наприклад, при застосуванні наносрібла проти біоплівки *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* [31].

Також доведено, що AgNPs має виражену протигрибкову активність щодо деяких патогенних грибів та демонструє синергічні ефекти при поєднанні з класичними протигрибковими засобами, як-от флуконазол, ітраконазол, кетоконазол, клотримазол, тербінафін, натаміцин, ністатин, амфотерицин В та ехінокандини.

Це приводить до потенціювання протигрибкової дії [24, 26].

Ефективність засобів із AgNPs проти збудників інфекцій ротової порожнини та респіраторного тракту доведена також у клінічних дослідженнях.

У проспективному рандомізованому дослідженні за участю 231 лікаря, що приймали пацієнтів із діагнозом COVID-19 у профільній лікарні Тіхуани (Мексика), було досліджено ефективність застосування рідини для полоскання рота та носа з AgNPs. Учасники дослідження були рандомізовані на 2 групи, перша з яких полоскала рот і ніс розчином AgNPs, друга (контрольна) група — звичайною водою протягом 9 тижнів (під час пандемії SARS-CoV-2). Було встановлено, що полоскання рота та носа розчином із AgNPs допомагає запобігти інфікуванню SARS-CoV-2 у медичного персоналу, який контактує з пацієнтами з діагнозом COVID-19. Захворюваність на SARS-CoV-2 була значно нижчою в групі, що використовувала розчин із AgNPs (2 учасники із 114; 1,8 %), порівняно з контрольною групою (33 учасники із 117; 28,2 %). Ефективність профілактичного застосування розчину із AgNPs становила 84,8 % [2].

Як відомо, колонізація ротоглотки та мікроаспірація виділень, насичених бактеріями, які накопичуються над манжетою ендотрахеальної трубки, є двома важливими факторами, що провокують вентилятор-асоційовані пневмонії. Бактерії утворюють біоплівку на ендотрахеальній трубці та всередині неї, що підвищує їх стійкість в оточуючому середовищі [29]. З огляду на те, що у цьому випадку ротова порожнина є основним резервуаром потенційних патогенів, у рандомізованому клінічному дослідженні В. Khaku зі співавт. (2018) було оцінено профілактичний вплив обробки порожнини рота за допомогою рідини із AgNPs на захворюваність на пневмонію, пов'язану з вентиляцією легень. Госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії пацієнти були випадковим чином розділені на дві рівні групи. У групі втручання проводили багатоетапну програму обробки порожнини рота, використовуючи рідину для полоскання рота із AgNPs тричі на день протягом 5 днів, а в контрольній групі ротову порожнину обробляли хлорексидином 0,12% за тим же методом. Через п'ять днів спостереження середній бал за модифікованою клінічною шкалою легеневої інфекції (MCPIS) ($1,2 \pm 0,1$ проти $3,5 \pm 0,3$, $p < 0,001$) і частота пневмонії (2,7 проти 23,7 %, $p = 0,008$) були значно нижчими в групі, у якій застосовувалася рідина із AgNPs [19].

Отримані результати свідчать про ефективність рідини із AgNPs проти колонізації порожнини рота потенційними респіраторними патогенами, зокрема бактеріями, специфічними для ротової порожнини.

Таким чином, дані літератури свідчать про наявність у AgNPs вираженої антибактеріальної, протигрибкової, противірусної дії, зокрема щодо патогенів, які викликають захворювання ротової порожнини та лор-органів. Виражена протимікробна активність проти резистентних штамів та біоплівок є вирішальним фактором для розробки на основі AgNPs засобів для лікування захворювань ротоглотки інфекційного походження.

Щодо безпечності застосування препаратів із AgNPs вважається, що тяжкі небажані ефекти срібла при нанесенні на слизові оболонки починають виникати при кумулятивних дозах у діапазоні від 60 до 70 мг срібла/кг маси тіла [15]. При застосуванні медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей таких доз досягти неможливо, оскільки 1 флакон містить всього 0,45 мг AgNPs. Крім того, після контакту з ротовою порожниною та слизовими оболонками срібло екскретується із сечею та фекаліями. Терміни елімінації суттєво залежать від дози та тривалості застосування [15].

Зважаючи на шлях введення та типове для захворювань горла і ротової порожнини тривалість застосування медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей, немає підстав очікувати шкідливого впливу AgNPs на організм, у тому числі через можливе вдихання розчину, що розпилюється. У дослідженні гострої інгалаційної токсичності AgNPs (4 години в інгалаційній камері для всього тіла, концентрація AgNPs 76–750 мкг/м³) не було виявлено істотних змін маси тіла або показників функціональних легеневих тестів [17]. Аналогічно за субхронічного введення (інгалації протягом 6 годин на день, 5 днів на тиждень, загалом 28 днів, концентрація AgNPs до 61 мкг/м³) жодних істотних змін у масі тіла, значних змін у гематологічних та біохімічних показниках крові зареєстровано не було [37].

Іншим активним інгредієнтом медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей є ісландський мох (*Cetraria islandica* L.) — листоподібно-кущовий лишайник родини пармелієвих (*Parmeliaceae*), що є симбіозом гриба і водорості. Він здавна використовується як лікарська рослина, зокрема при лікуванні запалення та сухості слизової оболонки глотки.

Основними складовими компонентами сланей лишайника є полісахариди (до 50–70 %), переважно первинний ліхенін та ізоліхенін, а також лишайникові кислоти (фумарпротоцеттарова, протоліхестеринова, уснінова) [30].

З останніми пов'язують протимікробну активність екстрактів ісландського моху. Фумарпротоцеттарова кислота має антибактеріальну дію проти широкого спектра бактерій, включно з *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Listeria monocytogenes*, *Aeromonas hydrophila*. Встановлена її протигрибкова активність проти *Candida albicans* і *Candida glabrata* [38].

In vitro доведено бактерицидну дію протоліхестеринової кислоти щодо *Bacillus subtilis* та *Listeria monocytogenes*, а також бактеріостатичну щодо *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa* [39]. Її протигрибкову активність пов'язують зі здатністю викликати дисфункцію мітохондрій, що приводить до надмірної продукції активних форм кисню та загибелі мікробних клітин [21]. Встановлено, що протоліхестеринова кислота є потужним інгібітором активності зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту-1 людини [39].

Важливою особливістю уснінової кислоти є інгібуюча активність щодо бактеріальних штамів, стійких до антибіотиків (наприклад, метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus*), а також антимікробна актив-

ність проти грампозитивних бактерій, що ростуть або в планктонній формі, або у вигляді біоплівки [11].

Ліхенін та ізоліхенін мають протизапальну дію завдяки впливу на секрецію та баланс між цитокінами IL-12p40 до IL-10 [12]. Протизапальний ефект фумар-протоцетрарової та протоліхестеринової кислот може бути пов'язаний зі здатністю інгібувати 5-ліпоксигенази. Це приводить до зниження синтезу лейкотрієнів, які є потужними бронхоконстрикторами та беруть участь у запальних процесах [12, 39].

Водний екстракт ісландського моху продемонстрував свою ефективність у клінічних дослідженнях. Зокрема, у порівняльному подвійному сліпому дослідженні за участі 63 пацієнтів віком від 18 до 65 років було оцінено його ефективність у полегшенні сухості та запалення ротової порожнини через постійне носове дихання після проведення септопластики. Учасники були розділені на три групи; починаючи з першого дня після операції, протягом 5 днів отримували 10 пастилок, вміст водного екстракту ісландського моху в яких був еквівалентний 0,048 г (n = 23), або 0,3 г (n = 18), або 0,5 г (n = 22). Наліт, сухість і запалення слизової оболонки, лімфатичних вузлів, наліт на язика та такі симптоми, як захриплість і біль у горлі, оцінювали лікарі за шкалою від 0 до 3. Усі групи показали поліпшення без істотних відмінностей, навіть мінімальна доза (0,48 г на добу) виявилася ефективною. Терапія добре переносилася всіма пацієнтами. Про жодні побічні реакції не повідомлялося [15].

Водний екстракт ісландського моху також був ефективним у відкритому дослідженні, у якому взяли участь 100 пацієнтів віком від 7 до 85 років із запаленнями слизової оболонки порожнини рота або глотки (ларингіт, фарингіт) (63 пацієнти), гострим або хронічним бронхіальним катаром (29 пацієнтів) і більш тяжкими бронхіальними захворюваннями, як-от бронхіальна астма, рак бронхів або бронхоектатична хвороба (6 пацієнтів). Усі пацієнти отримували 1–2 пастилки, що містили 160 мг водного екстракту ісландського моху та 5 мг екстракту борщівника звичайного кожні 2–3 години від 4 днів до 3 тижнів. Після оцінки таких симптомів, як кашель, захриплість, секреція, запалення та біль, позитивний результат спостерігався у 86 % пацієнтів. Пастилки добре переносилися, кількість побічних реакцій була незначною [40].

Зважаючи на вищевикладене, важливою перевагою медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей є комбіноване застосування AgNPs та екстракту ісландського моху. Завдяки вдалому поєднанню компонентів досягається не лише потенціювання протимікробної дії, але й зменшуються запалення та больові відчуття, що важливо з огляду на симптоми та патогенез захворювань горла і ротової порожнини. Важливою є здатність діючих речовин пригнічувати плівкоутворення, оскільки останнє відіграє важливу роль у розвитку та хронізації інфекцій лор-органів. Вплив на біоплівки може зменшити потребу у застосуванні системних антимікробних засобів або ж підвищити їх ефективність. Висока реакційна здатність AgNPs, що пов'язана із їх формою, дуже малим розміром (2 нм) та високою кон-

центрацією у розчині, дозволяє очікувати на виражену протимікробну активність.

Супутніми позитивними властивостями медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей є наявність відволікаючого ефекту, що його забезпечує олія м'яти перцевої, приємні органолептичні властивості, а також відсутність подразнювальної дії через відсутність у складі етилового спирту.

Дані літератури дають підставу очікувати позитивного ефекту медичного виробу проти мікробних патогенів, що є збудниками тонзиліту, фарингіту, стоматиту.

Мета роботи: дослідити *in vitro* антибактеріальну дію медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей щодо типових збудників, які провокують розвиток запальних захворювань ротової порожнини та глотки.

Матеріали та методи

Дослідження антибактеріальної дії медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей проводили на базі Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України (керівник НДР — завідувач лабораторії біотехнології мікробного синтезу, к.т.н. Сергій Скроцький) у період з вересня по листопад 2023 року.

Використовували *in vitro* диско-дифузійний метод (ДДМ) з еталонними тест-штамами умовно-патогенних бактерій: *Streptococcus pyogenes* ATCCC 21059, *Streptococcus pneumoniae* ATCCC 49619, *Staphylococcus aureus* ATCCC 25923.

Для приготування інокуляту використовували 24-годинні культури, культивовані при температурі 37 °C у соєво-казеїновому бульйоні (Himedia, India). Поживне середовище для подальших досліджень (соєво-казеїновий бульйон) готували відповідно до інструкції виробника, стерилізували, охолоджували до 45 °C та розливали у чашки Петрі шаром товщиною 4,0 ± 0,5 мм, попередньо встановивши їх на рівну горизонтальну поверхню. Чашки залишали при кімнатній температурі для застигання, а перед інокуляцією підсушували в термостаті при 37 °C впродовж 60 хв.

Для визначення чутливості використовували стандартизовані якісні диски, просочені розчином Бріомосс Сільвер Спрей різної концентрації (нативний, розведений стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду у співвідношеннях 1 : 1 та 1 : 10).

Стандартний інокулом, що містить 100 мкл добової культури (10⁹ КУО/мл) відповідного штаму, висівали газоном на поверхню агаризованого середовища та давали підсохнути 2–3 год. Після чого на поверхню засіяного середовища за допомогою стерильного пінцета аплікували диски, просочені нативним досліджуваним розчином та його розведеннями 1 : 1 та 1 : 10. Як контроль використовували диск, просочений стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду. Перевіряли рівномірність контакту дисків із поверхнею агару. Відразу після аплікації дисків чашки Петрі поміщали до термостату догори дном та інкубували протягом 18–24 год при температурі 37 °C. Після завершення інкубації вимірювали діаметр зон затримки росту кожної культури у міліметрах. Дослідження виконувалося у п'яти повторах [35].

Результати та обговорення

У результаті дослідження антибактеріальної дії медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей встановлено, що найвищою була чутливість мікроорганізмів до нативного розчину, діаметр затримки зон росту зростав у ряду *Streptococcus pneumoniae* ATCCC 49619 ($12,7 \pm 0,6$ мм), *Streptococcus pyogenes* ATCCC 21059 ($17,0 \pm 2,6$ мм), *Staphylococcus aureus* ATCCC 25923 ($21,3 \pm 1,1$ мм).

Аналогічна тенденція спостерігалась і для розведення розчину Бріомосс Сільвер Спрей ізотонічним розчином натрію хлориду у співвідношенні 1 : 1. Для штаму *Staphylococcus aureus* ATCCC 25923 зони затримки росту були найбільшими та становили $15,3 \pm 0,6$ мм. Чутливість стрептококів до цієї ж концентрації (1 : 1) була нижчою та дорівнювала відповідно $10,3 \pm 0,6$ мм для *Streptococcus pneumoniae* ATCCC 49619 і $12,7 \pm 3,1$ мм для *Streptococcus pyogenes* ATCCC 21059.

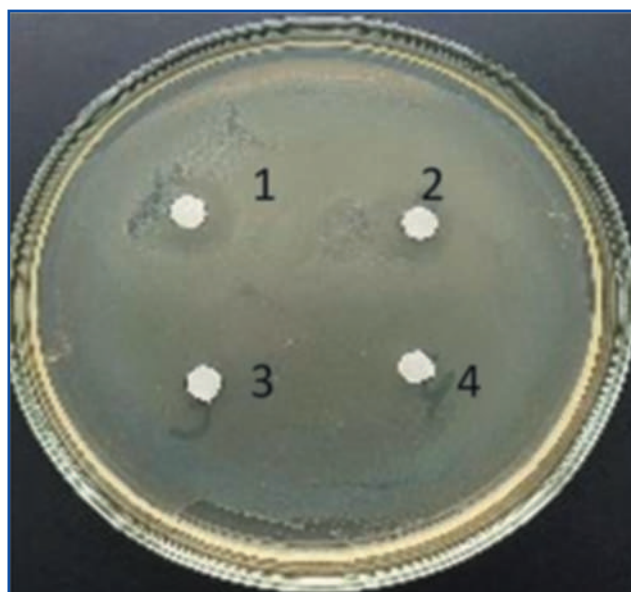
Розведення розчину Бріомосс Сільвер Спрей у співвідношенні 1 : 10 не приводило до затримки росту тестових штамів бактерій.

Результати визначення чутливості умовно-патогенних мікроорганізмів наведені у табл. 1 та на рис. 1.

Таким чином, Бріомосс Сільвер Спрей чинить протимікробну дію щодо основного специфічного для людини бактеріального патогену, який є збудником фарингіту та тонзиліту, — *Streptococcus pyogenes*. Крім того, він пригнічує ріст та розмноження *Streptococcus pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*, які також є частою причиною інфекційно-запального процесу ротоглотки.

Висновки

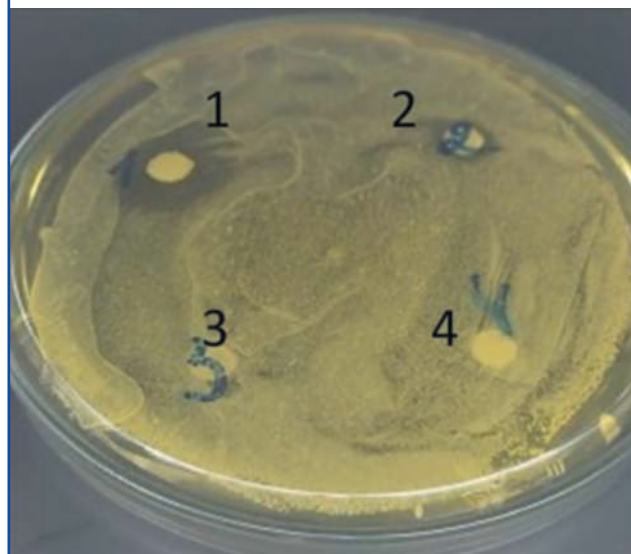
Медичний виріб Бріомосс Сільвер Спрей чинив виражену антибактеріальну дію щодо тестових штамів стафілококів (*Streptococcus pyogenes* ATCCC 21059 та *Staphylococcus aureus* ATCCC 25923) та помірну щодо *Streptococcus pneumoniae* ATCCC 49619. Антимікробна



Streptococcus pneumoniae ATCCC 49619



Streptococcus pyogenes ATCCC 21059



Staphylococcus aureus ATCCC 25923

Рисунок 1. Антибактеріальна дія медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей

Примітки: 1 — нативний розчин Бріомосс Сільвер Спрей, 2 — розведення розчину Бріомосс Сільвер Спрей у співвідношенні 1 : 1 зі стерильним 0,9% розчином натрію хлориду, 3 — розведення розчину Бріомосс Сільвер Спрей у співвідношенні 1 : 10 зі стерильним 0,9% розчином натрію хлориду, 4 — стерильний 0,9% розчин натрію хлориду.

Таблиця 1. Результати вимірювань зон затримки росту тестових штамів за використання нативного розчину Бріомосс Сільвер Спрей та його розведень

| Досліджені штами | Розведення Бріомосс Сільвер Спрей | | | Стерильний 0,9% розчин натрію хлориду |
|---|-----------------------------------|------------|---------|---------------------------------------|
| | Нативний розчин | 1 : 1* | 1 : 10* | |
| | Діаметр зони затримки росту, мм | | | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> ATCCC 21059 | 17,0 ± 2,6 | 12,7 ± 3,1 | 0 | 0 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCCC 49619 | 12,7 ± 0,6 | 10,3 ± 0,6 | 0 | 0 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCCC 25923 | 21,3 ± 1,1 | 15,3 ± 0,6 | 0 | 0 |

Примітка: * — для розведення використано стерильний 0,9% розчин натрію хлориду.

дія була дозозалежною та зберігалася при використанні розведення 1 : 1, але не 1 : 10.

Ефективність медичного виробу Бріомосс Сільвер Спрей проти типових збудників бактеріальних інфекцій підтверджує його терапевтичний потенціал у лікуванні запальних захворювань горла та ротової порожнини.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Alexander J.W. History of the medical use of silver. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2009. Vol. 10. № 3. P. 289-292.
- Almanza-Reyes H., Moreno S., Plascencia-López I. et al. Evaluation of silver nanoparticles for the prevention of SARS-CoV-2 infection in health workers: In vitro and in vivo. *PLoS One*. 2021. Vol. 16. № 8. P. e0256401.
- Anderson J., Paterek E. Tonsillitis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NB44342/>
- Bruna T., Maldonado-Bravo F., Jara P. et al. Silver nanoparticles and their antibacterial applications. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol. 22. № 13. P. 7202.
- Calò L., Passali G.C., Galli J. et al. Role of biofilms in chronic inflammatory diseases of the upper airways. *Adv. Otorhinolaryngol*. 2011. Vol. 72. P. 93-96.
- Chen C.Y., Yin H., Chen X. et al. Ångstrom-scale silver particle-embedded carbomer gel promotes wound healing by inhibiting bacterial colonization and inflammation. *Sci. Adv*. 2020. Vol. 6. № 43. P. eaba0942.
- Chen M., Shou Z., Jin X. et al. Emerging strategies in nanotechnology to treat respiratory tract infections: realizing current trends for future clinical perspectives. *Drug Deliv*. 2022. Vol. 29. № 1. P. 2442-2458.
- Chen N., Zheng Y., Yin J. et al. Inhibitory effects of silver nanoparticles against adenovirus type 3 in vitro. *J. Virol. Methods*. 2013. Vol. 193. P. 470-477.
- Clement J.L., Jarrett P.S. Antibacterial silver. *Met. Based Drugs*. 1994. Vol. 1. № 5-6. P. 467-482.
- Dakal T.C., Kumar A., Majumdar R.S. et al. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Front. Microbiol*. 2016. Vol. 7. P. 1831.
- Francolini I., Piozzi A., Donelli G. Usnic acid: potential role in management of wound infections. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019. Vol. 1214. P. 31-41.
- Freysdottir J., Omarsdottir S., Ingólfssdóttir K. et al. In vitro and in vivo immunomodulating effects of traditionally prepared extract and purified compounds from *Cetraria islandica*. *Int. Immunopharmacol*. 2008. Vol. 8. № 3. P. 423-430.
- Galdiero S., Falanga A., Vitiello M. et al. Silver nanoparticles as potential antiviral agents. *Molecules*. 2011. Vol. 16. № 10. P. 8894-8918.
- Gurunathan S., Han J.W., Kwon D.N. et al. Enhanced antibacterial and anti-biofilm activities of silver nanoparticles against Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Nanoscale Res. Lett*. 2014. Vol. 9. P. 373.
- Hadrup N., Sharma A.K., Loeschner K. Toxicity of silver ions, metallic silver, and silver nanoparticle materials after in vivo dermal and mucosal surface exposure: A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018. Vol. 98. P. 257-267.
- Jamal M., Ahmad W., Andleeb S. et al. Bacterial biofilm and associated infections. *J. Chin. Med. Assoc*. 2018. Vol. 81. № 1. P. 7-11.
- Ji J.H., Jung J.H., Kim S.S. et al. Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhal Toxicol*. 2007. Vol. 19. № 10. P. 857-871.
- Kempe C., Grüning H., Stasche N., Hörmann K. Isländisch-Moos-Pastillen zur Prophylaxe bzw. Heilung von oralen Schleimhautirritationen und ausgetrockneter Rachenschleimhaut [Icelandic moss lozenges in the prevention or treatment of oral mucosa irritation and dried out throat mucosa]. *Laryngorhinootologie*. 1997. Vol. 76. № 3. P. 186-188.
- Khaky B., Yazdannik A., Mahjobipour H. Evaluating the efficacy of nanosil mouthwash on the preventing pulmonary infection in intensive care unit: a randomized clinical trial. *Med. Arch*. 2018. Vol. 72. № 3. P. 206-209.
- Krüger K., Töpfner N., Berner R. et al. Clinical practice guideline: Sore throat. *Dtsch. Arztebl Int*. 2021. Vol. 118. № 11. P. 188-194.
- Kumar S.N., Mohandas C. An antifungal mechanism of protolichenic acid from the lichen *Usnea albopunctata* lies in the accumulation of intracellular ROS and mitochondria-mediated cell death due to apoptosis in *Candida tropicalis*. *Front. Pharmacol*. 2017. Vol. 8. P. 301.
- Landsdown A.B.G. *Silver in Healthcare: Its antimicrobial efficacy and safety in use*. Royal Society of Chemistry; Cambridge, UK, 2010. 217 p.
- Lara H.H., Romero-Urbina D.G., Pierce C. et al. Effect of silver nanoparticles on *Candida albicans* biofilms: an ultrastructural study. *J. Nanobiotechnology*. 2015. Vol. 13. P. 91.
- Mallmann E.J., Cunha F.A., Castro B.N. et al. Antifungal activity of silver nanoparticles obtained by green synthesis. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2015. Vol. 57. № 2. P. 165-167.
- Menichetti A., Mavridi-Printezi A., Mordini D., Montalti M. Effect of size, shape and surface functionalization on the antibacterial activity of silver nanoparticles. *J. Funct. Biomater*. 2023. Vol. 14. № 5. P. 244.
- Mussin J., Giusiano G. Biogenic silver nanoparticles as antifungal agents. *Front. Chem*. 2022. Vol. 10. P. 1023542.
- Nakamura S., Sato M., Sato Y. et al. Synthesis and application of silver nanoparticles (Ag-NPs) for the prevention of infection in healthcare workers. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20. P. 3620.

28. Naumenko K., Zahorodnia S., Pop C.V., Rizun N. Antiviral activity of silver nanoparticles against the influenza A virus. *J. Virus Erad.* 2023. Vol. 9. № 2. P. 100330.
29. Paju S., Scannapieco F.A. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis.* 2007. Vol. 13. № 6. P. 508-512.
30. Plants medicinal. WHO Consultation on selected medicinal plants. Salerno-Paestum, 2005. 246 p.
31. Pompilio A., Geminiani C., Bosco D. et al. Electrochemically synthesized silver nanoparticles are active against planktonic and biofilm cells of *Pseudomonas aeruginosa* and other cystic fibrosis-associated bacterial pathogens. *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. P. 1349.
32. Rizzello L., Pompa P.P. Nanosilver-based antibacterial drugs and devices: mechanisms, methodological drawbacks, and guidelines. *Chem. Soc. Rev.* 2014. Vol. 43. № 5. P. 1501-1518.
33. Salleh A., Naomi R., Utami N.D. et al. The potential of silver-nanoparticles for antiviral and antibacterial applications: A mechanism of action. *Nanomaterials.* 2020. Vol. 10. P. 1566.
34. Shahverdy A.R., Fakhimi A., Minaian S. Synthesis and effect of silver nanoparacles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus* and *Escherichia coli*. *Nanomedicine.* 2007. Vol. 3. P. 168-171.
35. Shivanna V., Dasegowda V. Comparison of disk diffusion and agar dilution method for the detection of mupirocin resistance in staphylococcal isolates from skin and soft tissue infections. *J. Lab. Physicians.* 2023. Vol. 15. № 3. P. 372-376.
36. Solanki R., Shankar A., Modi U., Patel S. New insights from nanotechnology in SARS-CoV-2 detection, treatment strategy, and prevention. *Mater. Today Chem.* 2023. Vol. 29. P. 101478.
37. Sung J.H., Ji J.H., Song K.S. et al. Acute inhalation toxicity of silver nanoparticles. *Toxicol. Ind. Health.* 2011. Vol. 27. № 2. P. 149-154.
38. Tăbăran A.F., Matea C.T., Mocan T. et al. Silver nanoparticles for the therapy of tuberculosis. *Int. J. Nanomedicine.* 2020. Vol. 15. P. 2231-2258.
39. Türk A.O., Yılmaz M., Kivanç M., Türk H. The antimicrobial activity of extracts of the lichen *Cetraria aculeata* and its protolichesterinic acid constituent. *Z. Naturforsch. C. J. Biosci.* 2003. Vol. 58. № 11-12. P. 850-854.
40. Vorberg G. *Erfahrungsbericht: Flechtenwirkstoffe lindern Reizzustände der 16. Atemwege: Noben den entzündungshemmenden Eigenschaften wirkt sich der Schleimhautschutz besonders günstig aus. Ärztliche Praxis.* 1981. Vol. 5. P. 3068.
41. Wieler L., Vittos O., Mukherjee N., Sarkar S. Reduction in the COVID-19 pneumonia case fatality rate by silver nanoparticles: A randomized case study. *Heliyon.* 2023. Vol. 9. № 3. P. e14419.
42. Wolford R.W., Goyal A., Belgam Syed S.Y. et al. Pharyngitis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519550/>*
43. Xia Z.K., Ma Q.H., Li S.Y. et al. The antifungal effect of silver nanoparticles on *Trichosporon asahii*. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2016. Vol. 49. № 2. P. 182-188.
44. Yılmaz M., Türk A.O., Tay T., Kivanç M. The antimicrobial activity of extracts of the lichen *Cladonia foliacea* and its (-)-usnic acid, atranorin, and fumarprotocetraric acid constituents. *Z. Naturforsch. C. J. Biosci.* 2004. Vol. 59. № 3-4. P. 249-254.
45. Yin I.X., Zhang J., Zhao I.S. et al. The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry. *Int. J. Nanomedicine.* 2020. Vol. 15. P. 2555-2562.
46. Клінічна настанова, заснована на доказах. Тонзиліт. 2021. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_kn_tonzylit.pdf.
47. Недашківська В., Дронова М., Вринчану Н. Біоплівки та їх роль в інфекційних захворюваннях. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2016. Т. 4. № 98. С. 10-19.
48. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Тонзиліт. 2021. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_ukpmd_tonzylit_dd.pdf.

Отримано/Received 03.01.2024

Рецензовано/Revised 31.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 01.02.2024

Information about authors

S. Nyankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nianksl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>

M. Yatsula, Associate Professor at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>

O. Koiro, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6190-4041>

Conflicts of interests. Not declared.

S.L. Nyankovskyy¹, M.S. Yatsula¹, O.O. Koiro²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Throat and oral cavity diseases: nanosilver solutions as the key to successful treatment

Abstract. The current state of scientific knowledge regarding the antibacterial properties of nanosilver and Iceland moss extract is analyzed and summarized. The antibacterial activity of Briomoss Silver Spray, a medicinal product with active ingredients such as nanosilver and Iceland moss extract, was studied. The susceptibility of common pathogens, responsible for oral cavity and pharynx diseases, to different concentrations of Briomoss Silver Spray solution (native, in a 1 : 1 and 1 : 10 dilutions with sterile isotonic saline solution) was assessed using the disk diffusion method. It was found that the native solution had a pronounced antibacterial effect against the test strains of

Streptococcus pyogenes ATCC 21059 and *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 as well as moderate effect against *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, with inhibition zones diameters of 17.0 ± 2.6 mm, 21.3 ± 1.1 mm, and 12.7 ± 0.6 mm, respectively. The antimicrobial effect was maintained when using a 1 : 1 dilution, but not 1 : 10. Therefore, the effectiveness of Briomoss Silver Spray, a medicinal product, against these pathogens confirms its therapeutic potential in treating inflammatory diseases of the throat and oral cavity.

Keywords: silver nanoparticles; Iceland moss extract; antimicrobial activity; inflammatory diseases of the throat and oral cavity

Значення вітаміну D при проведенні профілактики та лікування загострень бронхіальної астми у дітей

Резюме. Актуальність. На сьогодні важливим завданням для дитячої алергології є вдосконалення лікування дітей з бронхіальною астмою для запобігання тяжкому перебігу хвороби, інвалідизації та смертності пацієнтів. **Мета.** Вивчити значення впливу саплементації вітаміну D при проведенні профілактики та лікування загострень бронхіальної астми у дітей. **Матеріали та методи.** Досліджувана група — діти з бронхіальною астмою (164 дитини). Рівень 25(OH)D визначали електрохемилюмінесцентним методом на аналізаторі Eleksys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) за тестом системи Cobas. Рівень ІЛ-4, ІЛ-10 оцінювали за допомогою наборів реактивів для імуноферментного аналізу. Для клінічної оцінки пацієнтів визначався рівень контролю бронхіальної астми та клінічний аналіз загострень захворювання. **Результати.** У результаті порівняння вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів після застосування 2000 МО вітаміну D₃ протягом 6 місяців, після літа та після прийому холекальциферолу у підвищених дозах (4000 МО) протягом 2 місяців встановлено вірогідну різницю між показниками за критерієм Фрідмана ($\chi^2 = 41,211$; $p < 0,05$). Позитивна клінічна динаміка перебігу бронхіальної астми спостерігалась у дітей, у яких загострення відмічались на фоні інфекційного процесу, порівняно з дітьми, які мали загострення на фоні інших факторів. Також у цієї категорії пацієнтів після тривалого прийому вітаміну D за різних режимів дозування при порівнянні показників ІЛ-10 та ІЛ-4 встановлено вірогідну різницю між ними ($p < 0,05$). **Висновки.** Дітям, у яких загострення бронхіальної астми розвивалось на фоні інфекційних процесів, можна рекомендувати цілорічне застосування холекальциферолу, окрім літа, за різних режимів дозування, включно із щоденними високими дозами (4000 МО).

Ключові слова: діти; вітамін D; бронхіальна астма; лікування

Вступ

На сьогоднішній день неперечною є важливість вітаміну D для організму дітей різної вікової категорії [1, 2], дорослих та людей літнього віку. За останнє десятиліття проведено безліч переконливих наукових досліджень, результати яких вказують на необхідність саплементації вітаміну D при захворюваннях різних органів та систем [3–8]. Окрім цього, значимість вітаміну D обговорюється на численних конференціях, конгресах, симпозиумах, круглих столах тощо. Щорічно в Польщі під егідою європейської асоціації EVIDAS проводиться міжнародна конференція, яка безпосередньо присвячена питанням ролі вітаміну D в організмі людини. На останній конференції в 2023 році були подані результати дозування вітаміну D для проведення профілактики

і лікування його дефіциту [8, 9], оскільки вважається, що саме дефіцит цього вітаміну сприяє розвитку соматичної патології в пацієнтів із схильністю до різної патології [10]. В Україні існує підрозділ EVIDAS, куди включені провідні спеціалісти, які працюють у цій галузі, що дає можливість українським науковцям робити свій внесок у розвиток та вивчення цієї проблематики [11]. Усе більш широко результати наукових робіт знаходять застосування в практичній медицині, лікарі частіше скеровують пацієнтів на дослідження рівня вітаміну D у сироватці крові, також у лікарських призначеннях можна частіше спостерігати препарати вітаміну D з профілактичною або лікувальною метою.

Водночас за останні десятиліття людство стикнулося з найбільш поширеною проблемою в медицині —

алергією [12]. Окрім відомих гострих реакцій на білок, що потребують екстреної медичної допомоги, все більше серед населення зустрічаються хронічні форми алергічних захворювань, як-от atopічний дерматит, бронхіальна астма та алергічний риніт, що потребують тривалого лікування пацієнта. Беззаперечно, кожне хронічне алергічне захворювання має негативний вплив на гармонійність розвитку дитячого організму, формування зрілості та становлення всіх органів і систем від народження до підліткового віку. Оскільки на сьогодні саме в нашій країні відмічається збільшення забрудненості навколишнього середовища, а особливо повітря, що пов'язано з військовими діями на нашій землі, та разом з тим проблемою залишається вже існуюча хімізація та загазованість шкідливими речовинами довкілля, привертає увагу саме алергія дихальних шляхів. Також поява нового вірусного тригера COVID-19 сприяє збільшенню загострень респіраторних алергозів у хворих. Бронхіальна астма — алергічне захворювання, що може призводити до перебудови бронхіального дерева з формуванням хронічного легеневого захворювання та необоротними змінами в дихальній системі, що, у свою чергу, веде у подальшому до значного погіршення якості життя хворого та його інвалідизації. Зважаючи на такі дані, науковці продовжують пошуки ефективного лікування та профілактики бронхіальної астми у дітей, а також можливості контролю загострень захворювання. Згідно з результатами багатьох наукових досліджень, вітамін D має імуномодулюючий ефект [14], антибактеріальну, противірусну та протизапальну дію [15]. З огляду на це доцільним є вивчення саплементації вітаміну D при проведенні профілактики загострень бронхіальної астми у дітей.

Мета: вивчити значення впливу саплементації вітаміну D при проведенні профілактики та лікування загострень бронхіальної астми у дітей.

Матеріали та методи

Нами обстежено 164 дитини з діагнозом бронхіальної астми віком від 4 до 14 років.

Рівень 25(OH)D визначали електрохемилюмінесцентним методом на аналізаторі Eleksys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) за тестом системи Cobas.

При проведенні клінічної оцінки пацієнтів визначався рівень контролю бронхіальної астми згідно з такими характеристиками: денні симптоми, обмеження активності, нічні симптоми, потреба в препаратах невідкладної допомоги, результати пікфлоуметрії, загострення протягом року. Окрім цього, здійснювався клінічний аналіз загострень бронхіальної астми згідно з такими ознаками: задишка, частота дихання, участь в акті дихання допоміжної мускулатури, свистячі дистанційні хрипи, частота серцевих скорочень, результати пікфлоуметрії після застосування бета-2-агоніста.

Для уявлення про активність запального процесу ми вивчали рівень прозапальних цитокінів. Рівень ІЛ-4, ІЛ-10 оцінювали за допомогою наборів реактивів для імуноферментного аналізу.

На момент обстеження у дітей не було гострих респіраторних інфекцій та загострень хронічних вогнищ

інфекції, які могли б вплинути на результати імунологічних лабораторних досліджень.

Метаболіт вітаміну D та імунологічні показники визначались у зимовий період, після саплементації вітаміну D у дозі 2000 МО протягом 6 місяців, після літа та після саплементації вітаміну D у дозі 4000 МО протягом 2 місяців. Таким чином, пацієнти перебували під нашим спостереженням протягом року.

Оцінку статусу вітаміну D здійснювали відповідно до визнаних нормативних показників (2011 р.), згідно з якими дефіцит вітаміну D встановлюється при рівні 25(OH)D у сироватці крові нижче за 20 нг/мл (нижче за 50 нмоль/л), недостатність вітаміну D діагностується при рівнях 25(OH)D між 20–29 нг/мл (50–75 нмоль/л), а показник 25(OH)D у сироватці крові від 30 до 50 нг/мл (75–125 нмоль/л) вважається межами норми.

При проведенні статистичного аналізу як захід центральної тенденції використано середній показник (медіану, Me), як розсіювання — нижній і верхній квартилі (Q_1 та Q_3). Для порівняння кількісних показників між двома групами дітей з алергічними захворюваннями використовували показник Уїлкоксона (W), визначаючи критерій знакових рангів Уїлкоксона (Z), різниця вірогідна при $p < 0,05$; при декількаразовому порівнянні вибірки дітей з алергічними захворюваннями після отримання холекальциферолу в різному дозуванні застосовували критерій Фрідмана (χ^2), різниця вірогідна при $p < 0,05$. Взаємозв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та рівнем цитокінів алергічного запалення (ІЛ-4, ІЛ-10) у крові дітей з алергічними захворюваннями вивчали кореляційним методом, визначаючи коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (ρ).

Дослідження виконане з дотриманням положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (з 2008 року), за згодою біоетичної комісії (протокол засідання № 76 від 25.12.2013 року). Дослідження проводилося після отримання письмової згоди батьків чи опікунів кожної обстежуваної дитини.

Результати

Серед усіх 164 клінічних випадків бронхіальної астми у 41 випадку ($8,9 \pm 2,8$ %) була персистуюча бронхіальна астма легкого ступеня тяжкості, у 83 дітей ($72,4 \pm 4,3$ %) була діагностована персистуюча бронхіальна астма середнього ступеня тяжкості та у 40 дітей ($18,7 \pm 2,3$ %) — персистуюча бронхіальна астма тяжкого ступеня.

Серед цих пацієнтів в 101 дитини перебіг бронхіальної астми був тісно пов'язаний з ГРІ або активністю хронічного інфекційного запального процесу в лор-органах, тобто часто загострення бронхіальної астми були на фоні інфекцій. У 22 пацієнтів був хронічний тонзиліт, 18 пацієнтів мали явища хронічного аденоїдиту. У дітей з хронічними вогнищами інфекції та решти обстежуваних дітей періодично протягом року фіксувались епізоди ГРІ у вигляді фарингітів, ларингітів, трахеїтів та бронхітів.

При отриманні результатів лабораторних досліджень середній показник 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові дітей з алергічними захворюваннями становив 22,31 нг/мл (Me = 22,31; Q₁ = 18,21; Q₃ = 29,16).

Згідно з рекомендаціями із застосування препаратів вітаміну D [8], дітям з алергічними хворобами було призначено препарат вітаміну D₃ у дозі 2000 МО щодня протягом 6 місяців. Середній показник 25(OH)D у сироватці крові в пацієнтів після прийому холекальциферолу становив 33,65 нг/мл (Me = 33,65; Q₁ = 24,64; Q₃ = 40,12).

Протягом сонячної пори прийом препарату вітаміну D₃ було припинено. Після цього середній рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей становив 34,11 нг/мл (Me = 34,11; Q₁ = 31,32; Q₃ = 42,85).

З метою підсилення терапевтичного ефекту дітям з алергічними захворюваннями було призначено підвищені дози холекальциферолу — 4000 МО щодня впродовж 2 місяців. Після прийому вітаміну D у підвищених терапевтичних дозах середній показник 25-гідроксикальциферолу становив 45,65 нг/мл (Me = 45,65; Q₁ = 42,47; Q₃ = 61,12). У жодної дитини не визначався рівень 25(OH)D у сироватці крові, що перевищував нормальні величини (> 50 нг/мл), та не було клінічних ознак гіпервітамінозу D.

У результаті порівняння вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові у пацієнтів після застосування 2000 МО вітаміну D₃ протягом 6 місяців, після літа та після прийому холекальциферолу у підвищених дозах (4000 МО) протягом 2 місяців встановлена вірогід-

на різниця між показниками за критерієм Фрідмана ($\lambda^2 = 41,211$; $p < 0,05$).

При здійсненні клінічного аналізу перебігу хвороби в дітей з бронхіальною астмою встановлено, що при додаванні до терапії препарату вітаміну D у дітей, у яких загострення захворювання відбувалось на фоні інфекційного процесу, бронхіальна астма була контрольованою, а в дітей, у яких загостренню сприяли інші чинники, бронхіальна астма була контрольована частково. Окрім цього, згідно з критеріями тяжкості загострень бронхіальної астми в першій групі пацієнтів відмічались легкі загострення або загострення середньої тяжкості, тоді як у другій групі хворі мали середньої тяжкості та тяжкі загострення захворювання. Дані наведено в табл. 1, 2.

Пацієнтам, у яких було відмічено поліпшення перебігу бронхіальної астми на фоні саплементативної терапії вітаміну D (101 дитина), було проведено дослідження імунологічних показників (ІЛ-4 та ІЛ-10). З метою виключення впливу періоду хвороби на рівень імунологічних показників в крові у кожного пацієнта їх визначення щоразу проводилось у той самий період захворювання (ремісія чи загострення). У результаті діти з алергічними захворюваннями були розподілені на дві групи: пацієнти, що обстежувались у період загострення захворювання, та ті, у яких імунологічні показники визначалися в період ремісії хвороби.

Нижче наведено результати визначення імунологічних показників у крові дітей з алергічними хворобами, які перебували в періоді загострення захворювання. Отже, вихідний рівень ІЛ-4 становив 187,5 пг/мл

Таблиця 1. Рівень контролю бронхіальної астми в пацієнтів із загостреннями на фоні інфекційних процесів та в пацієнтів із загостреннями на фоні інших факторів

| Характеристика | Пацієнти із загостреннями на фоні інфекційних процесів (n = 101) | Пацієнти із загостреннями на фоні інших факторів (n = 63) |
|---|--|---|
| Денні симптоми | Менше ніж 2 епізоди на тиждень | Більше ніж 2 епізоди на тиждень |
| Обмеження активності | Немає | Є |
| Нічні симптоми | Немає | Є |
| Потреба в препаратах невідкладної допомоги (інгаляції сальбутамолу) | Менше ніж 2 рази на тиждень | Більше ніж 2 рази на тиждень |
| Результати пікфлоуметрії (ПОШВ) | Норма | < 80 % від належної величини |
| Загострення | Немає | 1 на рік або більше |

Таблиця 2. Критерії тяжкості загострень бронхіальної астми в пацієнтів із загостреннями на фоні інфекційних процесів та в пацієнтів із загостреннями на фоні інших факторів

| Ознака | Пацієнти із загостреннями на фоні інфекційних процесів (n = 101) | Пацієнти із загостреннями на фоні інших факторів (n = 63) |
|---|--|---|
| Задихка | При ходьбі | При розмові |
| Частота дихання | Збільшення до 20 % від вікових норм | Збільшення до 30 % від вікових норм |
| Участь в акті дихання допоміжної мускулатури | Немає | Є |
| Свистячі дистанційні хрипи | Немає | Помірні |
| Частота серцевих скорочень | Норма | Збільшена на 20–30 % від норми |
| Результати пікфлоуметрії після застосування бета-2-агоніста | > 80 % | 60–80 % |

($Me = 187,5$; $Q_1 = 79,4$; $Q_3 = 254,3$), після застосування холекальциферолу у дозі 2000 МО протягом 6 місяців — $130,3$ пг/мл ($Me = 130,3$; $Q_1 = 81,2$; $Q_3 = 206,2$); після літньої пори — $129,2$ пг/мл ($Me = 129,2$; $Q_1 = 78,3$; $Q_3 = 174,7$), після застосування препарату вітаміну D_3 у дозі 4000 МО протягом 2 місяців — $120,8$ пг/мл ($Me = 120,8$; $Q_1 = 69,1$; $Q_3 = 142,8$). При порівнянні показників ІЛ-4 встановлено вірогідну різницю між ними ($p < 0,05$). Вихідний рівень ІЛ-10 у дітей з алергічними хворобами у період загострення становив $60,4$ пг/мл ($Me = 60,4$; $Q_1 = 52,7$; $Q_3 = 76,7$), після прийому препарату вітаміну D_3 у дозі 2000 МО щодня протягом 6 місяців — $46,6$ пг/мл ($Me = 46,6$; $Q_1 = 39,8$; $Q_3 = 53,7$), після літа — $44,8$ пг/мл ($Me = 44,8$; $Q_1 = 37,3$; $Q_3 = 52,9$), після застосування холекальциферолу у дозі 4000 МО — $34,8$ пг/мл ($Me = 34,8$; $Q_1 = 29,8$; $Q_3 = 43,6$). При порівнянні показників ІЛ-10 встановлено вірогідну різницю між ними ($p < 0,05$).

Далі наведено результати визначення імунологічних показників у крові дітей з алергічними захворюваннями, які перебували в періоді ремісії хвороби. Вихідний рівень ІЛ-4 у період ремісії у дітей з алергічними захворюваннями становив $41,9$ пг/мл ($Me = 41,9$; $Q_1 = 24,7$; $Q_3 = 110,2$), після застосування холекальциферолу у дозі 2000 МО щодня протягом 6 місяців — $40,2$ пг/мл ($Me = 40,2$; $Q_1 = 25,5$; $Q_3 = 90,2$), після літньої пори — $31,2$ пг/мл ($Me = 31,2$; $Q_1 = 24,4$; $Q_3 = 86,1$), а після прийому препарату вітаміну D_3 у дозі 4000 щодня протягом 2 місяців — $30,9$ пг/мл ($Me = 30,9$; $Q_1 = 19,8$; $Q_3 = 66,9$); спостерігалась тенденція до зниження рівня ІЛ-4 у крові дітей у період ремісії захворювання. Вихідний рівень ІЛ-10 у дітей з алергічними захворюваннями становив $46,4$ пг/мл ($Me = 46,4$; $Q_1 = 23,7$; $Q_3 = 61,6$), після застосування препарату вітаміну D_3 у дозі 2000 МО щодня протягом 6 місяців — $36,7$ пг/мл ($Me = 36,7$; $Q_1 = 23,6$; $Q_3 = 58,7$), після літньої пори — $32,6$ пг/мл ($Me = 32,86$; $Q_1 = 15,7$; $Q_3 = 53,6$), після застосування 4000 МО холекальциферолу щодня курсом два місяці — $30,9$ пг/мл ($Me = 30,9$; $Q_1 = 10,2$; $Q_3 = 49,6$). При порівнянні показників ІЛ-10 встановлено вірогідну різницю між ними ($p < 0,05$).

При індивідуальному порівнянні у кожної дитини динаміки рівня $25(OH)D$ та динаміки ІЛ-4, ІЛ-10 у крові на фоні надходження холекальциферолу в організм з ендogenous та екзогенного джерел у різні періоди захворювання виявлено, що при зростанні рівня $25(OH)D$ у сироватці крові відбувається зниження ІЛ-4 та ІЛ-10. Оскільки для кожної дитини коливання рівня ІЛ-4, ІЛ-10 та $25(OH)D$ відбувалось в індивідуальному діапазоні, то розрахунок коефіцієнта кореляції було проведено відповідно до показників кожної дитини, зокрема, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена коливався у межах $0,7 \leq \phi \leq 1,0$, що свідчить про сильний зворотний кореляційний зв'язок.

Обговорення

Відомо, що на сьогодні проблема тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей та досягнення контролю над цим захворюванням, зменшення смертності серед пацієнтів залишається не вирішеною, клінічна

медицина в цьому питанні вимагає постійного розвитку та оптимізації лікування цієї категорії хворих [16]. Метою нашого дослідження був пошук способу поліпшення лікування дітей з бронхіальною астмою шляхом включення до основного лікування препаратів вітаміну D. Безперечно, що на сьогодні основою лікування бронхіальної астми залишається застосування бронходилататорів та системних і топічних глюкокортикостероїдів. Опубліковано безліч даних з розробки різних схем базового лікування для дітей різного віку з бронхіальною астмою та в різні періоди захворювання (загострення і ремісія) [17, 18]. Водночас науковці намагаються вивчити ефективність включення до основної терапії додаткових фармакологічних препаратів, зокрема, за останні роки опубліковані дані щодо оцінки перебігу бронхіальної астми із застосуванням біологічних препаратів, відмічалось поліпшення ефективності лікування цієї категорії пацієнтів [19]. Під час наших спостережень усі пацієнти також проходили стандартизовану підтримуючу терапію в період ремісії та базове лікування при загостренні хвороби з включенням препаратів вітаміну D у різні періоди. На сьогодні оприлюднені дані із застосування вітаміну D у дітей з алергічними захворюваннями, що показали позитивну динаміку бронхіальної астми, атопічного дерматиту та алергічного риніту після лікування холекальциферолом в дітей, які первинно мали дефіцит цього вітаміну [17]. Для нашого обстеження ми обрали групу дітей тільки з бронхіальною астмою, зважаючи на вищий показник її поширеності та смертності серед дітей з цим захворюванням порівняно із дітьми з іншими алергічними хворобами. У нашій обстежуваній групі більшість пацієнтів мали недостатність вітаміну D, що потребувало подальшої корекції. Останніми роками зустрічаються наукові публікації, у яких вивчався вплив застосування вітаміну D на перебіг бронхіальної астми у дітей, описано приріст вітаміну D у сироватці крові пацієнтів після його вживання протягом 6 місяців, також відмічалось зменшення епізодів загострення хвороби, легший перебіг загострень, поліпшення показників зовнішнього дихання у хворих з бронхіальною астмою [20–22]. Незважаючи на це, досі не розроблені рекомендації щодо застосування холекальциферолу у дітей з бронхіальною астмою, які б висвітлювали тривалість застосування препарату вітаміну D, дозування та диференційовані підходи у лікуванні цим вітаміном щодо періоду хвороби (загострення, ремісія). Упродовж нашого дослідження пацієнти приймали препарат вітаміну D протягом майже року, спочатку 6 місяців у дозі 2000 МО щодня та після літньої пори у високих дозах — 4000 МО щодня. Нормативних показників вітаміну D було досягнуто після вживання 2000 МО щодня протягом 6 місяців, у літню пору показники утримувались на належному рівні без препарату, після 4000 МО показники підвищилися, але не перевищували верхньої межі норми, спостерігалось вірогідне зростання вмісту вітаміну D у сироватці крові хворих. Отримані дані дозволили сформулювати рекомендації щодо тривалості та дозування вітаміну D для дітей з бронхіальною астмою.

Після проведення клінічної оцінки відмічалось поліпшення перебігу в групі дітей з бронхіальною астмою, у яких загострення відбувалось на фоні інфекційного процесу, порівняно з групою дітей, у яких домінували інші тригери. Отже, застосування вітаміну D більш доцільно у дітей, у яких загострення бронхіальної астми спровоковані інфекційним агентом, що є пусковим у розвитку алергічного запалення. Таке твердження підтримується результатами дослідження наших українських колеґ, які встановили, що частота ГРІ у дітей з рекурентними захворюваннями є вищою в пацієнтів з нижчими показниками вітаміну D, а прийом цього препарату впливає на зменшення частоти ГРІ в дітей з рекурентними захворюваннями [23].

Деякі дослідження висвітлюють зміну імунологічних показників у дітей з бронхіальною астмою при застосуванні вітаміну D, в одному з них відмічається вірогідне зниження ІЛ-4, однак не спостерігається вірогідного зниження ІЛ-10 [24], в іншому експериментальному дослідженні у мишей з бронхіальною астмою, які отримували вітамін D, відмічались зміни ІЛ-4 та ІЛ-10 при поліпшенні перебігу хвороби [25]. Для нас важливо було оцінити зміну ІЛ-4 та ІЛ-10 в дітей з досягнутим клінічним ефектом, тобто в дітей з бронхіальною астмою, у яких загострення були на фоні інфекційного процесу. У цієї категорії хворих відмічались зниження ІЛ-4 та ІЛ-10 у період загострення та ремісії хвороби, що ще раз доводить зменшення алергічного запалення в пацієнтів при тривалому прийомі вітаміну D за різних режимів дозування.

Висновки

Згідно з результатами нашого дослідження підтверджено позитивну роль вітаміну D у перебігу бронхіальної астми в дітей. Встановлено, що при застосуванні вітаміну D упродовж 6 місяців у дозі 2000 МО щодня, з перервою на літо та після прийому цього вітаміну протягом 2 місяців у дозі 4000 МО щодня спостерігається позитивна клінічна динаміка та вірогідне зниження рівня прозапальних цитокінів у дітей, хворих на бронхіальну астму, у яких тригером були вірусно-бактеріальні інфекції.

Застосування вітаміну D за різних термінів і дозування може бути рекомендовано для даної категорії дітей.

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

Внесок авторів. Тязька О.В. — концепція та дизайн дослідження; Сельська З.В. — збір і обробка матеріалів, аналіз даних, написання тексту.

Список літератури

1. Taylor S.N. Vitamin D in toddlers, preschool children, and adolescents. *Ann. Nutr. Metab.* 2020. 76(2). 30-41. <https://doi.org/10.1159/00050563>.
2. Miller W.L., Imel E.A. Rickets, Vitamin D, and Ca/P Metabolism. *Horm. Res. Paediatr.* 2022. 95(6). 579-592. <https://doi.org/10.1159/000527011>.

3. Holick M.F. The One-Hundred-Year Anniversary of the Discovery of the Sunshine Vitamin D3: Historical, Personal Experience and Evidence-Based Perspectives. *Nutrients.* 2023. 15(3). 593. <https://doi.org/10.3390/nu15030593>.
4. Kocyigit B.F., Sagtaganov Z., Yessirkepov M., Akyol A. Assessment of complementary and alternative medicine in the management of ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia syndrome. *Rheumatol. Int.* 2023 Apr. 43(4). 617-625. doi: 10.1007/s00296-022-05267.
5. Talaei A., Ghorbani F., Asemi Z. The effects of Vitamin D supplementation on thyroid function in hypothyroid patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018. 22(5). 584-588. doi: 10.4103/ijem.IJEM_603_17.
6. Buldygina Y., Sokolova L., Pushkarev V., Shlyakhtych S. et al. Effects of vitamin D in thyroid autoimmune pathologies: literature review and own data. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(5). 400-410. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241518>.
7. Wimalawansa S.J. Vitamin D and cardiovascular diseases: causality. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. 175. 29-43. doi: 10.1016/j.jsmb.2016.12.016.
8. Berridge M.J. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J.* 2017. 474 (8). 1321-1332. doi: 10.1042/BCJ20170042.
9. Pludowski P., Kos-Kudla B., Walczak M. et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients.* 2023. 15(3). 695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>.
10. Pludowski P., Takacs I., Boyanov M. et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients.* 2022. 14(7). 1483. doi: 10.3390/nu14071483.
11. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020. 74. 1498-1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>.
12. Povoroznyuk V., Balatska N., Grygorieva N. Correction of Vitamin D Deficiency with High Doses of Cholecalciferol. *Pain, Joint, Spine.* 2021. 23(3). 32-41. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.3.23.2016.85004>.
13. Mazur M., Czarnobilska M., Dyga W. et al. Trends in the Epidemiology of Allergic Diseases of the Airways in Children Growing Up in an Urban Agglomeration. *J. Clin. Med.* 2022. 11(8). 2188. doi: 10.3390/jcm11082188.
14. Sirbe C., Rednic S., Grama A. et al. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(17). 9784. <https://doi.org/10.3390/ijms23179784>.
15. Bishop E.L., Ismailova A., Dimeloe S. et al. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus.* 2021. 5(1). 1-23. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>.
16. Martin J., Townshend J., Brodlie M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Pediatr. Open.* 2022. 6(1). e001277. doi: 10.1136/bmjpo-2021-001277.
17. Murphy K.R., Hong J.G., Wandalsen G. et al. Nebulized Inhaled Corticosteroids in Asthma Treatment in Children 5 Years or Younger: A Systematic Review and Global Expert Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020. 8(6). 1815-1827. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.042>.
18. Castagnoli R., Brambilla I., Giovannini M. et al. New approaches in childhood asthma treatment. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2023. 23(4). 319-326. doi: 10.1097/ACI.0000000000000922.
19. Li Q., Zhou Q., Zhang G. et al. Vitamin D Supplementation and Allergic Diseases during Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022. 14(19). 3947. doi: 10.3390/nu14193947.
20. Wang M., Liu M., Wang C. et al. Association between vitamin D status and asthma control: a meta-analysis of randomized trials. *Respir. Med.* 2019. 150. 85-94. doi: 10.1016/j.rmed.2019.02.016.

21. Chen Z., Peng C., Mei J. et al. Vitamin D can safely reduce asthma exacerbations among corticosteroid-using children and adults with asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Res.* 2021. 92. 49-61. doi: 10.1016/j.nutres.2021.05.010.

22. Liu M., Wang J., Sun X. A Meta-Analysis on Vitamin D Supplementation and Asthma Treatment. *Front. Nutr.* 2022. 6(9). 860628. doi: 10.3389/fnut.2022.860628.

23. Вплив саплементції вітаміну D на частоту і перебіг рекурентних респіраторних захворювань. *Child's Health.* 2023. 18(5). 345-351. doi: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1612.

24. Sapartino G., Wong G.W.K., Indrati A.R. et al. The Association between Vitamin D, Interleukin-4, and Interleukin-10 Levels and CD23+ Expression with Bronchial Asthma in Stunted Children. *Biomedicines.* 2023. 11(9). 2542. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092542>.

25. Rouhi Y., Naseri F., Tahmasebi E. et al. Effect of Vitamin D on the Expression Level of the IL-10 and IL-4 in Asthmatic Mice. *Biointerface Research in Applied Chemistry.* 2020. 10(6). 7077-7084. <https://doi.org/10.33263/BRIAC106.70777084>.

Отримано/Received 04.01.2024

Рецензовано/Revised 14.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.01.2024 ■

Information about authors

Z.V. Selska, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: zoryana_888@ukr.net; phone: +380 (98) 211-74-61; <https://orcid.org/0000-0001-8582-695X>

O.V. Tiazhka, MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: peditria1nmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9223-5496>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. O.V. Tiazhka — study concept and design; Z.V. Selska — collection and processing of materials, data analysis, text writing.

O.V. Tiazhka, Z.V. Selska

Bogomolets National Medical University, Kyiv

The value of vitamin D in the prevention and treatment of exacerbations of bronchial asthma in children

Abstract. Background. Today, an important task for children's allergology is to improve the treatment of children with bronchial asthma in order to prevent the severe course of the disease, disability and mortality of patients. The purpose was to study the effect of vitamin D supplementation in the prevention and treatment of exacerbations of bronchial asthma in children. **Materials and methods.** The research group is 164 children with bronchial asthma. The level of 25(OH)D was evaluated by the electrochemiluminescence method on the Elecsys 2010 analyzer (Roche Diagnostics, Germany) according to the Cobas system test. The level of interleukin (IL) 4, IL-10 was assessed using sets of reagents for enzyme immunoassay. For the clinical assessment of patients, the level of bronchial asthma control was determined, and clinical analysis of disease exacerbations was conducted. **Results.** As a result of the comparison of the initial level of 25(OH)D in the blood serum of patients, after the use of 2,000 IU of vitamin D₃

for 6 months, after the summer and after taking cholecalciferol in increased doses (4,000 IU) for 2 months, a significant difference was found between the indicators according to the Friedman test ($\lambda^2 = 41.211$; $p < 0.05$). A positive clinical dynamics of bronchial asthma was observed in children in whom exacerbations were detected against the background of an infectious process, compared with children who had exacerbations against the background of other factors. Also, in this category of patients, after long-term intake of vitamin D with different dose regimens, a significant difference was found ($p < 0.05$) when comparing IL-10 and IL-4 indicators. **Conclusions.** Children with bronchial asthma exacerbation against the background of infectious processes can be recommended a year-round use of cholecalciferol, except for summer, with different dose regimens, including high daily doses (4,000 IU).

Keywords: children; vitamin D; bronchial asthma; treatment

ПОТУЖНИЙ ЕНТЕРОСОРБЕНТ!



Diosmectite 1,5 г



**РОЗУМНА
СОРБЦІЯ¹**



**ЦИТОМУКО-
ПРОТЕКЦІЯ²**



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



УДК 619:616.98:578

Крамарьов С.О.¹, Євтушенко В.В.¹, Євтушенко О.М.²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2», м. Київ, Україна

Роль діоктаедричного смектиту в лікуванні інфекційних діарей. Огляд сучасних літературних даних та власний досвід застосування

Резюме. Інфекційна діарея залишається однією з основних причин захворюваності та смертності, особливо серед дитячого населення. За даними Центру громадського здоров'я України, в країні реєструється в середньому за рік 67 975 випадків інфекційної діареї впродовж 2019–2022 років. Лікування інфекційної діареї базується на ключових принципах, спрямованих на зменшення симптомів, боротьбу з інфекцією та захист від ускладнень. Поряд з регідратаційною терапією, яка залишається основою лікування діарей, свою ефективність щодо полегшення та скорочення симптомів продемонстрували ентеросорбенти. Діоктаедричний смектит — це природна алюмомагнієво-сілікатна глина, яка показала здатність скорочувати тривалість діареї і зменшувати частоту та об'єм дефекації. Його використання як допоміжної терапії у випадках інфекційної діареї підтримується кількома сучасними міжнародними рекомендаціями. Механізм дії діоктаедричного смектиту полягає, зокрема, у здатності адсорбувати збудників інфекції та їх токсини, пригніченні взаємодії речовин, що здатні провокувати діарею, з рецепторами слизової оболонки кишечника та підтримуючому впливі на нормальну мікрофлору кишечника. Діоктаедричний смектит також продемонстрував дуже сприятливий профіль безпеки без серйозних побічних ефектів навіть у педіатричній популяції. У цьому дослідженні ми наводимо огляд літератури і публікуємо результати власного досвіду вивчення ефективності діоктаедричного смектиту в контрольованому дослідженні у госпіталізованих дітей з гострою інфекційною діареєю, проведеному в нашому центрі.

Ключові слова: інфекційна діарея; гострий гастроентерит; дегідратація; діти; діоктаедричний смектит; ентеросорбент

Вступ

Інфекційні діареї, незважаючи на значний прогрес у зменшенні смертності за останні десятиріччя, продовжують залишатись однією з основних причин захворюваності, особливо серед дитячого населення. За даними Центру громадського здоров'я України, у період 2019–2022 рр. кількість випадків інфекційної діареї в країні в середньому становила 67 975 на рік, або 162,2 випадку на 100 тисяч населення. За 5 місяців 2023 р. порівняно з аналогічним періодом 2022 р. захворюва-

ність на сальмонельоз зростає у 1,8 раза, шигельоз — на 18,3 %, кампілобактеріоз — у 1,9 раза, гострий лямбліоз — у 2,1 раза [1].

Лікування інфекційних діарей зазвичай базується на кількох принципах, які спрямовані на зменшення симптомів, боротьбу з інфекцією та запобігання ускладненням. Поруч з регідратацією та антибактеріальною терапією важлива роль належить засобам, здатним полегшувати симптоми захворювання та прискорювати одужання хворих. Така терапія має назву

«активна терапія», і до неї відноситься застосування пробіотиків, антисекреторних препаратів та ентеросорбентів [2].

Найважливішу роль у лікуванні інфекційних діарей відіграє регідратаційна терапія. Відновлення та підтримання водно-електролітного балансу дозволяє запобігти серйозним ускладненням з боку різних органів і систем, які виникають внаслідок дегідратації. Першою лінією терапії при зневодненні легкого та помірного ступеня є гіпотонічні засоби для пероральної регідратації. При тяжкій дегідратації, проявах шоку, порушенні свідомості та у випадках неефективності перорального прийому рідини необхідне застосування парентеральної регідратації із використанням ізотонічних розчинів, як-от фізіологічний розчин NaCl, розчин Рінгера [3].

Антибактеріальна терапія при інфекційних діарей пацієнтам дитячого віку здебільшого не показана і має призначатись за певних умов. Зокрема, антибактеріальні препарати рекомендуються у випадку гострої діареї у дітей перших трьох місяців життя, у пацієнтів з недоїданням, при тяжкому перебігу захворювання з підвищеними лабораторними маркерами запалення, за наявності супутньої хронічної патології (імунodefіцит, хвороба Крона, виразковий коліт), якщо діарея має дизентерієподібний характер (біль у животі, випорожнення з домішками крові та/або слизу) та у випадку лабораторно підтвердженої етіологічної ролі таких збудників, як *Campylobacter* та *Shigella* [4].

Для полегшення симптомів та скорочення їх тривалості в терапії гострих інфекційних діарей можуть призначатись пробіотики. Відповідно до сучасних рекомендацій в лікуванні можливе застосування таких штамів, як *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Saccharomyces boulardii* [2]. Призначення пробіотиків, за результатами нещодавнього метааналізу, може скорочувати тривалість діареї на 21,29 дня (95% ДІ: –26,88... –15,71) [5].

Відповідно до положень європейського протоколу з лікування гострих гастроентеритів у дітей для зменшення симптомів діареї та патологічних втрат рідини рекомендується використовувати антисекреторний засіб рацекадотрил. У систематизованому огляді, який був опублікований у 2016 році, автори повідомляють, що рацекадотрил може зменшувати тривалість діареї у дітей на 53,48 години (95% ДІ: –65,64... –41,33), та зменшувати добову кількість випорожнень через 48 годин лікування на 150 г/кг (95% ДІ: –29,1... –8,9) [6].

Ще однією групою засобів, які можуть застосовуватись для більш швидкого поліпшення клінічної симптоматики інфекційних діарей, є ентеросорбенти. У медичній практиці як допоміжна терапія інфекційних діарей широко застосовується діоктаедричний смектит (діосмектит), призначення якого підтримується і сучасними клінічними рекомендаціями [2, 7].

Діоктаедричний смектит — це тип глини, яка належить до сімейства мінералів смектитів. Смектити є одними з найпоширеніших мінералів групи слюди. Вони входять до складу групи слюди монтморилоніту і мають характерну пластинчасту структуру. Діоктаедричний смектит має дві міжшарові поверхні, які складаються із

шарів октаедральних (оксиген-кисневих) комплексів, що оточують шари алюмінієвих іонів. Це структурно дозволяє йому мати велику поверхню, здатну до поглинання вологи та розраховану на зв'язування різних речовин. Його висока пластичність, здатність до утворення гелів та висока поглинаюча здатність роблять його корисним матеріалом у багатьох галузях, і зокрема в медицині.

При інфекційних діарей діосмектит допомагає зменшити частоту та кількість рідких випорожнень, зменшити біль та дискомфорт у животі, а також поліпшити консистенцію випорожнень. Діосмектит утворює захисний шар на слизовій оболонці кишечника, що допомагає запобігти подразненню та запаленню. Це сприяє швидшому відновленню нормальної функції кишечника. Діосмектит має властивість адсорбувати токсини та інфекційні агенти, як-от бактерії або віруси, що сприяє їх видаленню з організму. Це допомагає знизити навантаження на кишечник та поліпшити загальний стан хворого. Діосмектит не забирає рідину з організму, але допомагає зберегти воду та електроліти в кишечнику, зменшуючи ризик дегідратації [8].

Здатність діосмектиту адсорбувати на своїй поверхні інфекційні агенти та їх токсини була доведена дослідженнями *in vivo* та *in vitro*. Yu. Sasaki та співавт. (2017) вивчали здатність смектиту до адсорбції бактеріальних штамів. За їх спостереженнями, смектит активно поглинав бактерії *S. aureus* [9]. Механізм антидіарейного ефекту при ротавірусній інфекції вивчався в роботі V. Buccigrossi та співавт. (2017). У своєму дослідженні автори доводять, що діосмектит активно поглинає ротавіруси та зменшує кількість інфікованих клітин, пригнічує цитотоксичний вплив та знижує активність оксидативного стресу. Крім того, вони зазначають, що діосмектит пригнічує активність молекул NSP4, через які ротавіруси посилюють секрецію хлоридів, провокуючи діарею [10]. У нещодавно опублікованій роботі Videmi Fashina та співавт. (2022) було продемонстровано, що діосмектит активно сорбує токсин піоціанін, що продукується антибіотикорезистентними штамми *Pseudomonas aeruginosa* [11]. В іншому дослідженні на біологічній моделі інтрагастральне введення діосмектиту знижувало концентрацію параквату (гербіцид) в плазмі крові та полегшувало патологічне ураження внутрішніх органів щурів при експериментальному отруєнні паракватом [12]. З початком пандемії SARS-CoV-2 в етіології інфекційних діарей з'явився новий збудник. На сьогодні вже численні спостереження свідчать про високу частоту епізодів діареї, пов'язаних із коронавірусною хворобою, особливо в дитячому віці [13]. В експерименті діосмектит пригнічував взаємодію спайкового білка RBD вірусу SARS-CoV-2 з рецепторами ACE2, а також пригнічував активацію NF-κB і секрецію CXCL10, запобігаючи розвитку запалення слизової кишечника. Автори доводять, що цей ефект діосмектиту дозволяє розглядати його як варіант лікування діареї, пов'язаної з COVID-19 [14, 15].

Важливим біологічним ефектом діосмектиту є протективний вплив на підтримання нормального біоценозу кишечника. За даними С. Нан та співавт. (2021),

діосмектит сприяє утворенню на його поверхні біоплівки з бактерій. Автори відзначають, що цей ефект селективний і поширюється лише на окремі штами, зокрема на такі бактерії, як *L. acidophilus* та *B. longum*. У цій роботі також було продемонстровано, що інші глинисті мінерали, як-от каолін, діатоміт, фігулін, не сприяють утворенню біоплівок [16]. Проведені дослідження також свідчать, що тривалий прийом діосмектиту не призводить до порушень нормальної мікрофлори кишечника [17].

Клінічна ефективність діосмектиту при інфекційних діареях активно вивчалась упродовж останніх років. За результатами метааналізу, опублікованими у 2018 році, застосування діосмектиту у дітей з гострими інфекційними діареями може скоротити тривалість діареї приблизно на добу (MD –24,38 години, 95% ДІ: –30,91... –17,85; докази з низьким рівнем вірогідності) і може зменшити об'єм випорожнень (MD 11,37, 95% ДІ: –21,94... –0,79; докази з низькою вірогідністю). Також збільшується ймовірність припинення діареї на 3-й день лікування (співвідношення ризиків (СР) 2,10, 95% ДІ: 1,30–3,39; докази з низькою вірогідністю). Водночас автори зазначають, що не простежують істотного впливу препарату на частоту випорожнень та потребу у внутрішньовенній регідрації. За результатами метааналізу також зазначається, що діосмектит добре переноситься пацієнтами і єдиний небажаний ефект, про який повідомлялося, за частотою появи суттєво не відрізнявся від контрольної групи (СР 4,71, 95% ДІ: 0,56–39,19; докази з низькою вірогідністю) [18]. У 2018 році був також опублікований огляд та результати метааналізу клінічної ефективності різних терапевтичних засобів при гострих діареях та гастроентериті серед пацієнтів дитячого віку. За результатами цього дослідження, ефективність діосмектиту щодо скорочення тривалості діареї суттєво не відрізнялась від дії лоперамиду (різниця середніх значень (РС) 6,15 години, 95% ДІ: –7,77; 19,91), пробіотиків (РС 4,58, 95% ДІ: –3,18; 12,19), рацекадотрилу (РС –6,74, 95% ДІ: –16,83; 3,44). Також у даному огляді було показано, що поєднання діосмектиту з *Lactobacillus reuteri* (LGG) мало суттєво кращий ефект, ніж окремо LGG (РС –28,28 (95% ДІ: –39,90... –16,62), та кращий, ніж окремо діосмектит (РС –27,14 (95% ДІ: –42,19... –12,23) [19].

В Україні на фармацевтичному ринку зараз представлений діоктаедричний смектит вітчизняного виробництва Біонорм Детокс у вигляді розчинних таблеток з 1,5 г активної діючої речовини. Ми провели

дослідження для визначення клінічної ефективності цього препарату при інфекційних діареях у дітей, які проходять стаціонарне лікування.

Матеріали та методи

Дослідження постреєстраційне, відкрите, проспективне, порівняльне. Виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Дослідження проводилось на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, інфекційне відділення КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2». У дослідження залучались пацієнти віком від 2 до 18 років, які проходили стаціонарне лікування з приводу гострої інфекційної діареї. Критерієм включення пацієнта у дослідження був встановлений діагноз гострої кишкової інфекції. Критеріями виключення пацієнта з дослідження були такі: наявність супутньої патології, яка може впливати на показники ефективності та переносимості; тривалість захворювання до моменту госпіталізації понад 72 години; тривалість стаціонарного лікування менше ніж 24 години.

Упродовж квітня – травня 2023 року пацієнтам з гострими кишковими інфекціями в комплексній терапії, відповідно до локального протоколу, призначався діосмектит у вигляді препарату Біонорм Детокс згідно з інструкцією із застосування. Серед 56 дітей, які отримували препарат Біонорм Детокс, 53 відповідали критеріям включення/виключення, і вони становили основну групу (Біонорм Детокс «+»). Група порівняння (Біонорм Детокс «–») була відібрана ретроспективно серед пацієнтів, які проходили лікування у весняно-літній період 2019 року, відповідали критеріям включення/виключення і не отримували діоктаедричний смектит у комплексному лікуванні.

Пацієнтам проводилось стандартне клінічне та лабораторне обстеження згідно з локальними протоколами. Для оцінки ефективності досліджуваного лікарського препарату застосовувались такі клінічні критерії: тривалість діареї, день нормалізації випорожнень від початку лікування, частота випорожнень. Додатково оцінювались такі критерії: тривалість лихоманки, тривалість блювання, тривалість симптомів дегідрації.

Оцінку зневоднення проводили за шкалою, яка була запропонована у клінічній настанові ESPGHAN/ESPID [2] (табл. 1).

При обробці даних використовувались стандартні методи описової статистики. Для математичного аналізу застосовувались непараметричні статистичні

Таблиця 1. Оцінка зневоднення

| Параметр | 0 | 1 | 2 |
|-------------------------|--------|---|--|
| Загальний вигляд | Норма | Спрага, неспокій чи сонливість (пробуджується при дотику) | Сонливість, слабкість, холодна шкіра, пітливість |
| Очі | Норма | Дещо запалі | Значно запалі |
| Слизова оболонка (язик) | Волога | Липка | Суха |
| Сльози | Наявні | Зменшені | Відсутні |

Примітка: оцінка 0: відсутність зневоднення; 1–4 бали: деяке зневоднення; 5–8 балів: помірна/тяжка дегідрація.

методи (критерій Манна — Уїтні, хі-квадрат, точний критерій Пірсона).

Результати та обговорення

Основні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів наведені у табл. 2.

Групи суттєво не відрізнялись за демографічними показниками. В обох групах серед встановлених етіологічних чинників переважали ротавірус та сальмонела. В усіх пацієнтів захворювання мало сприятливий, неускладнений перебіг та закінчувалось повним одужанням. Летальних випадків серед груп дослідження не було. Тяжкість дегідратації у всіх пацієнтів була в межах легкої/середньої. Повідомлень про небажані ефекти під час прийому препарату Біонорм Детокс серед пацієнтів з групи дослідження не було.

За тривалістю лихоманки, блювання та дегідратації ми не виявили суттєвої різниці між групами дослідження. Водночас у групі пацієнтів, які отримували Біонорм Детокс, тривалість діареї була на 19,68 години коротшою (95% ДІ: $-1,18... -38,19$), ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Це збігається з результатами метааналізу, які свідчать, що діосмектит може скоротити тривалість діареї приблизно на добу (MD $-24,38$ години, 95% ДІ: $-30,91... -17,85$) [18].

Ми простежили динаміку нормалізації випорожнень у пацієнтів обох груп дослідження. У табл. 3 наведені показники відношення шансів по днях лікування.

У групі пацієнтів, які отримували Біонорм Детокс, прийом препарату асоціювався з вірогідним збільшенням частки дітей, у яких діарея тривала не більше 72 годин, ВШ 2,632 (95% ДІ: 1,044–6,633). Аналогічного висновку дійшли й автори метааналізу, опублікованого у 2018 році, які визначили, що застосування смектиту в

лікуванні інфекційних діарей у дітей може прискорити нормалізацію випорожнень на 3-й день лікування (СР 2,10, 95% ДІ: 1,30–3,39) [18].

Динаміка частоти випорожнень у вигляді середніх значень упродовж семи днів спостереження наведена на рис. 1.

В обох групах спостерігалась тенденція до нормалізації частоти випорожнень упродовж терміну спостереження. Ми не виявили суттєвої різниці в частоті випорожнень між обома групами порівняння.

Це дослідження показало, що препарат Біонорм Детокс у вигляді розчинних таблеток при застосуванні у дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострих інфекційних діарей різної етіології, суттєво скорочував тривалість основного симптому захворювання — діареї. Цей результат корелює з результатами попередніх досліджень і підтверджує позитивний вплив діосмектиту на перебіг гострих інфекційних діарей у дітей. Невелика кількість пацієнтів, залучених

Таблиця 3. Показники відношення шансів (ВШ) нормалізації випорожнень по днях лікування

| День | ВШ (95% ДІ) |
|------|----------------------|
| 1 | 1,512 (0,43–5,317) |
| 2 | 1,991 (0,724–5,479) |
| 3 | 2,632 (1,044–6,633)* |
| 4 | 2,489 (0,905–6,851) |
| 5 | 2,45 (0,604–9,938) |
| 6 | 8,0 (0,851–75,248) |

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

Таблиця 2. Клінічна характеристика груп дослідження

| Показник | Усі | Біонорм Детокс «+» | Біонорм Детокс «-» |
|--|---------------|--------------------|--------------------|
| Вік, роки | 5,64 ± 3,91 | 5,88 ± 3,54 | 5,23 ± 4,47 |
| Стать, n (%) | | | |
| Ч | 42 (50,6) | 25 (47,2) | 17 (56,7) |
| Ж | 41 (49,4) | 28 (52,8) | 13 (43,3) |
| Етіологія, n (%) | | | |
| Аденовірус | 2 (2,4) | 0 (0) | 2 (6,7) |
| Кампілобактер | 3 (3,6) | 3 (5,7) | 0 (0) |
| Ротавірус | 21 (25,3) | 9 (17) | 12 (40) |
| Сальмонела | 15 (18,1) | 12 (22,6) | 3 (10) |
| Не встановлена | 42 (50,6) | 29 (54,7) | 13 (43,3) |
| Тяжкість дегідратації при госпіталізації (у балах) | 3,67 ± 0,89 | 3,98 ± 0,79 | 3,13 ± 0,81 |
| Тривалість лихоманки, год | 38,46 ± 22,95 | 39,40 ± 20,37 | 36,80 ± 26,82 |
| Тривалість блювання, год | 22,27 ± 14,80 | 20,83 ± 16,83 | 24,80 ± 9,77 |
| Тривалість діареї, год | 81,83 ± 41,82 | 74,72 ± 37,20* | 94,40 ± 46,34* |
| Тривалість дегідратації, год | 60,72 ± 24,24 | 61,13 ± 27,41 | 60,00 ± 17,25 |
| День госпіталізації | 1,67 ± 0,89 | 1,72 ± 0,83 | 1,60 ± 0,99 |
| Ліжко-дні | 4,88 ± 2,53 | 4,98 ± 2,97 | 4,70 ± 1,46 |

Примітка: * — статистично вірогідна різниця ($p < 0,05$, відповідно до критерію Манна — Уїтні).

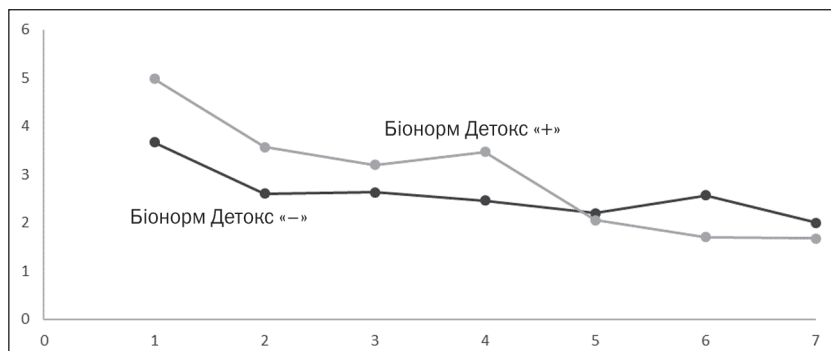


Рисунок 1. Динаміка частоти випорожнень у групах порівняння

у дослідження, та значний відсоток випадків без встановленої етіології не дозволили провести аналіз ефективності діосмектиту при діареях різної конкретної етіології, але попередні клінічні дослідження та дані про біологічні властивості препарату дозволяють припустити, що позитивний ефект поширюється як на вірусні, так і на бактеріальні кишкові інфекції.

Слід зауважити, що як у групі, у якій призначався діосмектит, так і у групі без цього препарату захворювання мало сприятливий перебіг і закінчувалось одужанням. Це підкреслює важливість основних напрямків лікування у вигляді регідратаційної терапії та, за необхідності, антибактеріальних засобів для запобігання ускладненням і забезпечення сприятливого прогнозу захворювання. Діосмектит слід розглядати як додатковий засіб активної терапії, який можна призначати на тлі забезпечення адекватного прийому рідини. Його застосування дозволяє зменшити дискомфорт та прискорити одужання пацієнтів, поліпшити якість лікування. За своєю ефективністю діосмектит не поступається таким засобам, як пробіотики (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG), препаратам, що уповільнюють пропульсивну перистальтику кишечника (лоперамід), та антисекреторним засобам (рацекадотрил). Важливим аргументом на користь призначення діосмектиту також є його добра переносимість. Дотепер повідомлялось практично про єдиний небажаний ефект, пов'язаний з прийомом діосмектиту, — запор, який зустрічається нечасто і коригується відміною препарату.

Висновки

Таким чином, діоктаедричний смектит є ефективним та безпечним лікарським засобом, який дозволяє полегшити симптоми захворювання та скоротити тривалість діареї у дітей з гострими інфекційними діареями. Клінічна ефективність препарату Біонорм Детокс була еквівалентна результатам попередніх досліджень щодо препаратів з аналогічною діючою речовиною (діоктаедричний смектит).

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. Інфекційна захворюваність населення України. [*fekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini* \(accessed Jun. 15, 2023\).](https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan-inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/in-</p>
</div>
<div data-bbox=)

2. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. Vol. 39. No. 1. P. 132-152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.

3. Shane A.L. et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 2017. Vol. 65. No. 12. P. 1963-1973. doi: 10.1093/cid/cix959.

4. Guarino A., Bruzzese E., Giannattasio A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Research.* 2018. Vol. 7. doi: 10.12688/F1000RESEARCH.12328.1.

5. Collinson S. et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 2020. No. 12. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub4.

6. Gordon M., Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: Systematic review and meta-analyses. *Arch. Dis. Child.* 2016 Mar. Vol. 101. No. 3. P. 234-240. doi: 10.1136/archdischild-2015-309676.

7. Rawashdeh M. et al. Review Article National Consensus for the Management of Acute Gastroenteritis in Jordanian Children: Consensus Recommendations Endorsed by the Jordanian Paediatric Society. 2022. Vol. 2022. P. 11.

8. Dupont C., Vernisse B. Anti-diarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children: a review. *Paediatr. Drugs.* 2009. Vol. 11. No. 2. P. 89-99. doi: 10.2165/00148581-200911020-00001.

9. Sasaki Y., Yamamoto O. Bacterial adsorption effect of smectite for wound-healing application. *J. Ceram. Soc. Japan.* 2017. Vol. 125. No. 9. P. 710-712. doi: 10.2109/jcersj2.17088.

10. Buccigrossi V., Russo C., Guarino A., De Freitas M.B., Guarino A. Mechanisms of antidiarrhoeal effects by diosmectite in human intestinal cells. *Gut Pathog.* 2017. Vol. 9. No. 1. P. 2-9. doi: 10.1186/s13099-017-0172-2.

11. Fashina B., Deng Y. Smectite, sepiolite, and palygorskite for inactivation of pyocyanin, a biotoxin produced by drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Microporous Mesoporous Mater.* 2022. Vol. 331. P. 111668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2021.111668>.

12. Jiang Y.-S., Ma Y.-Y., Wang Z.-Q., Li G.-J. Therapeutic effects of smecta or smectite powder on rats with paraquat toxication. *World J. Emerg. Med.* 2013. Vol. 4. No. 2. P. 144-150. doi: 10.5847/wjem.j.isn.1920-8642.2013.02.011.

13. Friedel D.M., Cappell M.S. Diarrhea and Coronavirus Disease 2019 Infection. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2023 Mar. Vol. 52. No. 1. P. 59-75. doi: 10.1016/j.gtc.2022.11.001.

14. Poeta M. et al. Diosmectite inhibits the interaction between SARS-CoV-2 and human enterocytes by trapping viral particles, thereby preventing NF- κ B activation and CXCL10 secretion. *Sci. Rep.* 2021 Nov. Vol. 11. No. 1. P. 21725. doi: 10.1038/s41598-021-01217-2.

15. Poeta M. et al. SARS-CoV-2 causes secretory diarrhea with an enterotoxin-like mechanism, which is reduced by diosmectite. *Heliyon.* 2022 Aug. Vol. 8. No. 8. P. e10246. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10246.

16. Han C. et al. Smectite promotes probiotic biofilm formation in the gut for cancer immunotherapy. *Cell Rep.* 2021. Vol. 34. No. 6. P. 108706. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108706.

17. Da Silva K. et al. Long-term diosmectite use does not alter the gut microbiota in adults with chronic diarrhea. *BMC Microbiol.* 2022 Feb. Vol. 22. No. 1. P. 54. doi: 10.1186/s12866-022-02464-7.

18. Pérez-Gaxiola G., Cuello-García C.A., Florez I.D., Pérez-Pico V.M. Smectite for acute infectious diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 Apr. Vol. 4. No. 4. P. CD011526. doi: 10.1002/14651858.CD011526.pub2.

19. Florez I.D. et al. Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2018. Vol. 13. No. 12. P. 1-22. doi: 10.1371/journal.pone.0207701.

Отримано/Received 05.01.2024

Рецензовано/Revised 19.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.01.2024 ■

Information about authors

S. Kramarov, MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>

V. Yevtushenko, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: evv1972@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>

V. Yevtushenko, Kyiv City Children Clinical Hospital 2, Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Not declared.

S.O. Kramarov¹, V.V. Yevtushenko¹, O.M. Yevtushenko²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Children's Clinical Hospital 2, Kyiv, Ukraine

The role of dioctahedral smectite in the treatment of infectious diarrhea. Modern literature review and own experience

Abstract. Infectious diarrhea remains one of the leading causes of morbidity and mortality, especially among the pediatric population. Public Health Center of Ukraine reports 67,975 average annual number of cases in 2019–2022. Infectious diarrhea treatment is based on the key principles aimed at reducing symptoms, fighting infection, and preventing complications. Along with rehydration therapy, which remains the mainstay of diarrhea management, intestinal adsorbents demonstrated their effectivity in relieving and shortening the symptoms. Dioctahedral smectite is a natural magnesium aluminum silicate clay that showed potency to reduce the duration of diarrhea and decrease the frequency of bowel movements and stool output. Its use as an adjunct therapy in cases of infectious diarrhea is supported by several current interna-

tional guidelines. The mechanism of dioctahedral smectite action is based on the ability to adsorb infectious agents and their toxins, inhibit the interaction of diarrheagenic substances with intestinal mucosal receptors, and on a supportive effect on the normal intestinal microflora. Dioctahedral smectite has also shown a very favorable safety profile, with no serious adverse effects even in the pediatric population. In this study, we present a literature review and report the results of our own experience of studying the effectiveness of dioctahedral smectite in a controlled trial conducted at our center among children hospitalized with acute infectious diarrhea.

Keywords: infectious diarrhea; acute gastroenteritis; dehydration; children; dioctahedral smectite; intestinal adsorbent



Treatment of motility disorders of the upper digestive tract in children with autonomic dysfunction

Abstract. Background. Recently, there has been an increase in the prevalence of the autonomic nervous system (ANS) dysfunction and, against this background, motility disorders of the upper digestive tract (UDT), which, in turn, is the basis for the formation of chronic pathology of the digestive organs in children. The purpose was to improve the treatment of children with ANS dysfunction by studying the type of motility disorders of the UDT and prescribing therapy schemes depending on the type of disorders. **Materials and methods.** The article presents the results of clinical and anamnestic, laboratory, instrumental and psychological research of 109 children aged 6–16 years with autonomic dysfunction. **Results.** All surveyed children were divided into two representative groups: group I (main one, $n = 87$) — patients with autonomic dysfunction and impaired motility of the UDT who by type of motor function were divided into two subgroups: IA — with the acceleration of this function ($n = 18$) and IB — with its slowdown ($n = 69$); group II (comparison one, $n = 22$) — children with autonomic dysfunction without motility disorders of the UDT. In order to treat patients in subgroup IA, they, in turn, were divided into two therapeutic subgroups: IA1 — only basic therapy for autonomic dysfunction, and IA2 — in addition to basic therapy for autonomic dysfunction, correction of motility disorders of the UDT was performed. Patients of subgroup IB were also divided into two subgroups: IB1 — only basic therapy for autonomic dysfunction, and IB2 — in addition to basic therapy for autonomic dysfunction, correction of motility disorders of the UDT was conducted. The effectiveness of treatment for autonomic dysfunction syndrome has been proven, taking into account the type of motility disorders of the UDT. Different treatment regimens were proposed for children with ANS dysfunction without disorders and with the presence of motility disorders. The use in the comprehensive treatment of children with autonomic dysfunction syndrome of drugs that affect the motor function of the upper alimentary canal significantly increases its effectiveness during treatment for 30 days (89.0 versus 57.0 % when motor function slows down). **Conclusions.** The effectiveness of the comprehensive treatment for autonomic dysfunction has been proven, taking into account the type of motility disorders of the UDT. It reliably reduces the risk of recurrence of clinical manifestations of gastrointestinal pathology in children.

Keywords: autonomic dysfunction; motor function; children

Introduction

The syndrome of autonomic dysfunction is one of the most common pathologies among the child population, with a frequency of 30 %. Over time, it can become the basis for the development of hypertension, ischemic heart disease, bronchial asthma, frequent respiratory infections. In 33.3 % of children, autonomic disturbances persist for many years despite treatment, and in 17–20 % of children, they may progress, causing the development of severe somatic diseases [1, 8].

Motility disorders of the digestive tract are observed in more than 30 % of children with gastrointestinal pathology [2].

The frequent absence of organic causes at the base of motility disorders of the digestive tract indicates their dysregulatory nature. Most researchers tend to think that disturbances in autonomic regulation of the sphincter activity play an important role in the origin of motor-evacuation disorders of the digestive tract in children [3, 12].

Environmental factors, namely air pollution, is significant in the development of these pathological conditions in children [13, 14].

One of the important factors in the occurrence of motor-evacuation disorders of the upper digestive tract are disorders of the nervous system in the form of the autonomic nervous system (ANS) dysfunction. Recently, children have been experiencing significant psycho-emotional overload, which in turn causes earlier onset of disorders of the autonomic nervous system function [11].

Arising against the background of disorders from the autonomic nervous system, disorders of the motor function of the digestive tract contribute to a longer and more severe course of gastrointestinal diseases. Therefore, considering the state of the autonomic nervous system in these children is of great importance in terms of developing effective treatment schemes for this pathology.

The purpose: to improve the treatment of children with autonomic dysfunction syndrome by studying the type of motility disorders of the upper digestive tract and prescribing therapy schemes depending on them.

Materials and methods

To achieve the set goal and solve the tasks, 109 children aged 6–16 years with autonomic dysfunction were examined. Clinical and anamnestic, laboratory (common blood and urine tests, feces analysis for helminth eggs and the presence of *H.pylori* antigens), instrumental (fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS), ultrasound examination of the stomach with filling, study of autonomic homeostasis by cardiointervalography) examinations, psychological study methods (determining the levels of situational and personal anxiety using the Spielberger-Hanin test), and statistical processing of the results were used.

Results

Based on the results of clinical and instrumental examination, 109 patients were divided into two representative groups. The main group (I) included 87 children with ANS dysfunction and motility disorders of the UDT. The comparison group (II) consisted of 22 children with ANS dysfunction without motility disorders of the digestive tract. Data on the distribution of the examined patients by age and gender are presented in Table 1.

We did not find a statistically significant difference between the groups either by age distribution ($p = 0.46$) or by gender distribution ($p = 0.81$).

Following our examination scheme, children under observation underwent analysis of complaints, life and disease

history, and objective examination using general clinical, instrumental, and laboratory research methods. We studied the following information: age, gender, the course of pregnancy and childbirth in the mother, diseases in early childhood, the presence of chronic and functional digestive pathology in the parents, autonomic dysfunction in the parents, of the child, the nature of nutrition in infancy and school age, the presence of food allergies and the impact of psychogenic factors, duration of complaints, frequency of exacerbations, results of previous examinations.

To evaluate the clinical course of autonomic dysfunction and motility disorders of the UDT, we studied the symptoms of diseases, taking into account physical data, results of common blood and urine tests, biochemical blood tests, feces analysis for helminth eggs, electrocardiography data, consultations with doctors (otolaryngologist, neurologist, ophthalmologist, endocrinologist), and abdominal ultrasound.

The state of the gastric and duodenal mucosa and the presence of motility disorders in the form of reflux were assessed by us based on FEGDS data, conducted using Richard Wolf 2163 (Germany) and Olympus CLE 10 (Japan) fibroscopes.

Based on the results of the ultrasound examination of the stomach with filling, the type of motility disorders of the upper digestive tract was determined. In 63.3 % of children, a slowdown of motor function was detected, in 16.5 %, its acceleration, and 20.2 % of patients had normal motor function of the upper digestive tract.

During FEGDS, motility disorders of the UDT in the form of duodenogastric reflux were found in 18 (16.5 %) children with ANS dysfunction and complaints of abdominal pain and dyspeptic symptoms. These children, according to the ultrasound of the stomach with filling, had an accelerated evacuation function of the UDT. During the examination for *H.pylori* infection using the stool test, a positive result was obtained in 31.1 % of cases in the main group and in 13.6 % in the comparison one (Table 2). We did not find a connection between *H.pylori* infection and the occurrence of motility disorders of the UDT in children with ANS dysfunction.

Based on the results of the clinical and instrumental examination, children in the main group (I) were divided into two subgroups: IA — 18 (16.5 %) patients with autonomic dysfunction syndrome and accelerated motor function of the UDT; IB — 69 (63.3 %) participants with autonomic dysfunction syndrome and slowed motor function of the UDT.

All children underwent a study of autonomic regulation of heart rhythm using cardiointervalography with the Car-

Table 1. Distribution of examined patients by age and gender

| Group | Age | | | | p | Gender | | | | p |
|--------------------|------|------|-------|------|------|--------|------|------|------|------|
| | 6–10 | | 11–16 | | | Girls | | Boys | | |
| | n | % | n | % | | n | % | n | % | |
| Main, n = 87 | 32 | 36.8 | 55 | 63.2 | 0.46 | 44 | 50.6 | 43 | 49.4 | 0.81 |
| Comparison, n = 22 | 6 | 27.3 | 16 | 72.7 | | 10 | 45.4 | 12 | 54.5 | |

Note (here and in Table 2): comparisons were made using Fisher's exact test.

diospectr device, as well as assessment of reactive (situational) and personal anxiety using the Spielberger-Hanin test.

To conduct treatment, children of the IA subgroup were divided into two therapeutic subgroups: IA1 — only basic therapy for ANS dysfunction, and IA2 — correction of accelerated motor function of the UDT in addition to basic therapy for ANS dysfunction. Patients of the IB subgroup with ANS dysfunction and slowed motor function of the UDT were also divided into two therapeutic subgroups: IB1 — only basic therapy for ANS dysfunction, and IB2 — correction for slowed motor function of the UDT in addition to basic therapy for ANS dysfunction (Table 3).

We assessed the clinical effect of treatment and its impact on the state of autonomic homeostasis. The effectiveness of the treatment was evaluated after a 30-day therapy course based on the degree of regression of the main symptoms of ANS dysfunction (headache, increased fatigue, pain in the heart area, emotional lability) and motility disorders of the UDT (abdominal pain, nausea, belching, appetite disorders).

The analysis of the symptoms of digestive disorders after a 30-day course of treatment demonstrated that abdominal pain persisted in 22.2 % of patients in subgroup IA2 and

55.5 % in subgroup IA1 ($p > 0.05$), as well as in 14.7 % of children in subgroup IB2 and 62.8 % in subgroup IB1 (the difference is statistically significant, $p < 0.05$). Also, in subgroup IB2, dyspeptic symptoms decreased significantly ($p < 0.05$): belching persisted in only 5.9 % of cases, nausea — in 8.8 % (Table 4).

The analysis of the dynamics of ANS dysfunction symptoms after a 30-day treatment showed that complaints of headache persisted in 22.2 % of patients in subgroup IA2, 55.5 % in subgroup IA1 ($p > 0.05$), 5.8 % in subgroup IB2, and in 34.2 % in subgroup IB1 ($p < 0.05$). Also, in most children of subgroups IA2 and IB2, such symptoms as pain in the heart area, increased fatigue, and emotional lability disappeared (Table 5).

In subgroups IA2 and IB2, the treatment led to a significant reduction in the median on the overall symptom scale after 30 days of treatment: 6 (4–7) versus 3 (2–4) and 4 (3–5) versus 3 (2–3), respectively ($p < 0.001$), for both comparisons.

When evaluating the treatment after 12 months, it was found that relapses of clinical manifestations of ANS dysfunction were more frequent in subgroups IA1 and IB1 (30.0

Table 2. *H. pylori* status in children of the main and the comparison groups

| <i>H. pylori</i> status | Main (n = 87) | | Comparison (n = 22) | | p |
|-------------------------|---------------|------|---------------------|------|------|
| | n | % | n | % | |
| Positive | 27 | 31.1 | 3 | 13.6 | 0.12 |
| Negative | 60 | 68.9 | 19 | 86.4 | |

Table 3. Treatment for motility disorders of the UDT in children with autonomic dysfunction syndrome

| Subgroup IA (n = 18) | | Subgroup IB (n = 69) | |
|---|---|---|--|
| Subgroup IA1 | Subgroup IA2 | Subgroup IB1 | Subgroup IB2 |
| 1. Glycine 1 tablet (0.1 g) 3 times a day for 30 days* 2. Nervoheel 1 tablet 3 times a day for 30 days | 1. Glycine 1 tablet (0.1 g) 3 times a day for 30 days* 2. Nervoheel 1 tablet 3 times a day for 30 days 3. Prifinium bromide 1 table (0.3 g) 3 times a day for 10 days | 1. Mebicar 1 tablet (0.3 g) 3 times a day for 30 days* 2. Nervoheel 1 tablet 3 times a day for 30 days | 1. Mebicar 1 tablet (0.3 g) 3 times a day for 30 days* 2. Nervoheel 1 tablet 3 times a day for 30 days 3. Domperidone 1 tablet (0.1 g) 3 times a day for 10 days |

Note: * — according to the local clinical protocol for providing medical care to children with vegetative vascular dystonia under the inpatient conditions of the Kyiv City Children's Clinical Hospital 2 dated July 19, 2020.

Table 4. Evaluation of the effectiveness of treatment in children of the main group (n = 87) after 30 days by symptoms of digestive disorders

| Subgroups | Symptoms | | | | | | | |
|-----------------------|--------------|-------|--------|-------|----------|-------|--------------------|------|
| | Stomach pain | | Nausea | | Belching | | Appetite disorders | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Subgroup IA1 (n = 9) | 5 | 55.5 | 4 | 44.4 | 3 | 33.3 | 2 | 22.2 |
| Subgroup IA2 (n = 9) | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 |
| Subgroup IB1 (n = 35) | 22 | 62.8* | 15 | 42.8* | 12 | 34.2* | 7 | 20.0 |
| Subgroup IB2 (n = 34) | 5 | 14.7* | 3 | 8.8* | 2 | 5.9* | 3 | 8.8 |

Note (here and in Table 5): * — the difference of symptoms in children of subgroups IA1 and IA2, subgroups IB1 and IB2 is statistically significant, $p < 0.05$ according to Fisher's exact test.

and 27.0 % of cases, respectively) than in subgroups IA2 and IB2 (10.0 and 12.0 %).

The recurrence of clinical manifestations of motility disorders of the UDT was more often identified in subgroups IA1 and IB1 (34.2 and 31.4 % of patients, respectively) than in subgroups IA2 and IB2 (11.1 and 14.3 %).

It was found that the comprehensive treatment allows to reduce ($p = 0.03$) the risk of recurrences; the overall effectiveness ratio was 0.39 (95% confidence interval 0.17–0.92) compared to basic therapy.

The analysis of the obtained results showed that the use of drugs affecting the motor function of the UDT in the comprehensive treatment of children with ANS dysfunction significantly ($p < 0.05$) increases its effectiveness during a 30-day course (89.0 versus 57.0 % in cases of slowed motor function of the UDT).

The ultrasound examination of the stomach with filling after the treatment course demonstrated that children of subgroups IA2 and IB2 who received correction for motility disorders of the UDT in addition to basic therapy for ANS dysfunction has a significant ($p < 0.05$) reduction in these disorders compared to patients from subgroups IA1 and IB1 who received only basic therapy for ANS dysfunction (Table 6).

During FEGDS conducted after a treatment course, duodenogastric reflux as a disorder of the motor function of the UDT was identified in 2.3 % of cases in the main group. Before treatment, 16.5 % of children in this group had it. These data indicate a significant improvement in the motor function of the UDT after the treatment course.

Upon examining the main group for *H.pylori* infection using the stool test after the treatment course, a positive *H.pylori* status was identified in 25.3 % of cases compared to 31.1 % before treatment ($p = 0.50$), indicating the therapy conducted had no effect on the rate of *H.pylori* infection in children with ANS dysfunction and motility disorders of the UDT.

After the treatment course, the levels of personal and situational anxiety were assessed in children of subgroup IB2 who received correction for motility disorders of the UDT in addition to basic therapy for ANS dysfunction, showing a decrease ($p < 0.05$) in the degree of personal anxiety compared to subgroup IB1 that received only basic therapy for ANS dysfunction.

The analysis of psychological disorders after the treatment course revealed that children of subgroup IB2 who received correction for motility disorders of the UDT in addition to basic therapy for ANS dysfunction experienced a significant ($p < 0.05$) improvement in psychological state compared to subgroup IB1, which received only basic therapy for ANS dysfunction.

All patients underwent a study of autonomic regulation of heart rhythm using cardiointervalography with the Cardiospectr device after the treatment course.

The results of the children examination were as follows: in subgroup IA1, 7 (77.8 %) patients had parasympathetic dominance, 1 (11.1 %) had sympathetic dominance, and 1 (11.1 %) child had normotonic indicators of the cardiogram; in subgroup IA2, 2 (22.2 %) patients had parasympathetic dominance, 1 (11.1 %) had sympathetic dominance, and 6 (66.7 %) children had normotonic indicators of the cardiogram. In subgroup IB1, 15 (42.9 %) patients showed sympathetic dominance, 3 (8.6 %) had parasympathetic dominance, and 17 (48.5 %) children had normotonic indicators of the cardiogram; in subgroup IB2, 1 (2.9 %) child had parasympathetic dominance, 9 (26.5 %) had sympathetic dominance, and 24 (70.6 %) children had normotonic indicators of the cardiogram (Table 7).

The obtained results showed that in patients of subgroup IA2, thanks to the course of basic therapy for ANS dysfunction and correction of accelerated motor function of the UDT, there is a higher level of normotonia and a decrease

Table 5. Evaluation of the effectiveness of treatment in children of the main group ($n = 87$) after 30 days by symptoms of autonomic dysfunction

| Subgroups | Symptoms | | | | | | | |
|------------------------------|----------|-------|-------------------|-------|------------|-----|--------------------|------|
| | Headache | | Increased fatigue | | Heart pain | | Emotional lability | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Subgroup IA1 ($n = 9$) | 5 | 55.5 | 4 | 44.4 | – | – | 3 | 33.3 |
| Subgroup IA2 ($n = 9$) | 2 | 22.2 | 2 | 22.2 | – | – | 1 | 11.1 |
| Subgroup IB1 ($n = 35$) | 12 | 34.2* | 11 | 31.4* | 1 | 2.8 | 10 | 28.5 |
| Subgroup IB2 ($n = 34$) | 2 | 5.8* | 3 | 8.8* | – | – | 4 | 11.7 |

Table 6. Motility disorders of the UDT in children of the main group ($n = 87$) after a course of treatment

| Subgroup IA ($n = 18$) | | | | Subgroup IB ($n = 69$) | | | |
|--------------------------|------|--------------|-------|--------------------------|------|--------------|-------|
| Subgroup IA1 | | Subgroup IA2 | | Subgroup IB1 | | Subgroup IB2 | |
| n | % | n | % | n | % | n | % |
| 8 | 88.9 | 2 | 22.2* | 33 | 94.3 | 5 | 14.7* |

Note: * – the difference between the indicators in subgroups IA2 and IB2 and in subgroups IA1 and IB1 is statistically significant ($p < 0.05$).

Table 7. Autonomic regulation of heart rhythm in children of the main group (n = 87) after a course of treatment

| Autonomic regulation of heart rhythm | Subgroup IA (n = 18) | | | | Subgroup IB (n = 69) | | | |
|--------------------------------------|----------------------|------|--------------|-------|----------------------|------|--------------|------|
| | Subgroup IA1 | | Subgroup IA2 | | Subgroup IB1 | | Subgroup IB2 | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Parasympathicotonia | 7 | 77.8 | 2 | 22.2 | 3 | 8.6 | 1 | 2.9 |
| Sympathicotonia | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 15 | 42.9 | 9 | 26.5 |
| Normotonia | 1 | 11.1 | 6 | 66.7* | 17 | 48.5 | 24 | 70.6 |

Note: * — the difference in the distribution of indicators in subgroups IA2 and IB2 and in subgroups IA1 and IB1 is statistically significant ($p < 0.05$ according to the I-square test).

in parasympathetic dominance indicators compared to subgroup IA1, which received only treatment for ANS dysfunction (the difference from group IA1 is statistically significant, $p < 0.05$). In children of subgroup IB2, after basic therapy for ANS dysfunction and correction of slowed motor function of the UDT, there is a slightly higher level of normotonia and a reduction in sympathetic dominance indicators compared to subgroup IB1, which received treatment for ANS dysfunction only (however, no statistically significant difference between the groups was found, $p > 0.05$).

Therefore, it can be concluded that the comprehensive treatment for ANS dysfunction and motility disorders of the UDT positively affects not only the disorders of the digestive tract motility but also normalizes the autonomic regulation of heart rhythm. The latter has a positive prognosis for the further course of ANS dysfunction in patients.

Discussion

It can be concluded that motility disorders of the UDT are observed in 80.0 % of children with ANS dysfunction. In 63.3 % of cases, a slowing of motor function is detected, and in 16.5 %, its acceleration. The predominance of slowed motor function in children with motility disorders of the upper digestive tract coincides with the data of other researchers [9, 11]. This indicates certain characteristics of the motility disorders of the gastrointestinal tract in children with autonomic dysfunction.

Most often, according to our data, such changes are observed equally in boys and girls aged 6–16 years against a background of complicated perinatal history and a family history of digestive disorders. The family rate of gastrointestinal diseases in parents of children in the main group was significantly higher than in the comparison one. Other researchers also note the influence of heredity on the occurrence of digestive pathology, namely the development of motility disorders of the digestive tract [10].

The clinical symptoms of motility disorders of the UDT in children with ANS dysfunction is characterized by the presence of an abdominal pain syndrome in 93.5 % and nausea in 81.6 % of cases. The predominance of abdominal pain among clinical manifestations of motility disorders of the upper digestive tract coincides with the data of other authors [5, 6].

Using the stool test, a positive *H.pylori* status was found in 31.0 % of children with motility disorders of the upper digestive tract and autonomic dysfunction syndrome, in-

dicating that it does not influence the occurrence of this pediatric pathology, which coincides with the data of other researchers [4, 7].

Conclusions

1. In the syndrome of autonomic dysfunction, disorders of the motor function of the upper digestive tract are observed in 79.8 % of children (51.3 % of girls and 48.6 % of boys) and are most often accompanied by complaints of abdominal pain (93.5 %) and nausea (81.6 %).

2. The most significant risk factors for the occurrence of motility disorders of the upper digestive tract in children with the syndrome of autonomic dysfunction are a complicated perinatal history and the presence of organic gastrointestinal pathology in the parents of the examined children.

3. *H.pylori* infection was identified in 31.0 % of children with motility disorders of the upper digestive tract and the syndrome of autonomic dysfunction and in 13.6 % of children with the syndrome of autonomic dysfunction without motility disorders, indicating no correlation between *H.pylori* infection and the occurrence of these disorders ($p = 0.12$).

4. The use of drugs affecting the motor function of the upper digestive tract in the comprehensive treatment of children with the syndrome of autonomic dysfunction increases ($p < 0.05$) its effectiveness during a 30-day course (89.0 versus 57.0 % in cases of slowed motor function).

5. Medication correction for motility disorders of the upper digestive tract improves the long-term treatment outcomes in the syndrome of autonomic dysfunction. The recurrence of clinical manifestations of the syndrome of autonomic dysfunction was lower in subgroups with the comprehensive treatment (11.1 and 14.3 %) than in subgroups without the comprehensive treatment (33.3 and 35.0 %); the overall effectiveness ratio was 0.39 (95% confidence interval 0.17–0.92) compared to basic therapy ($p = 0.03$).

References

1. Antypkin Yu.G., Maydannik V.G., Volosovets O.P. et al. The health of children is the future of the country (part 1). *Child's Health*. 2018. 13(1). 1-11 (in Ukrainian).
2. Belousova O.Yu., Kazarian L.A. Risk factors for the development of functional gastrointestinal disorders in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022. 6(126). 62-67. doi: 10.15574/SP.2022.126.62 (in Ukrainian).

3. Volosovets O.P., Kryuchko T.O., Marushko Yu.V., Shadrin O.H., Volosovets T.M. et al. Pathomorphosis of diseases of the digestive system of allergic and non-allergic genesis in children of Ukraine in the dynamics of 25 years of observation. *The World of Biology and Medicine*. 2022. 81. 40-45. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-40-45.
4. Shadrin O.H., Marushko T.L., Nyan'kovs'ka O.S., Bondarenko N.Yu. Algorithm for diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in young children. *Child's Health*. 2019. 14(8). 52-58 (in Ukrainian).
5. Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction. *F1000 Research*. 2019. 8. 1800. doi: 10.12688/f1000research.20529.1.
6. Jones M.P., Faresjö Å., Beath A., Faresjö T., Ludvigsson J. Abdominal Pain in Children Develops with Age and Increases with Psychosocial Factors. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2020. 18(2). 360-367.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.036.
7. Jurdana M., Barlič Maganja D. Regular Physical Activity Influences Gut Microbiota with Positive Health Effects. *IntechOpen*. 2023. doi: 10.5772/intechopen.110725.
8. Khemani P., Mehdirad A. Cardiovascular Disorders Mediated by Autonomic Nervous System Dysfunction. *Cardiol. Rev*. 2019. doi: 10.1097/CRD.0000000000000280.
9. Kim H.G., Cheon E.J., Bai D.S., Lee Y.H., Koo B.H. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig*. 2018. 15(3). 235-245. doi: 10.30773/pi.2017.08.17.
10. Koloski N.A., Jones M., Walker M.M., Holtmann G., Talley N.J. Functional dyspepsia is associated with lower exercise levels: A population-based study. *United European Gastroenterol. J*. 2020. 8(5). 577-583. doi: 10.1177/2050640620916680.
11. Koo K.M., Chun-Jong Kim C.J. The effect of the type of physical activity on the perceived stress level in people with activity limitations. *J. Exerc. Rehabil*. 2018. 14(3). 361-366. doi: 10.12965/jer.1836164.082.
12. Mann N., Kause F., Henze E.K. et al. CAKUT and Autonomic Dysfunction Caused by Acetylcholine Receptor Mutations. *Am. J. Hum. Genet*. 2019. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.10.004.
13. Mitchell J. Physical Inactivity in Childhood from Preschool to Adolescence. *ACSMs Health Fit. J*. 2019. 23(5). 21-25. doi: 10.1249/fit.0000000000000507.
14. Shaw S., Crozier S., Strømmer S., Inskip H., Barker M., Vogel C.; EACH-B Study Team. Development of a short food frequency questionnaire to assess diet quality in UK adolescents using the National Diet and Nutrition Survey. *Nutr. J*. 2021 Jan 12. 20(1). 5. doi: 10.1186/s12937-020-00658-1.
15. Sohail M.U., Yassine H.M., Sohail A., Thani A.A.A. Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders. *Rev. Diabet. Stud*. 2019. 15. 35-48. doi: 10.1900/RDS.2019.15.35.
16. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021. 160(1). 99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.

Received 12.01.2024

Revised 15.02.2024

Accepted 17.02.2024 ■

Information about authors

Y.V. Karulina, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karulina@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5044-2999>
T.I. Shevtsova, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: t_shevtsova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1884-5987>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The research was conducted without grant support.

Authors' contribution. Y.V. Karulina — research design, analysis of the obtained data, writing the text of the article; T.I. Shevtsova — analysis of the obtained data.

Каруліна Ю.В., Шевцова Т.І.

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

Лікування порушень моторної функції верхніх відділів травного тракту в дітей із вегетативною дисфункцією

Резюме. **Актуальність.** Останнім часом відмічається зростання поширеності вегетативної дисфункції (ВД) та на її фоні — порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу (ВВТК), що є основою для формування хронічної патології органів травлення в дітей. **Мета:** удосконалити лікування дітей із ВД шляхом вивчення виду порушень моторної функції ВВТК та призначення схем терапії залежно від типу розладів моторики. **Матеріали та методи.** У статті наведено результати клініко-анамнестичного, лабораторного, інструментального та психологічного дослідження 109 дітей віком 6–16 років з вегетативною дисфункцією. **Результати.** Усі обстежені були поділені на дві репрезентативні групи: основну (група I, n = 87) — діти із синдромом ВД і порушеннями моторної функції ВВТК, які за типом останньої були розділені на дві підгрупи: IA — з прискоренням цієї функції (n = 18) та IB — з її уповільненням (n = 69); групу порівняння (група II, n = 22) — діти із синдромом ВД без розладів моторної функції ВВТК. З метою проведення лікування підгрупи IA, у свою чергу, було поділено на дві терапевтичні підгрупи: IA1 — тільки базисна терапія синдрому ВД та IA2 — крім

базисної терапії синдрому ВД, проводили корекцію порушень моторної функції ВВТК. Пацієнти підгрупи IB також були поділені на дві підгрупи: IB1 — тільки базисна терапія синдрому ВД та IB2 — крім базисної терапії синдрому ВД, виконували корекцію порушень моторики ВВТК. Доведено ефективність лікування синдрому вегетативної дисфункції з урахуванням типу моторних розладів ВВТК. Були запропоновані різні схеми лікування дітей із ВД без порушень функції ВВТК та з наявністю розладів моторики. Застосування в комплексній терапії дітей із синдромом вегетативної дисфункції препаратів, що впливають на моторну функцію верхнього відділу травного каналу, вірогідно підвищує її ефективність при лікуванні протягом 30 днів (89,0 проти 57,0 % при уповільненні моторної функції). **Висновки.** Доведено ефективність комплексного лікування вегетативної дисфункції з урахуванням типу моторних розладів ВВТК, що вірогідно знижує ризик виникнення рецидивів патології органів травлення в дітей.

Ключові слова: вегетативна дисфункція; рухова функція; діти

Ultrastructure of the muscular membrane of the mice gallbladder wall under the influence of ursodeoxycholic acid

Abstract. Background. The aim of the research was to determine the ultrastructure of the cells of the muscle wall of the mice gallbladder under the influence of ursodeoxycholic acid. **Materials and methods.** The animals were divided into 2 groups: experimental ($n = 17$) — mice which received ursodeoxycholic acid at a dose of 100.0 mg/kg and control ($n = 13$) — intact ones (distilled water). Histological and ultrastructural analyses of gallbladder wall samples of mice were performed. **Results.** Mitotic figures of myocytes in the wall of the gallbladder bottom (1.794 ± 0.103 %) and body (1.607 ± 0.095 %) in the experimental group of mice were significantly more frequent compared to the controls (0.946 ± 0.058 % and 0.873 ± 0.061 %) ($p < 0.01$). Enhancing nuclear activity of fibroblasts due to chromatin decondensation and an increase in the number of nuclear pores were observed after the action of ursodeoxycholic acid (0.106 ± 0.007 vs. 0.253 ± 0.018) ($p < 0.01$). A considerable increase in the number of interstitial cells of Cajal in the muscular membrane of the bottom and body of the gallbladder was noted after the injection of ursodeoxycholic acid (4.61 ± 0.37 mm⁻² vs. 2.77 ± 0.23 mm⁻²) ($p < 0.01$). **Conclusions.** Our hypothesis was confirmed by the presence of histological signs of leiomyocyte hyperplasia and an increase in the nuclear activity of fibroblasts in the muscle wall of the mice gallbladder as a result of ursodeoxycholic acid use. Excessive activation of hyperplastic processes of leiomyocytes has an unsettled nature after the injection of ursodeoxycholic acid. An increase in apoptosis of smooth myocytes is observed under the influence of ursodeoxycholic acid. Stimulation of gallbladder wall motility with ursodeoxycholic acid might be associated with an increase in the number of interstitial cells of Cajal in the muscular membrane of the bottom and body of the gallbladder.

Keywords: ultrastructure; gallbladder; mice; leiomyocytes; fibroblasts; interstitial cells of Cajal; ursodeoxycholic acid

Introduction

Today, high efficiency of ursodeoxycholic acid (UDCA) has been proven in the treatment of hepatobiliary diseases [1–3]. A positive therapeutic effect of ursodeoxycholic acid drugs in these pathologies is due to hepatoprotective, choleric, litholytic, antifibrotic, antiapoptotic, cytoprotective and immunomodulatory effects [4, 5]. Treatment with ursodeoxycholic acid helps increase the gallbladder contractility in functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi in children in our own clinical studies [6–8].

The scientists' works confirm the impact of UDCA therapy on the change in the expression of some micro-RNA which are used to treat various biliary diseases [9–11].

MicroRNAs are epigenetic factors regulating gene expression at the posttranscriptional level. MicroRNAs are used as highly sensitive, specific diagnostic and prognostic markers in modern diagnosis of biliary diseases [12–16]. Our clinical studies have found that ursodeoxycholic acid can affect the generation activity of microRNA. Increasing expression of micro-RNA-378f in the children's serum was observed in our studies during treatment for the functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi after using ursodeoxycholic acid [17]. The system that allows you to regulate the fibroblasts transition to leiomyocytes is a system that gives an opportunity to fine-tune the number of smooth myocytes depending on apoptosis, damage, and the need for their

functioning. Experimental studies have confirmed that the expression of microRNA-378 is increased during skeletal muscle differentiation [18].

Therefore, taking into account the information mentioned above and the results of our own research, we suggested a hypothesis to increase the fibroblasts differentiation into smooth muscle cells of the gallbladder wall under the influence of ursodeoxycholic acid in an experimental model of mice. So, as UDCA has a positive effect on the contractile function of the children's gallbladder, we believe that this is the result of increased expression of microRNA-378f and hyperplasia of smooth myocytes in the gallbladder wall.

The aim of this work was to determine the ultrastructure of muscle cell membrane of the gallbladder wall in experimental mice under the influence of ursodeoxycholic acid.

Materials and methods

The experimental research was undertaken on 30 mice of the BALB/c line (weighing 20.0 ± 4.0 g at the beginning of the experiment). Mice undergone previous acclimatization for 14 days. They were kept in accordance with the sanitary and hygienic norms of the vivarium of the State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" (air temperature: 22 ± 2 °C, light/dark cycle: 12/12 h, food and drink *ad libitum*). All animals were examined by a qualified veterinarian before the research. Randomization in the group was carried out by the method of minimizing weight differences. During the experiment, the drug ursodeoxycholic acid (oral suspension, 50.0 mg/ml and 200.0 ml in vials) were used. Composition: 5.0 ml of suspension contains ursodeoxycholic acid 250.0 mg. By means of simple randomization, the animals were divided into 2 groups: experimental ($n = 17$) — mice which received ursodeoxycholic acid at a dose of 100.0 mg/kg and control ($n = 13$) — intact ones (distilled water). Distilled water and the study drug were administered intragastrically once daily for 30 days. At day 31, mice were sacrificed by cervical dislocation.

Samples of the mice gallbladder were fixed in Bouin's fluid. They were processed in ascending ethanol concentration and paraplast blocks were made according to standard methods. Tissue sections 3–5 μm thick were stained with hematoxylin and eosin. Generally accepted standards of histological procedures were used [19]. Hematoxylin-eosin staining was performed to study the main structures which were part of the gallbladder wall. The dewaxed sections were placed in Heidenhain's hematoxylin solution (0.5 g of hematoxylin in 10.0 ml of ethanol and 90.0 ml of distilled water) for 15 minutes at room temperature followed by rinsing under running water for 5 minutes. After that, staining was carried out with 0.1% aqueous solution of eosin for 1 minute and inference procedure in the balm.

For ultrastructural analysis, mouse gallbladder samples were fixed at $+2$ °C for 2 hours in a 2.5% solution of glutaraldehyde prepared on 0.2 M phosphate buffer (pH 7.4). The material was transferred for post-fixation in a 1% buffered (pH 7.4) osmium tetroxide solution (SPI, USA) for 1 hour. The samples were dehydrated with propylene oxide in solutions of increasing concentration. Epon-araldite

composition was used to make epoxy blocks. Semi-thin sections 1 μm thick were stained with methylene blue and basic magenta. During electron microscopic examination, the fabrication of ultrathin sections was performed on an ultramicrotome UMTP-6M. The sections were contrasted according to Reynolds at room temperature for 30 minutes. The study was performed using a transmission electron microscope PEM-100-01 at an acceleration voltage of 65–90 kV and primary magnifications from 3,000 to 15,000. In general, electron microscopy was used according to a standard scheme [20].

The experimental study had permission from the commission on biomedical ethics of the State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" (Minutes No. 6 dated October 4, 2019). The research was undertaken in accordance with the legislation of Ukraine in compliance with the relevant rules of ICH/GLP (Law of Ukraine No. 3447-IV "On protection of animals from cruel treatment"), the rules of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [21, 22].

Statistical analysis of our findings was performed using the program Statistica 6.1 (No. AGAR909E415822FA). Parametric and nonparametric statistical methods were used depending on the tests results. Differences between traits were considered statistically significant at $p < 0.01$.

Results and discussion

Light optical microscopy showed a loose reticular arrangement of smooth myocytes (leiomyocytes) in the muscular membrane of the animals' gallbladder wall in both study groups. Such cell structure is not characteristic of the walls of most tubular organs of the digestive system. The cell sizes of animals in both groups were 15–25 μm in length and 3–7 μm in diameter. The cells were elongated and spindle-shaped with single processes. The wall of the bottom and body of the gallbladder was represented by longitudinally and obliquely oriented myocytes and considerable layers of endomysium with a great number of microvascular and nerve elements (Fig. 1).

The wall of the gallbladder neck consisted of circularly oriented leiomyocytes which were tightly packed to each other (Fig. 2).

Signs of leiomyocyte hyperplasia of the gallbladder wall were histologically detected after exposure to ursodeoxycholic acid. Mitotic figures of myocytes of the bottom wall and gallbladder body in the experimental group of mice were significantly more frequent compared to the controls ($p < 0.01$). A great number of apoptotic figures of myocytes in the bottom wall and body of the gallbladder was probably observed in the experimental group of mice ($p < 0.01$) (Table 1).

From our point of view, unsettled excessive activation of hyperplastic processes which normally occurs with the introduction of ursodeoxycholic acid can cause activation of apoptosis of smooth myocytes of the bottom and body of the mice gallbladder.

The typical ultrastructural pattern of the cytoplasm, nuclei, and cell surface of gallbladder leiomyocytes in both groups is shown in Fig. 3.

Myocytes of all parts of the gallbladder contained an active nucleus with a predominance of decondensed chromatin, developed nucleoli of normal structure, a moderate number of nucleus pores and a solid nucleus membrane. Morphological signs of nuclei activity of interphase myocytes did not differ in the groups. General-purpose organelles also had a typical structure and localization in the myocyte cytoplasm.

Small mitochondria were located near the nucleus. The specific surface area of mitochondrial cristae and the density of the mitochondrial matrix of mice after exposure to ursodeoxycholic acid probably exceeded the indicators of

the control group of animals ($p < 0.01$) (Table 2). Agranular endoplasmic reticulum was moderately developed, and free ribosomes equally filled the cytoplasm. Elements of the lamellar complex, small lipid and carbohydrate inclusions were also found around the nucleus. As a result, according to these features, leiomyocytes of the experimental and control groups did not differ from each other. There was a significant increase in the number of caveolae on the plasmalemma surface and an increase in the saturation of the cytoplasm with micropinocytic vesicles after the injection of ursodeoxycholic acid ($p < 0.01$) (Fig. 4, Table 2). Certain changes in the mitochondria and surface apparatus of

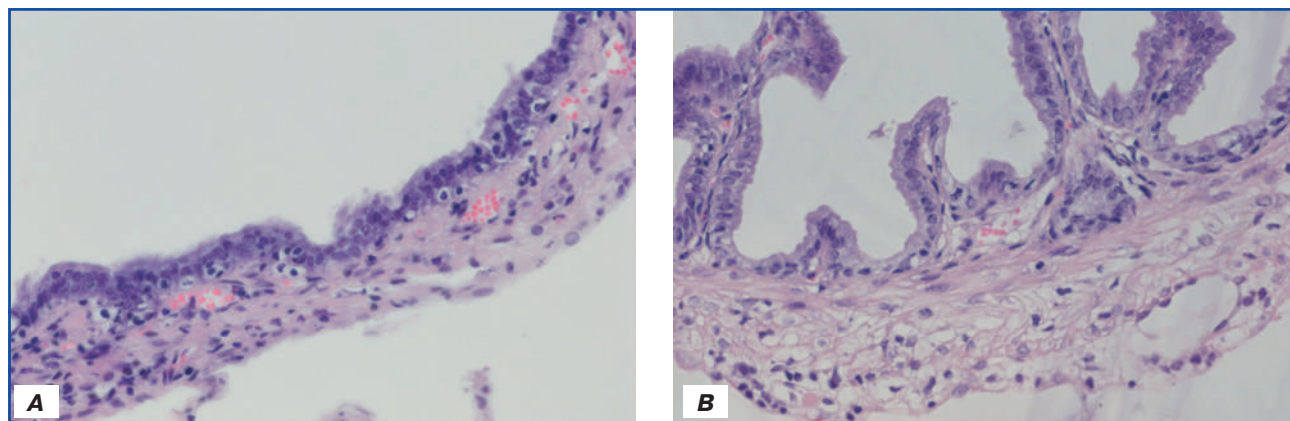


Figure 1. Histological microphotography of the wall of the bottom and body of the mouse gallbladder in the experimental (A) and control groups (B). Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

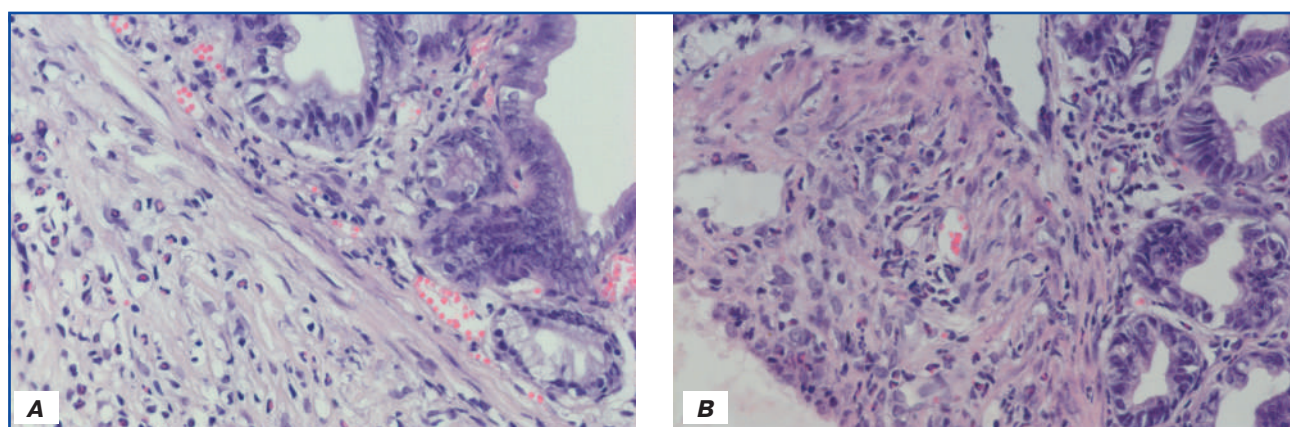


Figure 2. Histological microphotography of the wall of the neck of the mouse gallbladder in the experimental (A) and control groups (B). Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

Table 1. Mitotic and apoptotic indexes of leiomyocytes of the mice gallbladder wall under the influence of ursodeoxycholic acid ($M \pm m$)

| Group of mice | Part of the gallbladder | | |
|---|-------------------------|--------------------|-------------------|
| | Bottom | Body | Neck |
| <i>Mitotic index of leiomyocytes, %</i> | | | |
| Experimental (n = 17) | 1.794 \pm 0.103* | 1.607 \pm 0.095* | 0.715 \pm 0.068 |
| Control (n = 13) | 0.946 \pm 0.058 | 0.873 \pm 0.061 | 0.659 \pm 0.043 |
| <i>Apoptotic index of leiomyocytes, %</i> | | | |
| Experimental (n = 17) | 0.762 \pm 0.046* | 0.598 \pm 0.038* | 0.165 \pm 0.015 |
| Control (n = 13) | 0.225 \pm 0.016 | 0.247 \pm 0.021 | 0.143 \pm 0.012 |

Note (here and in Tables 2–4): * – $p < 0.01$ – possible difference between the values of the experimental and control groups.

leiomyocytes due to the influence of ursodeoxycholic acid were observed within the bottom and body of the organ. The changes were not characteristic of the muscular membrane of the gallbladder wall.

These possible changes in mitochondria and leiomyocyte surface structures are directly related to the transport of

calcium ions into the myocytes cytoplasm for initiating the contraction. This indicates the stimulation of the contractile activity of leiomyocytes by means of ursodeoxycholic acid.

Bunches of actin filaments were presented by contractile myocytes structures. Bundles of actin filaments were located longitudinally or obliquely relative to the long axis of the

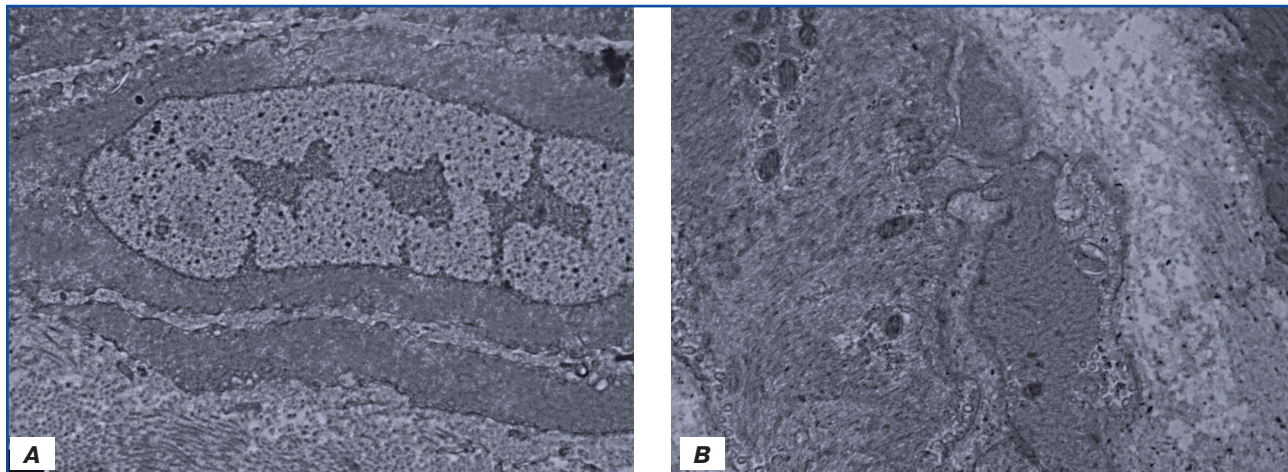


Figure 3. Electron micrograph of a leiomyocyte fragment of the muscular membrane of the wall of mouse gallbladder body in the experimental, $\times 12,000$ (A), and control groups, $\times 10,000$ (B)

Table 2. Ultrastructural characteristics of leiomyocytes of the mice gallbladder wall under the influence of ursodeoxycholic acid ($M \pm m$)

| Group of mice | Part of the gallbladder | | |
|---|-------------------------|-------------------|-----------------|
| | Bottom | Body | Neck |
| <i>Specific surface area of mitochondrial leiomyocyte cristae, $\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$</i> | | | |
| Experimental (n = 17) | $5.32 \pm 0.39^*$ | $3.85 \pm 0.31^*$ | 2.84 ± 0.23 |
| Control (n = 13) | 2.04 ± 0.15 | 1.43 ± 0.12 | 2.25 ± 0.16 |
| <i>Specific number of caveolae of the outer membrane of leiomyocytes, μm^{-1}</i> | | | |
| Experimental (n = 17) | $67.6 \pm 4.9^*$ | $44.1 \pm 3.5^*$ | 27.3 ± 2.3 |
| Control (n = 13) | 23.5 ± 2.1 | 13.9 ± 1.5 | 21.4 ± 1.7 |
| <i>Numerical density of micropinocytic vesicles of leiomyocyte cytoplasm, μm^{-2}</i> | | | |
| Experimental (n = 17) | 26.7 ± 2.3 | $46.1 \pm 3.6^*$ | 13.8 ± 1.6 |
| Control (n = 13) | 22.4 ± 2.0 | 20.5 ± 1.8 | 10.7 ± 1.4 |

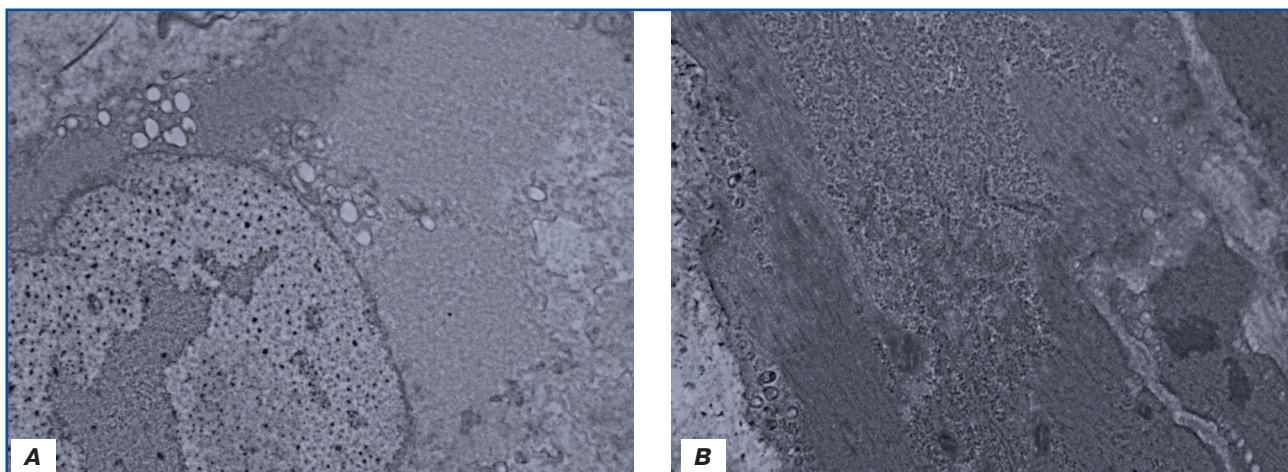


Figure 4. Electron micrograph of leiomyocyte cytoplasm of the muscular membrane of the bottom wall of the mouse gallbladder in the experimental, $\times 12,000$ (A), and control groups, $\times 10,000$ (B)

cells. The cytoplasm saturation with actin filaments was observed after exposure to ursodeoxycholic acid for 1 month.

Consequently, ultrastructural analysis of mouse muscle leiomyocytes revealed several important peculiarities. A possible difference between groups of animals was found after administration of ursodeoxycholic acid. Muscle hypertrophy in the experimental group due to smooth myocyte hyperplasia and numerous apoptosis occurred not at the tissue, but at the intracellular level. The mice muscle hypertrophy in the experimental group was due to an increase in the content and activity of the contractile elements and leiomyocytes energy apparatus and the calcium ions transport as well.

Numerous interstitial cells in the developed endomysium were found as a part of the muscular membrane of the gallbladder wall. They varied in shape, size, and intracellular ultrastructural features.

According to the results of electron microscopy, normal spindle-shaped fibroblasts with a small number of processes appeared to have the loosely located myocytes in both groups of animals. Fibroblasts are surrounded by elastic and thin collagen fibers which did not form organized bundles (Fig. 5). In the gallbladder neck, the layers of endomysium were much narrower and contained denser fibrils.

A growth in the nuclear activity of fibroblasts due to chromatin decondensation and an increase in the number of nucleus pores was observed under the influence of ursodeoxycholic acid ($p < 0.01$) (Table 3).

Active restructuring of endomysium was observed in the gallbladder muscle in the experimental group. This is confirmed by the presence of immature collagen fibrils alongside with the usual striped fibers. We believe that this was due

to parallel hyperplastic and apoptotic processes in muscular membrane of the gallbladder which occurred under the influence of ursodeoxycholic acid. The processes mentioned above required accelerated transformations of the interstitium.

The heteromorphic interstitial cells of Cajal (telocytes) were found in the endomysium in both study groups. The bodies of Cajal cells varied in size from 8 to 30 μm . The telocytes contained from 2 to 8 processes and often had branches (Fig. 6). The presence of numerous contacts of the processes with the membrane of neighboring leiomyocytes was the characteristic feature of interstitial cells of Cajal. Some telocytes with 2–3 processes were located along the nerve fibers or in contact with the nerve endings in the thickness of the endomysium.

A substantial increase in the number of interstitial cells of Cajal in the muscular membrane of the bottom and body of the mice gallbladder was revealed after the injection of ursodeoxycholic acid ($p < 0.01$). These changes did not occur in the sphincter of the gallbladder (Table 4).

Ultrastructural signs of nuclear and cytoplasmic activity of interstitial cells of Cajal did not differ from those in the control group of animals. We did not notice any changes in the structure of contacts of telocytes with leiomyocytes or nerve elements. We assume that an increase in telocytes density in the muscle membrane stimulates the motility of the gallbladder wall. Taking into consideration a modern concept about the pacemaker role of interstitial cells of Cajal in initiating the contraction of smooth muscle complexes, it can be assumed that an important mechanism of ursodeoxycholic acid action is stimulation of the gallbladder wall motility.

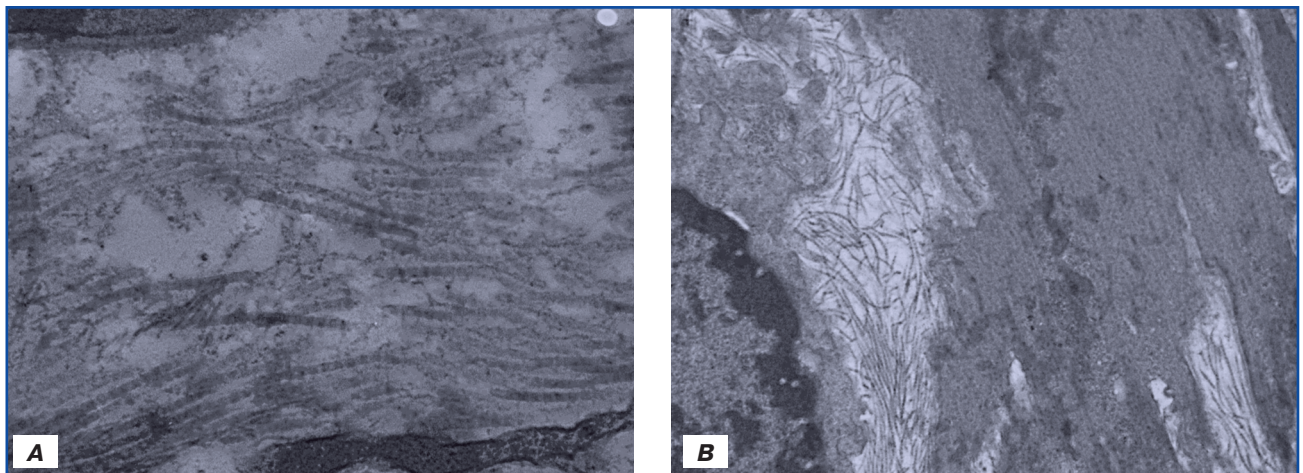


Figure 5. Electronic microphotography of the collagen matrix in the endomysia of the muscular membrane of the visceral wall of the mouse gallbladder body in the experimental, $\times 25,000$ (A), and control groups, $\times 15,000$ (B)

Table 3. The ratio of condensed and decondensed chromatin of the nuclei of fibroblasts in the muscular membrane of the mice gallbladder after the injection of ursodeoxycholic acid ($M \pm m$)

| Group of mice | Part of the gallbladder | | |
|-----------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|
| | Bottom | Body | Neck |
| Experimental (n = 17) | 0.106 \pm 0.007* | 0.121 \pm 0.009* | 0.094 \pm 0.008* |
| Control (n = 13) | 0.253 \pm 0.018 | 0.195 \pm 0.016 | 0.206 \pm 0.015 |

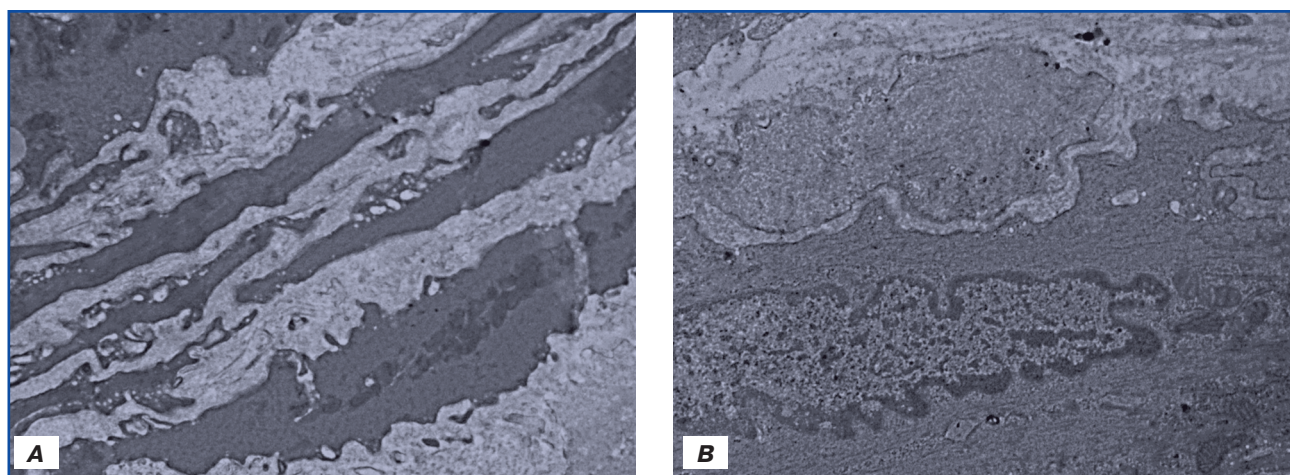


Figure 6. Electron micrograph of endomysia interstitial cells of the muscular wall of the gallbladder in the experimental, $\times 4,000$ (A), and control groups, $\times 8,000$ (B)

Table 4. Numeral density of telocytes in the muscular membrane of the mice gallbladder under the influence of ursodeoxycholic acid ($M \pm m$), mm^{-2}

| Group of mice | Part of the gallbladder | | |
|-----------------------|-------------------------|------------------|-----------------|
| | Bottom | Body | Neck |
| Experimental (n = 17) | 4.61 \pm 0.37* | 5.48 \pm 0.40* | 1.98 \pm 0.17 |
| Control (n = 13) | 2.77 \pm 0.23 | 2.06 \pm 0.19 | 1.84 \pm 0.14 |

Conclusions

Thus, an introduced hypothesis was confirmed by the existence of histological signs of leiomyocyte hyperplasia and an increase in the nuclear activity of the muscular wall fibroblasts in the mice gallbladder under the influence of ursodeoxycholic acid. Excessive activation of hyperplastic processes in leiomyocytes has an unsettled nature after the injection of ursodeoxycholic acid. There was also an increase in apoptosis of smooth myocytes, the content and activity of elements of the contractile and energy apparatus of leiomyocytes, in the transport of calcium ions indicating the stimulation of the contractile activity of gallbladder leiomyocytes at the intracellular level. A considerable growth in the number of interstitial cells of Cajal in the muscular membrane of the bottom and body of the gallbladder is observed after the injection of ursodeoxycholic acid. Stimulation of gallbladder wall motility with ursodeoxycholic acid might be associated with an increase in the number of interstitial cells of Cajal in the muscular membrane of the bottom and body of the gallbladder.

References

- Cheng K., Ashby D., Smyth R.L. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. 9. CD000222. doi: 10.1002/14651858.CD000222.pub4.
- Efe C., Taşçılar K., Henriksson I. et al. Validation of Risk Scoring Systems in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients with Primary Biliary Cholangitis. *American Journal of Gastroenterology.* 2019. 114(7). 1101-1108. doi: 10.14309/ajg.0000000000000290.
- Harms M.H., van Buuren H.R., Corpechot Ch. et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology.* 2019. 71(2). 357-365. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.001.
- Bodea N., Grebeb A., Kerksieck A. et al. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2016. 478(1). 356-62. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.047.
- Tabibian J.H., Lindor K.D. Ursodeoxycholic Acid Treatment in Primary Sclerosing Cholangitis. *Primary Sclerosing Cholangitis.* 2017. doi: 10.1007/978-3-319-40908-5_11.
- Abaturov O.E., Babych V.L. The efficacy of the use of ursodeoxycholic acid in functional disorders of the gall bladder and sphincter of Oddi in children. *World of Medicine and Biology.* 2019. 67(1). 7-11. doi: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-7 (in Ukrainian).
- Abaturov O.E., Babych V.L. Drug modulation of activity of microRNA generation in functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter in children. *Child's Health.* 2019. 2(14). 53-59. doi: 10.22141/2224-0551.14.2.2019.165544 (in Ukrainian).
- Abaturov A.E., Babych V.L. Influence of choleric therapy on the microRNA-4714-3p expression level in children with functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter. *Medicni Perspektivi.* 2019. 24(4). 43-50. doi: 10.26641/2307-0404.2019.4.189196.
- Abaturov A.E., Babych V.L. Drug regulation of microRNA. *Child's Health.* 2023. 8(18). 40-51. doi: 10.22141/2224-0551.18.8.2023.1657 (in Ukrainian).
- Sakamoto T., Morishita A., Nomura T. et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol. Med. Rep.* 2016 Oct. 14(4). 3350-6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606.
- Kim D.J., Chung H., Ji S.C. et al. Ursodeoxycholic acid exerts hepatoprotective effects by regulating amino acid, flavonoid, and fatty acid metabolic pathways. *Metabolomics.* 2019. 15. 30. doi: 10.1007/s11306-019-1494-5.
- Abaturov A.E., Babych V.L. The world of microRNAs of the hepatobiliary system. *Child's Health.* 2021. 1(16). 122-131. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226462 (in Ukrainian).

13. Hayes C.N., Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Feb 24. 17(3). 280. doi: 10.3390/ijms17030280.
14. Letelier P., Riquelme I., Hernández A.H. et al. Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Biliary Tract Cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 May. 17(5). 791. doi: 10.3390/ijms17050791.
15. López-Riera M., Conde I., Castell J.V., Jover R. A Novel MicroRNA Signature for Cholestatic Drugs in Human Hepatocytes and Its Translation into Novel Circulating Biomarkers for Drug-Induced Liver Injury Patients. *Toxicological Sciences.* 2020. 2(173). 229-43. doi: 10.1093/toxsci/kfz138.
16. 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). doi: 10.1186/s10020-019-0130-1.
17. Abaturon A.E., Vysochyna I.L., Babych V.L., Dosenko V.E. Regulation of microRNA expression level by choleretic therapy in functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter in children. *Wiadomości Lekarskie.* 2020. 73(1). 41-45. doi: 10.36740/WLek202001107.
18. Krist B., Florczyk U., Pietraszek-Gremplewicz K., Józkwicz A., Dulak J. The Role of miR-378a in Metabolism, Angiogenesis, and Muscle Biology. *International Journal of Endocrinology.* 2015. Article ID 281756. 13 p. doi: 10.1155/2015/281756.
19. Sarkisov D.S., Perova Y.L. *Microscopic technique.* Moscow: Medicine; 1996. 542 p. (in Russian).
20. Kuo J. *Electron microscopy: methods and protocols.* Totowa, New Jersey: Humana Press Inc; 2007. 608 p.
21. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes.* 1986. *European Treaty Series 123.* Strasbourg, France: Council of Europe.
22. *Law of Ukraine. On the protection of animals from cruelty [Electronic resource]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR).* 2006. Available from: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15> (in Ukrainian).

Received 04.01.2024

Revised 14.01.2024

Accepted 23.01.2024 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturon, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturon56@gmail.com; Scopus: 57204482679; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Veronika Babych, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: babich.veronica84@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>

Igor Tverdokhib, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Histology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 204@dsma.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8672-3773>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Абатуров О.Є., Бабич В.Л., Твердохліб І.В.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Ультраструктура м'язової оболонки стінки жовчного міхура мишей під впливом урсодезоксихолевої кислоти

Резюме. Актуальність. Метою дослідження стало визначення ультраструктури клітин м'язової оболонки стінки жовчного міхура мишей при використанні урсодезоксихолевої кислоти. **Матеріали та методи.** Методом простої рандомізації тварини були розподілені на 2 групи: експериментальну (n = 17) — миші, які отримували урсодезоксихолеву кислоту в дозі 100,0 мг/кг, та контрольну (n = 13) — інтактні тварини (дистильована вода). Проведено гістологічний та ультраструктурний аналіз зразків стінки жовчного міхура мишей. **Результати.** Мітотичні фігури міоцитів стінки дна (1,794 ± 0,103 %) та тіла (1,607 ± 0,095 %) жовчного міхура в експериментальній групі виявлялися вірогідно частіше порівняно з контрольною групою мишей (0,946 ± 0,058 % та 0,873 ± 0,061 %) (p < 0,01). Кількість мітохондріальних крист (5,32 ± 0,39 мкм/мкм²) після введення урсодезоксихолевої кислоти вірогідно перевищувала таку в контрольній групі (2,04 ± 0,15 мкм/мкм²) (p < 0,01). Зростання ядерної активності фібробластів за рахунок деконденсації хроматину та збільшення частки ядерних пор спостерігалось під впливом урсодезоксихолевої кислоти

(0,106 ± 0,007 проти 0,253 ± 0,018; p < 0,01). Суттєве збільшення кількості інтерстиціальних клітин Кахаля в м'язовій оболонці дна та тіла жовчного міхура зареєстровано після використання урсодезоксихолевої кислоти (4,61 ± 0,37 мм⁻² проти 2,77 ± 0,23 мм⁻²) (p < 0,01). **Висновки.** Запропонована нами гіпотеза підтверджена наявністю гістологічних ознак гіперплазії лейоміоцитів та зростанням ядерної активності фібробластів у м'язовій оболонці стінки жовчного міхура мишей після дії урсодезоксихолевої кислоти. Надлишкова активація гіперпластичних процесів у лейоміоцитах має неврегульований характер при введенні урсодезоксихолевої кислоти. Підсилення апоптозу гладких міоцитів спостерігається після застосування урсодезоксихолевої кислоти. Стимуляція моторики жовчного міхура за допомогою урсодезоксихолевої кислоти може бути пов'язана зі збільшенням кількості інтерстиціальних клітин Кахаля у м'язовій оболонці дна та тіла жовчного міхура.

Ключові слова: ультраструктура; жовчний міхур; миші; лейоміоцити; фібробласти; клітини Кахаля; урсодезоксихолева кислота

Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D

Пробіотики, розроблені спеціально для дітей з народження

Коли можуть
знадобитися
пробіотики

- ✓ Допомагає нормалізувати мікрофлору кишечника
- ✓ Сприяє зміцненню імунітету
- ✓ Не містить барвників, ароматизаторів, лактози
- ✓ Має нейтральний смак
- ✓ Не потребує зберігання в холодильнику



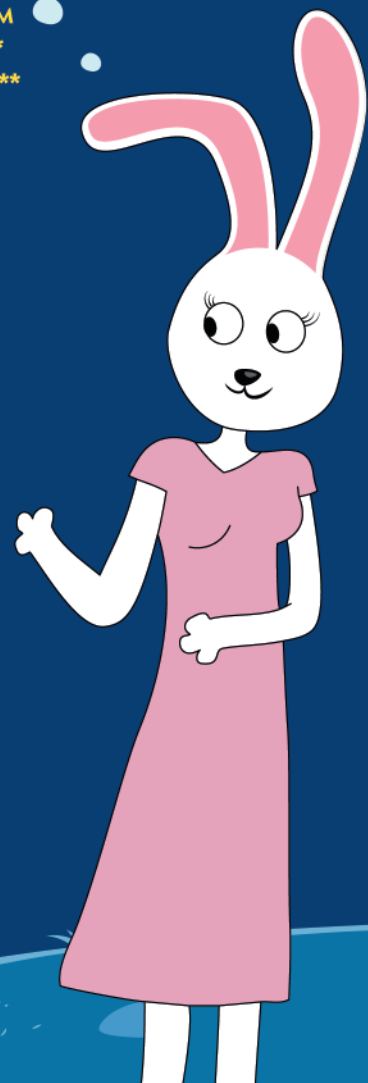
Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D містять біфідобактерії BB-12®* для підтримки животику малюка** з народження та вітамін D для підтримки імунітету.



* Товарний знак Chr. Hansen BB-12® належить Chr. Hansen A/S.

** Згідно з листком-вкладишем до дієтичної добавки Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D. Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки. Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно проконсультуватись з лікарем та ознайомитись з листком-вкладишем. Ви можете повідомити ТОВ «Сандоз Україна», імпортера в Україні, що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача, про небажані явища та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки: +380 (44) 495 28 66 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, patient.safety.ukraine@sandoz.com, www.sandoz.uam. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г), 4-29-ЛІН-ОТС-0923

SANDOZ A Novartis Division



УДК 616.34-008-053.36

Шадрін О.Г., Горянська М.Г.

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

Сучасні підходи до корекції функціональних розладів кишечника в дітей раннього віку

Резюме. Функціональні розлади кишечника є поширеними розладами шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку, діагностика яких побудована на Римських критеріях IV перегляду. Сьогодні активно досліджуються відмінності кишкової мікробіоти при функціональних розладах кишечника в дітей раннього віку. Зв'язок між порушеннями кишкової мікробіоти й функціональними розладами кишечника в дітей раннього віку відкриває багатообіцяючі терапевтичні й профілактичні можливості використання пробіотиків. Матеріал підготовлено за сприяння компанії «Сандоз Україна».

Ключові слова: функціональні розлади; кишечник; діти; ранній вік; мікробіота; пробіотик

Функціональні розлади (ФР) шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у немовлят і дітей раннього віку охоплюють різноманітні захворювання, які супроводжуються хронічними або рецидивуючими симптомами з боку травного тракту, але не можуть бути пояснені структурними чи біохімічними порушеннями [4]. Рівень поширеності ФР ШКТ у новонароджених і дітей раннього віку коливається від 27,1 до 38,0 %, що робить проблему їх діагностики й лікування надзвичайно важливою для сучасної педіатрії. Найбільш поширеними вважаються функціональні розлади кишечника [17]. Так, дані систематичного огляду повідомляли про поширеність колек немовлят від 2 до 73 % [50], а рівень поширеності функціонального запору в немовлят і дітей раннього віку коливається від 5 до 27 % [52].

У дітей раннього віку з ФР кишечника знижується якість життя, вони відвідують медичних працівників частіше порівняно зі здоровими малюками [52]. Крім того, зазначені проблеми в дітей значно впливають і на членів їх сімей. Періодичні незрозумілі симптоми в дітей раннього віку викликають занепокоєння у батьків, особливо через те, що маленькі діти не можуть адекватно описати свій стан, емоції чи біль. Чи приведе це батьківське занепокоєння до звернення по медичну допомогу, залежить від тривожності батьків, їхнього

сприйняття симптомів своєї дитини та їхнього попереднього досвіду. Ці батьківські фактори є дуже важливими ще й тому, що діагноз ФР кишечника значною мірою ґрунтується на сприйнятті батьками симптомів у їхньої дитини та інтерпретації ними цих симптомів для лікаря. Це ускладнює процес діагностики в дітей раннього віку і підкреслює важливість створення суворих критеріїв для ФР кишечника в цій віковій групі.

У цілому на сьогодні діагностика ФР кишечника спирається на сукупність симптомів, які були запропоновані ще 1994 року в так званих Римських критеріях [12]. Група експертів-гастроентерологів у Римі створила систему класифікації з діагностичними критеріями ФР ШКТ у дорослих (Римські критерії I), а в 1999 році (Римські критерії II) додалися також стандартизовані критерії ФР ШКТ у дітей. З моменту публікації Римських критеріїв II суттєво збільшилась кількість досліджень і публікацій щодо ФР ШКТ у дітей, що призвело до їх перегляду у 2006 році (Римські критерії III) [13]. Важливим введенням у Римських критеріях III був поділ ФР ШКТ у дітей на 2 групи — у новонароджених і дітей раннього віку та дітей старшого віку й підлітків. Збільшення знань щодо ФР ШКТ у дітей раннього віку за останнє десятиріччя привело до появи й опублікування нових Римських критеріїв IV [4], які є актуаль-

ними і сьогодні. На рис. 1 показано різні ФР ШКТ у дітей віком до 4 років і вказано вік, у якому вони відзначаються.

Нижче наведені критерії функціональних розладів кишечника в дітей раннього віку (адаптовано з Benninga et al., 2016).

G4. Колька немовлят

Для діагностики кольок немовлят потрібне поєднання таких критеріїв:

1. Симптоми починаються і припиняються у віці немовляти менше за 5 місяців.

2. Повторювані й тривалі періоди дитячого крику, неспокою або дратівливості, про які повідомляють особи, які доглядають за дитиною, що виникають без очевидних причин, яким не вдається запобігти і які не вдається припинити.

3. Немає доказів затримки розвитку дитини, лихоманки чи хвороби.

Для цілей клінічного дослідження діагноз кольок немовлят має відповідати попереднім діагностичним критеріям, а також включати обидва з наступного:

1. Особа, яка доглядає за дитиною, повідомляє, що немовля плакало або вередувало 3 або більше години на день протягом 3 або більше днів на тиждень.

2. Кількість годин плачу й неспокою протягом 24-годинного періоду спостереження має бути більшою за 3 години.

G5. Функціональна діарея

Діагностичні критерії функціональної діареї мають включати всі положення з наведених нижче:

1. Щоденне безболісне повторне випорожнення 4 великими порціями неоформленого калу або більше.

2. Симптоми тривають понад 4 тижні.

3. Початок у віці від 6 до 60 місяців.

4. Немає відставання в розвитку за умов адекватного за калорійністю харчування.

G6. Дисхезія немовлят

Для діагностики дисхезії немовлят у дитини віком менше за 9 місяців має бути відповідність таким критеріям:

1. Принаймні 10 хвилин натужування й плачу перед успішним чи невдалим випорожненням м'яким калом.

2. Відсутність інших проблем зі здоров'ям.

G7. Функціональний запор

Функціональний запор діагностується, якщо в дитини віком до 4 років протягом 1 місяця спостерігається принаймні 2 критерії з таких:

1. Дві або менше дефекації на тиждень

2. Епізоди утримування калу в анамнезі.

3. Болісна або утруднена дефекація в анамнезі.

4. Випорожнення великого діаметра в анамнезі.

5. Наявність великої кількості калових мас у прямій кишці.

Для дітей зі сформованою навичкою відвідування туалету можна використовувати такі додаткові критерії:

6. Принаймні один епізод на тиждень нетримання калу після набуття навичок відвідування туалету.

7. В анамнезі випорожнення великого діаметра, що можуть засмітити унітаз.

Отже, Римські критерії затвердили чіткі положення щодо діагностики ФР кишечника у дітей раннього віку. Однак їх патогенез залишається не до кінця зрозумілим.

Як і при інших ФР ШКТ, основні механізми патогенезу функціональної патології кишечника вважаються багатофакторними [28]. Мають значення тип вигодування і дієта дитини, фактори нервового розвитку і психологічні фактори, механізми, пов'язані із самим ШКТ, зокрема моторика, запальні зміни, газоутворення. Вагомим є внесок розладів вегетативної і гуморальної регуляції організму дитини, тому що навіть за визначенням Римського консенсусу IV перегляду

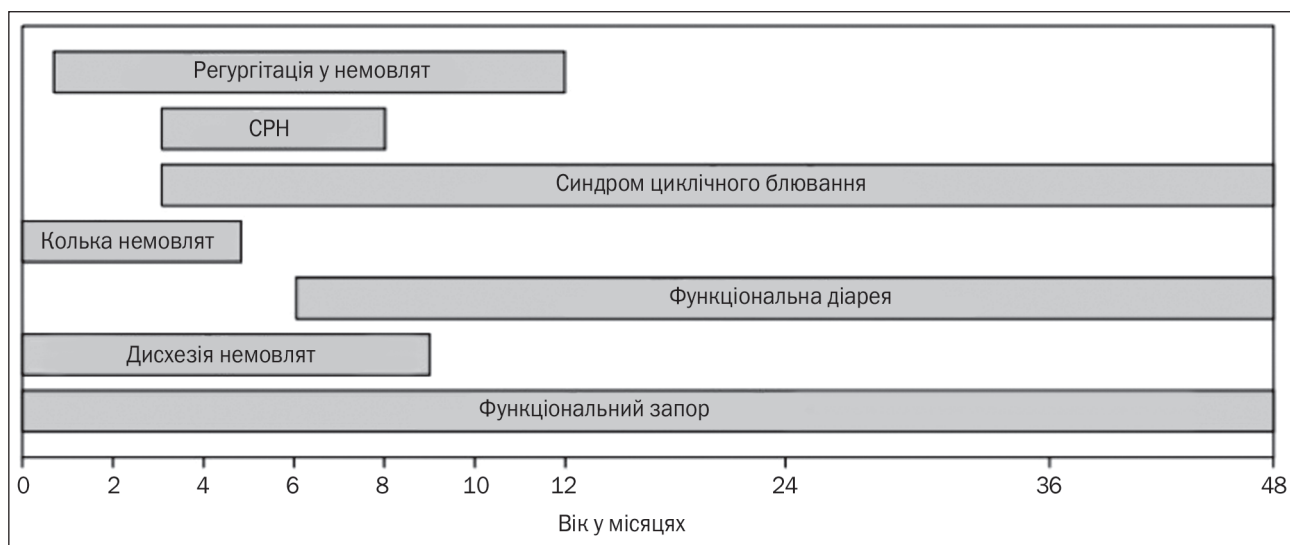


Рисунок 1. Діагнози згідно з Римськими критеріями IV перегляду в новонароджених і дітей раннього віку з вказівкою на вік, у якому вони зустрічаються

Примітка: СРН – синдром румінації в немовлят.

функціональні розлади вважаються розладами взаємодії «кишечник — головний мозок», і розуміння їх патогенезу значною мірою залежить від поточного рівня наших знань і можливостей методів дослідження.

Однією з основних гіпотез щодо етіології та патогенезу ФР кишечника є гіпотеза про роль порушення кишкової колонізації та відмінності мікробіому кишечника в цілому в здоровій та хворій дитини. Мікробіота кишечника взаємодіє із центральною нервовою системою як мінімум трьома шляхами: нервовим, ендокринним та імунним. Продукти метаболізму мікробіоти здійснюють вплив на функціонування головного мозку шляхом взаємодії з нейроендокринними клітинами в стінці кишки, лімфоїдними клітинами мукозальної імунної системи, блукаючим нервом. Проходячи крізь кишковий і гематоенцефалічний бар'єри, деякі продукти мікробіоти можуть навіть безпосередньо впливати на нейрони й гліальні елементи центральної нервової системи [35].

Починаючись пренатально, колонізація кишечника триває після народження і починає стабілізуватися в ранньому дитинстві [3]. На розвиток мікробіому кишечника з дитинства до дорослого віку впливають кілька факторів, у тому числі спосіб розродження матері [56], тип вигодовування [37] і фактори навколишнього середовища [55]. Під час вагінальних пологів материнські вагінальні мікроорганізми, насамперед лактобацили, тимчасово колонізують кишечник новонародженого [36], а народженим шляхом кесаревого розтину малюкам притаманні аномальні моделі колонізації кишечника [25]. Після народження колонізація кишечника змінюється, і незабаром біфідобактерії домінують у мікробіоті кишечника немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні [42]. Вважається, що передусім це є результатом впливу компонентів грудного молока, включно з глікопротеїнами та особливо олігосахаридами жіночого молока, які вибірково посилюють ріст біфідобактерій [5]. На противагу цьому кишкова мікробіота немовлят, яких годували сумішшю на основі коров'ячого молока без олігосахаридів жіночого молока, демонструвала меншу кількість біфідобактерій [2].

Фактори середовища та харчування мають дуже важливе значення протягом перших років життя, перетворюючи незрілу мікробіоту на більш стабільну, стійку, схожу на дорослу кишкову мікробну спільноту [55], яка впливає на всмоктування поживних речовин, імунну систему й поведінку [27], а як результат — і на довгострокове здоров'я в цілому [45].

Одним з найбільш негативних факторів навколишнього середовища є антибіотикотерапія. У систематичному огляді [58], який узагальнив дані 129 досліджень про вплив антибіотиків на склад мікробіоти кишечника, були отримані висновки про те, що антибіотики здатні збільшувати чисельність *Enterobacteriaceae*, які посилюють запальну реакцію, можуть відігравати значну роль у зміні метаболізму жовчних кислот, здатні сприяти надмірному росту *Enterococcus*, знижувати чисельність анаеробних бактерій. Окремим негативним ефектом застосування антибіотиків є втрата коло-

нізаційної резистентності за рахунок виснаження коменсальних кишечника, що сприяє надмірному росту *Clostridium difficile* та інших патогенів.

Тож потенційний зв'язок між порушенням кишкової мікробіоти і функціональними розладами кишечника в дітей може відкрити цікаві терапевтичні й профілактичні можливості. Модифікація складу й активності кишкової мікробіоти шляхом дієтичних втручань на сьогодні є активною галуззю досліджень.

Найбільш поширеними ФР кишечника в дітей є кольки немовлят. Припускається, що вони можуть бути викликані різними факторами, такими як порушення зв'язків із центральною нервовою системою, психосоціальними причинами (наприклад, неадекватні стосунки між немовлям і членами родини, тривога батьків) або причинами, пов'язаними з шлунково-кишковим трактом — алергія на коров'яче молоко, гастроентерогастральний рефлюкс або порушення моторики шлунково-кишкового тракту [57].

Однак останніми десятиліттями зріс інтерес до ролі мікробіому в патофізіології дитячих кольок, і найбільш вичерпні дані щодо зв'язку між змінами кишкової мікробіоти і функціональними шлунково-кишковими розладами на сьогодні стосуються саме кольок немовлят. Ще в 1994 році Лехтонен і його колеги дослідили на основі культуральних методів, що немовлята з кольками частіше були колонізовані клостридіями, ніж здорові немовлята відповідного віку контрольної групи, і що пізніше, у віці трьох місяців, різниці не було виявлено [32]. Було висловлено припущення, що змінена мікробіота впливає на моторику кишечника й газоутворення, що і призводить до кольок [19].

Деякі дослідження показали, що кишкова мікробіота немовлят з кольками демонструє меншу різноманітність порівняно зі здоровими особами контрольних груп [10, 41]. Було визначено, що зміни мікробіоти кишечника виявляються вже в перші тижні життя немовлят, у яких пізніше розвиваються кольки [10]. Кольки немовлят пов'язували зі збільшенням протеобактерій, включно з *Escherichia*, *Klebsiella* і *Pseudomonas*, тоді як види *Firmicutes* і *Actinobacteria* були більш поширеними в немовлят, у яких не розвивалися кольки. Зменшення кількості актинобактерій і особливо біфідобактерій у фекаліях немовлят з кольками було підтверджено секвенуванням гена 16S рРНК у зразках фекалій [41]. Зміни мікробіому меконію, досліджені шляхом секвенування гена бактеріальної 16S рРНК у 212 новонароджених дітей, були також пов'язані з появою кольок у більш пізньому віці [30]. У сукупності ці дані свідчать не тільки про те, що дитячі кольки пов'язані зі змінним складом кишкової мікробіоти, але й про те, що аномальна колонізація кишечника передують розвитку кольок і може бути причинно пов'язана з ними. Це уявлення підтверджується і даними, що лікування матері під час пологів антибіотиками, які, як відомо, впливають на неонатальну колонізацію кишечника, є більш поширеним у немовлят, у яких пізніше розвиваються кольки [33].

Звичайно, важливою метою лікування дитячих кольок є освітня допомога особам, які займаються

доглядом, щоб вони могли впоратися із симптомами немовляти, і підтримка стосунків між немовлям і родиною [7]. У батьків дітей, які мають кольки, може розвинутися розчарування і невпевненість у своїх навичках догляду. Важливо звертати на це увагу і пропонувати постійну підтримку, впливаючи на заспокоєння і бачення батьками своєї здатності піклуватися про дитину [15].

Однак припущення про роль мікробіоти в патогенезі кольок у немовлят спонукало до проведення досліджень ефективності застосування різних пробіотичних штамів. При цьому важливо усвідомлювати, що пробіотичні ефекти залежать від штаму і виду бактерій і їх не варто екстраполювати для застосування до інших, навіть близькоспоріднених, мікроорганізмів.

Для лікування кольок немовлят застосовували різні пробіотичні штами. Кілька рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрували сприятливий ефект лактобактерій у немовлят з кольками порівняно з контрольними групами здорових осіб [44, 48]. Однак інше рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження з більшою кількістю учасників не показало цієї переваги [47]. Систематичні огляди 2016 року [21], 2017 року [20] і 2018 року [46] окреслили перспективи ефективності використання деяких лактобактерій при кольках у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, у вигляді скорочення часу плачу принаймні на 50 % від вихідного рівня.

Рандомізоване контрольоване дослідження, проведене у 2020 році в Італії [38] за участю 80 немовлят на грудному вигодовуванні з надмірним плачем і метушливістю, виявило, що порівняно з плацебо прийом *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (BB-12[®]) (10⁹ КУО/день протягом 28 днів) сприяв збільшенню рівня успішності лікування, скорочуючи щоденний час плачу на $\geq 50\%$. Крім того, відзначалось значне збільшення кількості біфідобактерій у фекаліях немовлят, які отримували BB-12[®], на противагу значному збільшенню кількості протеобактерій у пацієнтів, які увійшли до групи плацебо.

Рандомізоване контрольоване дослідження 2021 року, проведене в Китаї [6] за участю 192 доношених немовлят віком ≤ 7 тижнів, які перебували на грудному вигодовуванні та мали кольки згідно з Римськими критеріями, виявило, що порівняно з плацебо введення BB-12[®] (1 \times 10⁹ КУО/день) протягом 3 тижнів значно підвищило успішність лікування. Відсоток немовлят, у яких відбулось зменшення епізодів плачу/занепокоєння на $\geq 50\%$ після 21-денного лікування, був значно вищим у групі, що приймала BB-12[®], порівняно з групою плацебо в кінці лікування. Також у групі немовлят, які отримували BB-12[®], значно знижувалась середня кількість епізодів щоденного плачу і середня щоденна тривалість плачу, і навпаки, збільшилась середня тривалість щоденного сну порівняно з групою плацебо. Як результат, наприкінці лікування бали опитування батьків та опікунів за шкалами «фізичне функціонування», «емоційне функціонування» та «соціальне функціонування» виявились значно вищими в групі

батьків, діти яких приймали BB-12[®], порівняно з групою плацебо.

Також вивчалось питання профілактичного застосування пробіотиків з метою запобігання колькам у немовлят. Кохранівський огляд 2019 року охопив дослідження за участю 1886 немовлят, де порівнювали пробіотики з плацебо для запобігання колькам немовлят [39]. Об'єднані результати досліджень, у яких застосовувались деякі лактобактерії і 2 мультиштамові продукти, показали відсутність різниці в появі випадків кольок у групах немовлят, які попередньо приймали пробіотики та плацебо. Метааналіз 2022 року, який включив дев'ять рандомізованих контрольованих досліджень за участю 587 немовлят з кольками, засвідчив, що застосування пробіотиків протягом 4 тижнів може покращити як терапевтичні, так і профілактичні ефекти при кольках у немовлят [34].

Але дані про застосування пробіотичних штамів для впливу на кольки в немовлят, як позитивні, так і негативні, є ще надто обмеженими, щоб дозволити дійти надійних висновків [14, 18, 44].

Функціональний запор у дітей раннього віку також є частим варіантом ФР кишечника. Симптоми можуть включати утруднене, болісне випорожнення, іноді спостерігається нетримання калу. Вважається, що поведінка стримання випорожнень відіграє важливу роль у патофізіології функціонального запору в маленьких дітей; неприємні відчуття під час дефекації (особливо болюча дефекація) можуть змусити дитину добровільно затримувати випорожнення, щоб уникнути цього неприємного досвіду. Це може призвести до порочного кола, коли добровільна затримка випорожнень призводить до збільшення поглинання води з фекалій і кал стає твердішим, що ускладнює дефекацію та робить її ще боліснішою.

Щодо особливостей мікробіоти при функціональному запорі, то результати досліджень не є однорідними. Дослідження, що включало 76 дітей із функціональним запором, не виявило суттєвих відмінностей у профілях мікробіоти фекалій або відносній кількості специфічних таксонів порівняно з 61 дитиною контрольної групи [8], проте мікробіом дітей із функціональним запором відмінний від здорових дітей відповідних контрольних груп за умови дослідження за допомогою регресійного аналізу фекальної мікробіоти.

У дорослих експериментальні дослідження показали, що запор часто пов'язаний з порушенням кишкової мікробіоти, що проявляється в посиленому рості певних таксонів мікробіому товстої кишки [1]. Наприклад, деякі дані свідчать про зниження чисельності *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* і *Prevotella* в пацієнтів з функціональним запором [54]. Інші дослідження показали, що діти із запорами мають більшу кількість *Lactobacillus* spp. [9, 26] і меншу кількість *Bacteroides* [8] порівняно зі здоровими дітьми, що свідчить про те, що дисбактеріоз кишечника може мати місце в патогенезі запору.

Нефармакологічне лікування функціонального запору складається з навчання, регулярних дієтичних рекомендацій щодо достатнього споживання клітковини

й рідини, а в дітей більш старшого віку — привчання до туалету, системи винагород і щоденника випорожнень [29]. Важливо зменшити страх дефекації і спробувати дати зрозуміти дитині та батькам основні патофізіологічні механізми функціонального запору і важливість розпізнавати їх у повсякденному житті. При підозрі на наявність калових мас у прямій кишці слід спробувати звільнити їх з подальшим підтримуючим лікуванням проносними засобами. Як для звільнення від калового завалу, так і для подальшої підтримуючої терапії функціонального запору препаратом вибору вважається поліетиленгліколь [49], а при його недоступності рекомендується лактулоза.

Проте для багатьох пацієнтів сучасні варіанти лікування не забезпечують тривалого полегшення симптомів. Близько 10 % дітей із функціональним запором приймають проносні довше за 12 місяців, а 40 % продовжують відчувати симптоми, незважаючи на застосування проносних [16]. Приблизно 50 % дітей із функціональним запором мали принаймні один рецидив протягом перших 5 років після первинного одужання [51]. Тому триває активний пошук інших терапевтичних можливостей.

З урахуванням потенційної ролі мікробіоти вивчається питання, чи відіграє модуляція шлунково-кишкової мікробіоти якусь роль у лікуванні функціонального запору.

Існує кілька механізмів дії, за допомогою яких пробіотики можуть мати певну користь у лікуванні функціонального запору. По-перше, вони модифікують змінену мікробіоту кишечника. По-друге, пробіотичні метаболіти можуть змінювати чутливість і моторику кишечника. Нарешті, деякі пробіотики можуть регулювати внутрішньопросвітне середовище, збільшуючи кінцеві продукти бактеріальної ферментації, впливаючи на секрецію та всмоктування води й електролітів, виробляючи лактат і коротколанцюгові жирні кислоти і знижуючи внутрішньопросвітний рН [54].

Великий обсяг інформації на цей час отримано при дослідженні ефективності застосування пробіотиків при функціональному запорі в дорослих. Систематичний огляд і метааналіз Dimidi et al. [11], який включав 1182 учасники, показав, що пробіотики значно скоротили час транзиту по кишечнику — на 12,4 год і збільшили частоту випорожнень на 1,3 дефекації на тиждень, включно з видимим штамспецифічним ефектом для *Bifidobacterium lactis* щодо збільшення частоти випорожнень і поліпшення консистенції калу. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* показав свою ефективність у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні на 228 пацієнтах з поліпшенням частоти випорожнень [24].

Метааналіз 2013 року, що оцінював ефективність пробіотиків для лікування функціональних шлунково-кишкових розладів у дітей [31], не показав суттєвого успіху пробіотиків щодо лікування функціонального запору і частоти дефекацій. Однак відсутність ефекту досліджуваних пробіотиків не виключає можливості того, що інші штами (окремі або в комбінаціях) будуть ефективними. Потрібне краще розуміння відміннос-

тей мікробіоти в дітей із запорами, а також критеріїв відбору пробіотичних мікроорганізмів *in vitro* для подальших досліджень.

В останньому систематичному огляді й метааналізі 2022 року [53] оцінювалися 12 досліджень за участі 965 дітей щодо ефективності впливу (або додавання) пробіотиків при функціональному запорі порівняно з плацебо або проносним лікуванням. Дослідження були занадто гетерогенними щодо дизайну, діагностичних критеріїв функціонального запору, досліджуваної популяції, досліджуваного втручання, тривалості лікування й подальшого спостереження, а також показників результатів. Крім того, у більшості досліджень було виявлено високий ризик упередженості. Тому автори дійшли висновку, що необхідні краще розроблені високоякісні рандомізовані контрольовані дослідження щодо використання пробіотиків для лікування дітей із функціональним запором, перш ніж внести зміни до поточних рекомендацій.

Не меншу зацікавленість гастроентерологів викликає такий функціональний розлад кишечника, як функціональна діарея. На сьогодні немає чіткого патофізіологічного розуміння цієї проблеми. Припускається, що дієтичні фактори, такі як перегодовування, надмірне споживання фруктових соків, надмірне споживання вуглеводів (фруктози) з низьким споживанням жиру і надмірне споживання сорбіту відіграють роль у патофізіології функціональної діареї.

Загальні рекомендації щодо навчання і заспокоєння батьків: стан функціональної діареї не є загрозливим і минає самостійно. Рекомендується обмежувати споживання фруктового соку і фруктози й надати батькам адекватні поради для нормалізації харчування дитини. Медичні втручання не потрібні.

Щодо дисхезії немовлят вважається, що механізм, який лежить в її основі, пов'язаний з нездатністю дитини координувати підвищення внутрішньочеревного тиску з розслабленням м'язів тазового дна. Оскільки напружена поведінка дитини при дисхезії минає спонтанно, ключове значення має заспокоєння батьків без медичного втручання. Особам, які доглядають за дитиною, рекомендується уникати ректальної стимуляції в малюка, оскільки це може призводити до появи очікування дитиною наступної стимуляції для процесу дефекації. Немає необхідності і в проносних препаратах.

Отже, роль кишкової мікробіоти при функціональних розладах кишечника в дітей раннього віку на сьогодні інтенсивно досліджується як з позиції пошуку відмінностей від мікробіоти здорових дітей, так і з позиції багатообіцяючих можливостей модуляції складу й активності кишкової мікробіоти для профілактики й лікування захворювань. З цією метою все частіше використовуються пробіотики, тобто живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях в організм надають користь здоров'ю хазяїна [22]. Пробиотики мають корисний вплив на кишкову мікробіоту, що позитивно впливає на організм у цілому [23]. Механізми дії, за допомогою яких пробіотики надають переваги здоров'ю, різноманітні та включають: колонізацію та

нормалізацію кишкових мікробних популяцій, конкурентне виключення патогенів і модуляцію імунної системи шляхом вироблення протизапальних факторів [40]. Проте важливо, що вплив пробіотиків штамспецифічний і ефекти, які доведені в дослідженнях для одних штамів, не можна переносити на інші штами.

Штам *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12[®], ефективність якого показана дослідженнями при ФР кишечника в дітей раннього віку, наявний на ринку України в пробіотику Лінекс[®] дитячі краплі з вітаміном D. Дана дієтична добавка містить 1 мільярд живих ліофілізованих бактерій BB-12[®] у поєднанні з вітаміном D у дозі 400 міжнародних одиниць.

Ця дієтична добавка може застосовуватись у дітей з народження, що обумовлює безпечне здійснення корисних ефектів. Застосування цього пробіотика передбачає дозування 6 крапель на день для дітей до 12 років і 12 крапель на день для дітей, старших за 12 років, і дорослих. Суттєвими перевагами пробіотика Лінекс[®] дитячі краплі з вітаміном D є можливість одноразового прийому протягом доби, відсутність необхідності розчиняти його у великій кількості рідини перед прийомом, відсутність необхідності зберігання в холодильнику, що, безперечно, сприяє доброму комплаєнсу. Застосування пробіотика Лінекс[®] дитячі краплі з вітаміном D направлене на формування, стабілізацію і підтримку балансу і функціональної активності мікробіому, що важливо для всіх дітей, особливо дітей раннього віку з ФР ШКТ.

BB-12[®] є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті. Матеріал підготовлено за сприяння компанії «Сандоз Україна».

Список літератури

1. Attaluri A., Jackson M., Valestin J., Rao S.S. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. 105. 1407-1411.
2. Azad M.B., Konya T., Persaud R.R., Guttman D.S., Chari R.S., Field C.J. et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: A prospective cohort study. *BJOG.* 2016. 123. 983-993.
3. Bäckhed F. et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 2016. 17(5). 690-703.
4. Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E., St James Roberts I., Schechter N.L., Nurko S. Childhood functional gastro-intestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2016. 150. 1443-55.
5. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012. 22. 1147-1162.
6. Chen K., Zhang G., Xie H., You L., Li H., Zhang Y et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12[®] on infant colic – a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Beneficial Microbes.* 2021. 12(6). 531-540.
7. Daelemans S., Peeters L., Hauser B., Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res.* 2018. 7. 1426.

8. De Meij T.G., de Groot E.F., Eck A., Budding A.E., Kneepkens C.M., Benninga M.A., van Bodegraven A.A., Savelkoul P.H. Characterization of Microbiota in Children with Chronic Functional Constipation. *PLoS One.* 2016. 11. e0164731.

9. de Moraes J.G., Motta M.E., Beltrão M.F., Salviano T.L., da Silva G.A. Fecal Microbiota and Diet of Children with Chronic Constipation. *Int. J. Pediatr.* 2016. 2016. 6787269.

10. de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W.M. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics.* 2013. 131. e550-8.

11. Dimidi E., Christodoulides S., Fragkos K.C., Scott S.M., Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. 100(4). 1075-1084.

12. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016. 150. 1262-79.

13. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006. 130. 1377-90.

14. Dryl R., Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Archives of Medical Science.* 2018. 14(5). 1137-1143.

15. Ellwood J., Draper-Rodi J., Carnes D. Comparison of common interventions for the treatment of infantile colic: A systematic review of reviews and guidelines. *BMJ Open.* 2020. 2020.10(2). e035405.

16. Elshimy N., Gallagher B., West D., Stringer D., Puntiset J.W. Outcome in children under 5 years of age with constipation: a prospective follow-up study. *Int. J. Clin. Pract.* 2000. 54. 25-27.

17. Ferreira-Maia A.P., Matijasevich A., Wang Y.P. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers: a systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2016. 22. 6547-58.

18. Gerasimov S., Gantzel J., Dementieva N., Schevchenko O., Tsitura O., Guta N. et al. Role of *Lactobacillus rhamnosus* (FloraActive™) 19070-2 and *Lactobacillus reuteri* (FloraActive™) 12246 in infant colic: a randomized dietary study. *Nutrients.* 2018. 10(12). 1975.

19. Gupta S.K. Is colic a gastrointestinal disorder? *Curr. Opin. Pediatr.* 2002. 14. 588-92.

20. Gutiérrez-Castrellón P., Indrio F., Bolio-Galvis A., Jiménez-Gutiérrez C., Jiménez-Escobar I., López-Velázquez G. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017. 96(51). e9375.

21. Harb T., Matsuyama M., David M., Hill R.J. Infant colic – what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2016. 62(5). 668-686.

22. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. 11(8). 506-14.

23. Hojsak I., Fabiano V., Pop T.L., Goulet O., Zuccotti G.V., Çokuğraş F.C. et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr.* 2018. 107. 927-937.

24. Ibarra A., Latreille-Barbier M., Donazzolo Y., Pelletier X., Ouwehand A.C. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes.* 2018. 9(3). 236-251.

25. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., Harris K., Quince C., Jernberg C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroidetes* colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *2014*. 63. 559-566.
26. Jomehzadeh N., Javaherizadeh H., Amin M., Rashno M., Teimoori A. Quantification of Intestinal *Lactobacillus* Species in Children with Functional Constipation by Quantitative Real-Time PCR. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2020. 13. 141-150.
27. Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J.E., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12[®]. *Microorganisms.* 2014. 2(2). 92-110.
28. Kesavelu D., Sethi G., Bangale N., Anwar F., Rao S. Common Gastrointestinal Distress among Infants: Role of Optimal Nutritional Interventions. *Clin. Epidemiol. Glob. Health.* 2018. 6. 5-9.
29. Koppen I.J., Lammers L.A., Benninga M.A., Tabbers M.M. Management of functional constipation in children: therapy in practice. *Paediatr. Drugs.* 2015. 17. 349-360.
30. Korpela K., Renko M., Paalanne N., Vänni P., Salo J., Tejesvi M. et al. Microbiome of the first stool after birth and infantile colic. *Pediatr. Res.* 2020. 88(5). 776-783.
31. Korterink J.J., Ockeloen L., Benninga M.A., Tabbers M.M., Hilbink M., Deckers-Kocken J.M. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2014. 103(4). 365-372.
32. Lehtonen L., Korvenranta H., Eerola E. Intestinal microflora in colicky and noncolicky infants: Bacterial cultures and gas-liquid chromatography. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1994. 19. 310-314.
33. Leppälehto E., Pärty A., Kalliomäki M., Löytyniemi E., Iso-lauri E., Rautava S. Maternal Intrapartum Antibiotic Administration and Infantile Colic: Is there a Connection? *Neonatology.* 2018. 114. 226-229.
34. Liu Y., Ma D., Wang X., Fang Y. Probiotics in the treatment of infantile colic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Hosp.* 2022. 39(5). 1135-1143.
35. Martin C.R., Osadchiy V., Kalani A., Mayer E.A. 2018. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 6(2). 133-148.
36. Matsumiya Y., Kato N., Watanabe K., Kato H. Molecular epidemiological study of vertical transmission of vaginal *Lactobacillus* species from mothers to newborn infants in Japanese, by arbitrarily primed polymerase chain reaction. *J. Infect. Chemother.* 2002. 8. 43-49.
37. Mayer-Davis E.J. et al. Breast-feeding and risk for childhood obesity: does maternal diabetes or obesity status matter? *Diabetes Care.* 2006. 29(10). 2231-7.
38. Nocerino R., De Filippis F., Cecere G., Marino A., Micillo M., Di Scala C. et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12[®] in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2020. 51(1). 110-120.
39. Ong T.G., Gordon M., Banks S.S., Thomas M.R., Akobeng A.K. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019. 3.
40. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv. Nutr.* 2019. 10. 49-66.
41. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J., Liu Y., Lucke J.F., Tyson J.E. et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J. Pediatr.* 2009. 155. 823-8.
42. Roger L.C., Costabile A., Holland D.T., Hoyles L., McCartney A.L. Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology.* 2010. 156. 3329-3341.
43. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010. 126. 526-33.
44. Savino F., Montanari P., Galliano I., Daprà V., Bergallo M. *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) for the management of infantile colic: a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2020. 12(6). 1693.
45. Stiemsma L.T., Michels K.B. The role of the microbiome in the developmental origins of health and disease. *Pediatrics.* 2018. 141. e20172437.
46. Sung V., D'Amico F., Cabana M. D., Chau K., Koren G., Savino F. et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2018. 141(1).
47. Sung V., Hiscock H., Tang M.L., Mensah F.K., Nation M.L., Satzke C. et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ.* 348. 2014. 2107.
48. Szajewska H., Gyrzczuk E., Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2013. 162. 257-62.
49. Tabbers M.M., Di Lorenzo C., Berger M.Y., Faure C., Langendam M.W., Nurko S. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. 58. 258-274.
50. Vandenplas Y., Abkari A., Bellaiche M., Benninga M., Chouraqui J.P., Çokura F. et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. 61. 531-7.
51. Van Ginkel R., Reitsma J.B., Büller H.A., van Wijk M.P., Taminiou J.A., Benninga M.A. Childhood constipation: longitudinal follow up beyond puberty. *Gastroenterology.* 2003. 125. 357-363.
52. van Tilburg M.A., Hyman P.E., Walker L., Rouster A., Palsion O.S., Kim S.M. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J. Pediatr.* 2015. 166. 684-9.
53. Wegh C.A., Baaleman D.F., Tabbers M.M., Smidt H., Benninga M.A. Nonpharmacologic treatment for children with functional constipation: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pediatrics.* 2022. 240. 136-149.
54. Wojtyniak K., Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur. J. Pediatr.* 2017. 176(9). 1155-1162.
55. Yatsunenko T. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012. 486(7402). 222-7.
56. Yuan C. et al. Association Between Cesarean Birth and Risk of Obesity in Offspring in Childhood, Adolescence, and Early Adulthood. *JAMA Pediatr.* 2016. 170(11). e162385.
57. Zeevenhooven J., Koppen I.J., Benninga M.A. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2017. 20(1). 1-13.
58. Zimmermann P., Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota — a systematic review. *J. Infect.* 2019. 9. 471-489.

Отримано/Received 05.01.2024

Рецензовано/Revised 12.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 14.02.2024 ■

Information about authors

Oleg Shadrin, MD, PhD, Professor, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ogshadrin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5901-7013>

Maryna Horianska, PhD, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: marina.goryanskaya1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1820-8972>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript. The material has been prepared for assistance by Sandoz Ukraine.

O.G. Shadrin, M.H. Horianska

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

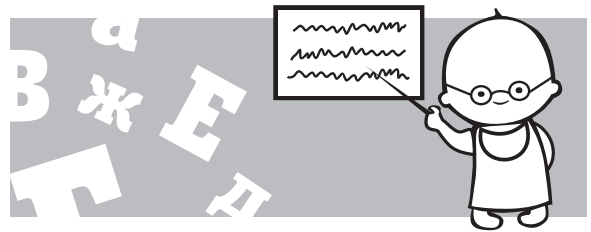
Modern approaches to the correction of functional intestinal disorders in young children

Abstract. Functional intestinal disorders are common gastrointestinal disorders in young children, their diagnosis is based on the Rome IV criteria. Today, the difference of the intestinal microbiota in functional intestinal disorders in young children is being actively investigated. The relationship between intestinal microbiota disturbances and functional

intestinal disorders in young children opens promising therapeutic and prophylactic possibilities for the use of probiotics. The material is prepared with the assistance of the Sandoz Ukraine company.

Keywords: functional disorders; intestine; children; early age; microbiota; probiotic

Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно проконсультуватись з лікарем і ознайомитися з листком-вкладишем. Ви можете повідомити ТОВ «Сандоз Україна», імпортера в Україні, що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача, про небажані явища та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки: +380 44 4952866 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, patient.safety.ukraine@sandoz.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літера Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.



Етапність обстеження, діагностики та корекції вродженої ліycopодібної деформації грудної клітки у дітей

Резюме. Вроджена ліycopодібна деформація грудної клітки (ВЛДГК) — найчастіша вада розвитку грудино-реберного комплексу, створює косметичний дефект, впливає на психоемоційний стан та викликає функціональні розлади органів середостіння та легень. Спочатку клінічні симптоми можуть бути непомітними, але з ростом дитини деформація прогресує, стає асиметричною та поширюється на ребра, відбуваються необоротні порушення хребта, зростають порушення функцій з боку серцево-легеневої системи, формується психологічний комплекс фізичної неповноцінності. У статті розглянуті основні клінічні прояви ВЛДГК, особливості діагностики та визначення показань до вибору методу лікування. Запропоновано алгоритм, оснований на синтезі знань суміжних спеціалістів щодо обсягу необхідних обстежень, сумісної участі мультидисциплінарної команди у встановленні клінічного діагнозу, визначенні найбільш раціональної тактики та виборі сучасних методів лікування у конкретного пацієнта.

Ключові слова: вроджена ліycopодібна деформація грудної клітки; обстеження; лікування; діти

Вступ

Вроджена ліycopодібна деформація грудної клітки (ВЛДГК) є аномалією розвитку грудино-реберного комплексу з надмірним розростанням хрящів, що викликає депресію грудини та декількох прилеглих ребер, починаючи від рукоятки до мечоподібного відростка [1]. ВЛДГК — досить часта вада розвитку грудної клітки, становить понад 90 % серед інших деформацій та зустрічається від 300 до 400 випадків на 10 000 новонароджених. Хлопчики страждають у 3–5 разів частіше, ніж дівчатка [2, 3].

ВЛДГК супроводжується западиною грудини в грудну порожнину, зменшується відстань від передньої поверхні хребців до задньої поверхні грудини. Зростання ребер відбувається у косому напрямку, через що змінюється розташування м'язів грудної клітки, а також переднього відділу діафрагми в місцях прикріплення до ребер. Може визначатись вкорочення діафрагми [4, 5]. Такі зміни призводять до зменшення рухливості грудної клітки та екскурсії діафрагми. Починають про-

являтися зміни вентиляційно-респіраторної функції легень через порушення дренажу бронхіального дерева. Визначаються функціональні зміни серця, а саме шуми при аускультатії, приглушення тонів серця, акцент другого тону на легеневому стволі, зміни артеріального та венозного тиску [6, 7]. Можуть виникати явища дисфагії — зригування або блювання після прийому їжі, спостерігається порушення функції вегетативної нервової системи: посилення потовиділення, лабільність пульсу [8–10]. ВЛДГК може поєднуватися з іншими захворюваннями опорно-рухового апарату, як-от сколіоз грудного відділу хребта, сколіотична або кіфотична постава, з розладами сполучної тканини, як, наприклад, синдром Марфана, синдром Елерса — Данлоса та синдром Нунана [11]. Багато повідомлень присвячено впливу вади розвитку грудини на функцію серцево-легеневої системи та психоемоційний статус пацієнта. Але зберігається думка про те, що ВЛДГК є виключно косметичним дефектом. Ця помилкова думка призвела до того, що багато пацієнтів не отримують

своєчасної хірургічної корекції ВЛДГК у дитинстві, тому з віком відмічається прогресуюче погіршення як самої деформації грудної клітки, так і супутнього сколіозу та симптомів серцево-легеневої дисфункції [13–15]. З іншого боку, зростає обізнаність населення про ВЛДГК у зв'язку з доступністю інформації в інтернет-ресурсах, більше пацієнтів з некоригованою деформацією грудної клітки звертаються за обстеженням і лікуванням. На амбулаторному етапі лікаря інколи буває складно обрати необхідний комплекс діагностичних обстежень для встановлення правильного клінічного діагнозу, об'єктивного визначення тактики лікування. В організаційному плані вказані складнощі зумовлені перш за все відсутністю єдиного алгоритму дій на різних етапах маршрутизації пацієнтів з ВЛДГК.

Мета: аналіз та узагальнення сучасних літературних даних щодо обстеження, діагностики та вибору методу лікування у дітей з метою створення алгоритму маршрутизації пацієнта з ВЛДГК для отримання своєчасного якісного лікування.

На амбулаторному етапі важлива рання об'єктивна діагностика, визначення показань та, за необхідності, доцільності хірургічного лікування. Починати слід з медичного огляду та візуалізації деформації грудної клітки, з'ясування скарг та анамнезу захворювання, уточнення можливого спадкового характеру патології, а саме наявності у родичів деформації грудної клітки [16].

Пацієнти з ВЛДГК можуть мати багато різних симптомів, які часто відрізняються за ступенем тяжкості та впливають на повсякденну активність людини. Тяжкість деформації не обов'язково корелює з вираженістю симптомів. При огляді немовлят та дітей на першому році життя захворювання проявляється лише парадоксальним або стридорозним диханням (через стиснення та зміщення трахеї серцем). «Парадоксальний» вдих — западання груднини та ребер під час максимального вдиху, особливо під час крику або плачу дитини. У молодшому віці діти можуть не мати явних симптомів серцево-легеневої недостатності, але починають відчувати їх у підлітковому віці.

З ростом дитини з'являються такі симптоми: задишка, підвищена втомлюваність, біль за грудиною, порушення серцебиття, тахікардія, часті інфекції верхніх дихальних шляхів, дисфагічні явища, порушення постави, невміння встигати за однолітками, тривога за порушення форми свого тіла, незадоволеність власним зовнішнім виглядом.

При медичному огляді вимірюють ріст і масу пацієнта; визначають конституцію тіла (характерна астенична), форму деформації, її симетричність, стан реберних дуг, у дівчат спостерігається одностороннє недорозвинення молочних залоз [17], а у хлопчиків — недорозвинення грудних м'язів; особливості статички пацієнта — стан осі хребта, асиметрія плечей, лопаток, трикутників талії, ознаки перекосу таза; наявність іншої ортопедичної патології (гіпермобільність суглобів, плоскостопість, крилоподібна лопатка). Визначають загальний соматичний стан та можливі супутні захворювання. Пацієнтам, які мають фенотипо-

ві ознаки синдрому Марфана, необхідна консультація генетика [12].

Наступним етапом проводять інструментальні дослідження стану кардіореспіраторної системи. Усім пацієнтам необхідно виконати електрокардіограму у 12 відведеннях, за результатами обстеження найчастіше визначається блокада правої ніжки пучка Гіса та ознаки гіпертрофії передсердь і шлуночків, синусові аритмії, також повідомлялося про шлуночкові екстрасистолії [18]. Необхідним є виконання ехокардіографії для виключення значних змін та анатомічних аномалій. Це обстеження обов'язкове для дітей, які мають підозру на синдром Марфана, для оцінки розмірів аорти і функції мітрального клапана [11]. У літературі є повідомлення про анатомічні аномалії стулок мітрального клапана і морфологічні зміни правого шлуночка, трабекулярну гіпертрофію, структурні зміни в модераторній смугі та утворення мішеної стінки шлуночка [19]. Через-стравохідна ехокардіограма дає можливість краще оцінити правий бік серця у пацієнтів з ВЛДГК, але є інвазивним методом діагностики. Може бути помітне правостороннє стиснення серця, яке супроводжується дисфункцією і зниженням відтоку. Крім того, можуть стискатися праве передсердя та вихідний тракт, зменшуючи наповнення передсердь, наслідком чого є зниження фракції викиду. Відтік у правий шлуночок може бути помітно збільшений після хірургічного втручання та усунення лійкоподібної деформації груднини і може призвести до збільшення викиду крові як з правого, так і з лівого шлуночка [6, 20]. Тому необхідна консультація лікаря-кардіолога до оперативного втручання з метою визначення змін компенсаторних можливостей та за необхідності проведення їх корекції. Спірографія досліджує функцію зовнішнього дихання, залежно від ступеня деформації грудної клітки відзначається зниження життєвої ємності легень, максимальної вентиляції легень, збільшення хвилинного об'єму дихання та показника споживання кисню за хвилину. Зазвичай визначають порушення функції зовнішнього дихання за рестриктивним чи обструктивним типом. Але більшість пацієнтів з ВЛДГК не мають проблем з дихальними шляхами або паренхімою легень [21].

Ступінь ВЛДГК визначається за індексом Гіжицької, що оснований на показниках рентгенологічного дослідження грудної клітки в бічній проекції. Підраховують співвідношення (ретростернальний індекс) найменшої відстані до найбільшої між задньою поверхнею груднини і передньою поверхнею тіл хребців [22]. Існує класифікація залежно від ступеня тяжкості ВЛДГК, якщо він становить більше ніж 0,7 — це I ступінь деформації, від 0,7 до 0,5 — II ступінь, менше ніж 0,5 — III ступінь.

Натепер використання комп'ютерної томографії грудної клітки є обов'язковим методом дослідження, який дозволяє оцінити розташування органів середостіння щодо грудино-реберного комплексу, компресію серця та легень. Візуалізація дає можливість визначення Haller index, що в нормі дорівнює 2,5. Розраховується як співвідношення поперечного та передньозаднього розміру грудної порожнини. При цьому значення

Haller index вище за 3,25 вважається показанням до хірургічної корекції ВЛДГК [23, 24].

Наступний крок — це формування клінічного діагнозу та визначення показань до методу лікування. При встановленні діагнозу ВЛДГК I ступеня тяжкості без порушень з боку серцево-легеневої системи пацієнтам призначають подальше спостереження та огляд кожні 6 місяців. Консервативне лікування з використанням лікувальної фізкультури, масажу, остеопатії, мануальної терапії особливим чином не впливає на можливість корекції деформації грудної клітки. Деякі пацієнти молодшого віку та пацієнти з неригідними деформаціями можуть пройти лікування за допомогою пристрою vacuum bell. Суть методу полягає у тому, що над деформацією встановлюється вакуумна присоска, яка поступово робить грудну клітку більш рухливою, та з часом деформація зменшується. Але, за літературними даними, усе ж 10 % пацієнтів необхідно було виконати хірургічну корекцію деформації [25].

При встановленні діагнозу ВЛДГК II або III ступеня тяжкості з порушенням функції серцевої та легеневої систем пацієнтам показана хірургічна корекція деформації. Показанням до оперативного лікування є наявність двох або більше із таких критеріїв: скарги на серцебиття, біль у грудях, втому після фізичного навантаження, задуху; прогресування деформації; Haller index вище за 3,25; компресія серця, порушення його показників; компресія легень, порушення функції зовнішнього дихання; незадоволення пацієнта власною формою грудної клітки; вік пацієнта 12 років і старше [26].

Найбільш поширеним методом хірургічного лікування ВЛДГК у дітей є відома торакопластика за D. Nuss. Операція виконується через два розтини шкіри, закрито, через плевральну порожнину за грудиною формується тунель, через який проводять пластину, виконують її ротацію та корегують деформацію [27, 28].

Але лікарі первинної ланки інколи досить стримано ставляться до надання рекомендацій пацієнтам щодо хірургічного втручання, бо відомо, що існують достатньо серйозні ускладнення та небажані результати після елевачії грудини за D. Nuss. Тому одним із завдань цього повідомлення є інформування широкого кола лікарів не тільки первинної ланки про існування вітчизняної розробки — модифікованої ефективної технології безпечної при виконанні та мініінвазивної для пацієнта позаплевральної корекції ВЛДГК у дітей (патент на корисну модель України № 133541 від 10.04.2019).

Нами розроблений та запропонований до використання алгоритм обстеження, діагностики та корекції ВЛДГК у дітей (рис. 1), що є своєрідною дорожньою картою покрокових дій для лікарів на різних етапах маршрутизації пацієнта. Імплементація сучасних знань та принципів у питаннях етапності дій лікаря при маршрутизації, діагностиці та лікуванні пацієнтів з ВЛДГК у цілому дасть можливість скоротити терміни фізичної, психологічної, соціальної реабілітації та адаптації цього важкого контингенту хворих. Для лікарів амбулаторної мережі надані рекомендації щодо обсягу необхідних первинних обстежень для встановлення діагнозу та визначення тактики лікування. Хірургам спеціалізованих відділень, які планують провести хірургічне лікування пацієнта, як тим, що будуть оперувати патологію вперше, так і досвідченим, запропонована технологія безпечної при виконанні позаплевральної мініінвазивної корекції лійкоподібної деформації грудної клітки.

Таким чином, системний підхід, покрокова послідовність дій лікаря згідно із запропонованим алгоритмом із залученням мультидисциплінарного підходу на етапах діагностики на практиці є важливими, бо сукупність знань та вмій з використанням сучасних техно-

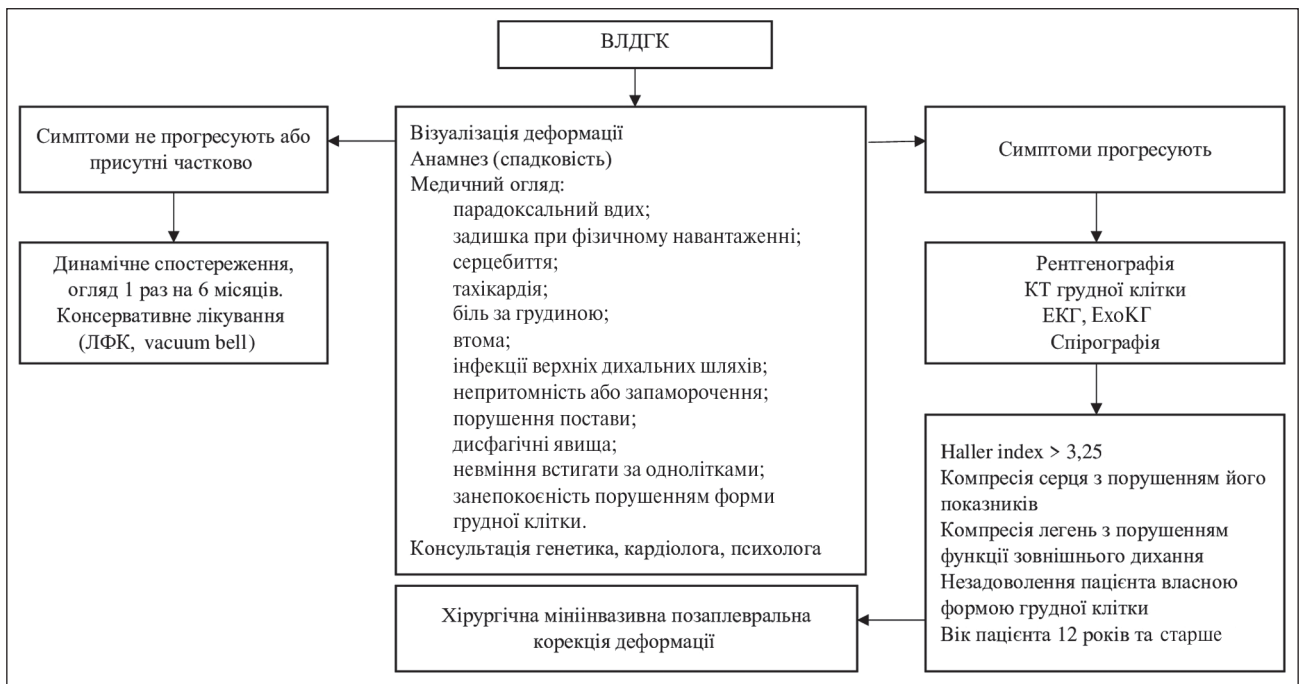


Рисунок 1. Алгоритм обстеження, діагностики та корекції ВЛДГК у дітей

логії забезпечує кращий очікуваний результат лікування пацієнтів з ВЛДГК.

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

Інформація про фінансування. Автори заявляють про відсутність фінансової підтримки.

Список літератури

1. Park C.H., Kim T.H., Haam S.J., Lee S. Rib overgrowth may be a contributing factor for pectus excavatum: Evaluation of prepubertal patients younger than 10 years old. *J. Pediatr. Surg.* 2015 Nov. 50(11). 1945-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.07.010.
2. Brochhausen C., Tural S., Müller F.K., Schmitt V.H., Coerd W., Wihlm J.M., et al. Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012 Jun. 14(6). 801-6. doi: 10.1093/icvts/ivs045.
3. Fokin A.A., Steuerwald N.M., Ahrens W.A., Allen K.E. Anatomical, histologic, and genetic characteristics of congenital chest wall deformities. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009 Spring. 21(1). 44-57. doi: 10.1053/j.semtcvs.2009.03.00.
4. Nakaoka T., Uemura S., Yano T., Nakagawa Y., Tanimoto T., Suehiro S. Does overgrowth of costal cartilage cause pectus excavatum? A study on the lengths of ribs and costal cartilages in asymmetric patients. *J. Pediatr. Surg.* 2009 Jul. 44(7). 1333-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.09.023.
5. Haje S.A., Harcke H.T., Bowen J.R. Growth disturbance of the sternum and pectus deformities: imaging studies and clinical correlation. *Pediatr. Radiol.* 1999. 29. 334-41.
6. Chao C.J., Jaroszewski D.E., Kumar P.N., Ewais M.M., Appleton C.P., Mookadam F., et al. Surgical repair of pectus excavatum relieves right heart chamber compression and improves cardiac output in adult patients — an intraoperative transesophageal echocardiographic study. *Am. J. Surg.* 2015 Dec. 210(6). 1118-24; discussion 1124-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.07.006.
7. Nuss D., Obermeyer R.J., Kelly R.E. Nuss bar procedure: past, present and future. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2016 Sep. 5(5). 422-433. doi: 10.21037/acs.2016.08.05.
8. Kim S.Y., Jeong J.Y. Pectus excavatum: A rare cause of dysphagia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017 Jan. 153(1). 217. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.04.012.
9. Borromée S., Lenoir M., Gouton M., Fadel E. Syncope caused by right ventricular obstruction by pectus excavatum. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016 Apr. 151(4). e67-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.018.
10. Hsu Y.T., Cheng Y.L., Chang Y.W., Lan C.C., Wu Y.K., Yang M.C. Autonomic nervous system dysregulation in response to postural change in patients with pectus excavatum in Taiwan: a pilot study. *J. Cardiothorac. Surg.* 2022 May 3. 17(1). 89. doi: 10.1186/s13019-022-01835-5.
11. Behr C.A., Denning N.L., Kallis M.P., Maloney C., Soffer S.Z., Romano-Adesman A., et al. The incidence of Marfan syndrome and cardiac anomalies in patients presenting with pectus deformities. *J. Pediatr. Surg.* 2019 Sep. 54(9). 1926-1928. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.11.017.
12. Kotzot D., Schwabegger A.H. Etiology of chest wall deformities — a genetic review for the treating physician. *J. Pediatr. Surg.* 2009 Oct. 44(10). 2004-11. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.07.029.
13. Kelly R.E. Jr, Shamberger R.C., Mellins R.B., et al. Prospective multicenter study of surgical correction of pectus excavatum: design, perioperative complications, pain, and baseline pulmonary function facilitated by internet-based data collection. *J. Am. Coll. Surg.* 2007 Aug. 205(2). 205-216. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.03.027.
14. Kragten H.A., Siebenga J., Höppener P.F., Verburg R., Visker N. Symptomatic pectus excavatum in seniors (SPES): a cardiovascular problem? A prospective cardiological study of 42 senior patients with a symptomatic pectus excavatum. *Neth. Heart J.* 2011. 19(2). 73-78. doi: 10.1007/s12471-010-0067-z.
15. Koumbourlis A.C. Pectus deformities and their impact on pulmonary physiology. *Paediatr. Respir. Rev.* 2015. 16(1). 18-24. doi: 10.1016/j.prrv.2014.10.009.
16. Billar R.J., Manoubi W., Kant S.G., et al. Association between pectus excavatum and congenital genetic disorders: A systematic review and practical guide for the treating physician. *J. Pediatr. Surg.* 2021 Dec. 56. 2239-52. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.04.016.
17. Ma I.T., Rebecca A.M., Notrica D.M., McMahon L.E., Jaroszewski D.E. Pectus excavatum in adult women: repair and the impact of prior or concurrent breast augmentation. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015 Feb. 135(2). 303e-312e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000990.
18. Tanner H., Bischof D., Roten L., et al. Electrocardiographic characteristics of patients with funnel chest before and after surgical correction using pectus bar: a new association with precordial J wave pattern. *J. Electrocardiol.* 2016 Mar-Apr. 49(2). 174-181. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.12.004.
19. Mucchegiani R., Badano L., Lestuzzi C., Nicolosi G.L., Zanuttini D. Relation of right ventricular morphology and function in pectus excavatum to the severity of the chest wall deformity. *Am. J. Cardiol.* 1995. 76(12). 941-946.
20. Fiorelli S., Capua G., Menna C., et al. Intraoperative cardiac function assessment by transesophageal echocardiography versus FloTrac/Vigileo™ system during pectus excavatum surgical repair. *J. Anesth. Analg. Crit. Care.* 2021 Dec 9. 1(1). 21. doi: 10.1186/s44158-021-00025-4.
21. Lawson M.L., Mellins R.B., Paulson J.F., et al. Increasing severity of pectus excavatum is associated with reduced pulmonary function. *J. Pediatr.* 2011. 159(2). 256-261.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.01.065.
22. Gizycka J. Ocena wazkan i metod leczenia operacyjnego lejkowatej bleatki piersiowej u dzieci oraz analiza uzyskanych wyników. *Klin. Chirurгия dziecięceg A.M. w Warszawie, kierownik Panst. Zaki wydwo lecarskich.* 1962. Vol. 9. P. 480-561.
23. Haller J.A. Jr, Kramer S.S., Lietman S.A. Use of CT scans in selection of patients for pectus excavatum surgery: a preliminary report. *J. Pediatr. Surg.* 1987. 22(10). 904-906.
24. Daunt S.W., Cohen J.H., Miller S.F. Age-related normal ranges for the Haller index in children. *Pediatr. Radiol.* 2004. 34(4). 326-330. doi: 10.1007/s00247-003-1116-1.
25. Haecker F.M., Sesia S. Non-surgical treatment of pectus excavatum. *J. Vis. Surg.* 2016 Mar 23. 2. 63. doi: 10.21037/jovs.2016.03.14.
26. Janssen N., Daemen J.H.T., van Polen E.J., Coorens N.A., et al. Pectus Excavatum: Consensus and Controversies in Clinical Practice. *Ann. Thorac. Surg.* 2023 Jul. 116(1). 191-199. doi: 10.1016/j.athoracsur.2023.02.059.
27. Nuss D., Kelly R.E. Jr, Croitoru D.P., Katz M.E. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. *J. Pediatr. Surg.* 1998 Apr. 33(4). 545-52. doi: 10.1016/s0022-3468(98)90314-1.
28. Kelly R.E. Jr, Obermeyer R.J., Goretsky M.J., et al. Recent Modifications of the Nuss Procedure: The Pursuit of Safety During the Minimally Invasive Repair of Pectus Excavatum. *Ann. Surg.* 2022 Feb 1. 275(2). e496-e502. doi: 10.1097/SLA.0000000000003877.

Отримано/Received 02.01.2024

Рецензовано/Revised 12.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.01.2024 ■

Information about authors

Marianna Kaminska, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Traumatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mkaminska0307@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5895-9562>

Valerii Dihtiar, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Traumatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vdihtiar2017@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3182-2512>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The authors declare no financial support.

M.O. Kaminska, V.A. Dihtiar

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The stages of examination, diagnosis and correction of pectus excavatum in children

Abstract. Pectus excavatum is the most common congenital chest wall deformity. It creates cosmetic defect, affects the psycho-emotional state and causes functional disorders the organs of mediastinum and lungs. From the beginning, clinical symptoms may not be noticeable, but as a child grows, the deformity progresses, becomes asymmetric and spreads to the ribs, irreversible spine disorders occur, cardiopulmonary system dysfunctions increase, and a psychological complex of physical inferiority is formed. The ar-

ticle discusses the main clinical manifestations of pectus excavatum, diagnostic features, and indications for choosing treatment method. The proposed algorithm is based on the synthesis of the knowledge of related specialists about the scope of necessary examinations, the joint participation of a multidisciplinary team in making a clinical diagnosis, determining the most rational tactics, and choosing modern treatment methods for a specific patient.

Keywords: pectus excavatum; examination; treatment; children



Випадок септицемії з менінгітом, викликаної *Neisseria weaveri*, у дитини 7 років

Резюме. Описано рідкісний випадок тяжкого перебігу септицемії з менінгітом у дитини 7 років, що розвинувся в результаті інфікування непатогенною *Neisseria weaveri*, яка більш відома як коменсал ротової порожнини собак. Хвороба почалася гостро з підвищення температури тіла до 39,0 °С та блювання. Надали приєдналися марення, психомоторне збудження, різка блідість шкірних покривів, судоми. Згодом шкірні покриви набули ціанотичного відтінку, з'явилися геморагічні висипання по всьому тілу. З вищенаведеною симптоматикою хворий доставлений у реанімаційне відділення інфекційної клінічної лікарні з діагнозом: менінгококова інфекція, інфекційно-токсичний шок I ступеня. При бактеріологічному дослідженні слизу з носоглотки та ліквору менінгокок не виявлено. Проте посіви крові містили грамнегативні диплококи, ідентифіковані за допомогою системи Vitek-2 і картки VT2 NH ID як *Neisseria weaveri*. Унікальність випадку полягає в тому, що при типовій клінічній картині генералізованої менінгококової інфекції з геморагічними висипаннями та менінгітом, яка супроводжувалася шоком, при бактеріологічному дослідженні крові виділили «зоонозний» вид нейсерій — *Neisseria weaveri*. У результаті лікування спостерігалася чітка позитивна динаміка та одужання дитини на 14-й день хвороби. Наведений випадок свідчить, що розпізнавання цього мікроорганізму має клінічне значення, а непатогенну *Neisseria weaveri* слід розглядати як патоген, що може викликати тяжку септицемію з менінгітом та проявами шоку, навіть без даних про укуси собаки в анамнезі. Питання причетності *Neisseria weaveri* до розвитку захворювання у дітей потребує подальшого вивчення і вимагає міждисциплінарного підходу за участі інфекціоністів, епідеміологів, імунологів та мікробіологів.

Ключові слова: *Neisseria weaveri*; діти; септицемія; менінгіт

Вступ

З-поміж відомих на сьогодні численних видів *Neisseria* патогенними для людини визнані *N. meningitidis* та *N. gonorrhoeae*. Менінгокок (*N. meningitidis*) викликає різні форми захворювання, найтяжчі серед яких — гнійний менінгіт та менінгококцемія. Гонокок (*N. gonorrhoeae*) є збудником венеричного захворювання гонореї. Ці хвороби реєструють у всіх країнах світу у вигляді спорадичних випадків або незначних групових спалахів, які перебігають з типовою клінічною картиною та домінуванням тяжких форм хвороби [1, 2].

До непатогенних нейсерій відносять *N. flavescens*, *N. lactamica*, *N. mucosa*, *N. sicca*, *N. sudflava*, *N. weaveri* та інші. Ці мікроорганізми безсимптомно колонізують слизові оболонки протягом тривалого часу, не викликаючи захворювання. Вони розглядаються як коменсали нормальної мікробіоти людини [3]. Проте, за певних умов, пов'язаних з недостатністю імунної системи, непатогенні нейсерії можуть проявляти себе як умовно-патогенні мікроорганізми та викликати тяжкі форми хвороби. Дані спостережень у багатьох країнах світу свідчать, що вони викликають бактерійний менінгіт [4], кон'юнктивіт [5], ендокар-

дит [6], перитоніт [7]. Варто зазначити, що деякі з не-патогенних нейсерій, зокрема *N. weaveri*, є частиною орофарингеальної флори у тварин, насамперед собак. У результаті укусу твариною можливе інфікування рани шкіри та м'яких тканин з наступним розвитком целюліту [8], а за умови гематогенного поширення — септицемії [9]. При аналізі статей з пошукових баз PubMed, Scopus, Web of Science, MedScape отримані поодинокі повідомлення щодо розвитку інфекцій, асоційованих з *N. weaveri*, в основному у дорослих. Тому вважаємо за доцільне поділитися нашим спостереженням.

Мета дослідження: надати рідкісний випадок септицемії з менінгітом, викликаной коменсалом *N. weaveri*, у дитини 7 років.

Матеріали та методи

Проведено аналіз даних карти стаціонарного хворого, який знаходився на лікуванні в Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні (ЛОІКЛ) у 2023 році. Клінічний перебіг та лікування септицемії, викликаной непатогенними нейсеріями, вивчено за даними статей, отриманих у результаті пошуку в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, MedScape. Пошук проводили за словами: «*Neisseria weaveri*», «менінгококова інфекція», «непатогенні нейсерії», «зоонозні нейсерії». Бактеріологічне дослідження проводилося за допомогою апарата Biomérieux, версія Vitek-2, Systems: 08.01 (Франція); прилад, що використовується для тестування: 000014237EBD (VK2C7294).

Результати

Клінічний випадок. Хлопчик О., віком 7 років, захворів гостро, 27.02.2023 р., коли з'явилися підвищення температури тіла до 39,0 °С, млявість, сонливість. Протягом дня чотириразове блювання. Отри-

мував жарознижуючі препарати. Того ж дня о 15 год 30 хв вихователь притулку, де проживала дитина, помітили висипання на тулубі. Через 3 години різке погіршення загального стану: з'явилося марення, хаотичні рухи, періодично психомоторне збудження. Стан дитини щогодини погіршувався, вищенаведені симптоми посилювались, висипання поширились по всьому тілу. Згодом виникли судоми. Після огляду лікарем екстреної медичної допомоги дитина негайно скерована в ЛОІКЛ з діагнозом «менінгококова інфекція».

28.02.2023 р. о 01 год 35 хв хворий госпіталізований у відділення інтенсивної терапії і реанімації ЛОІКЛ. Загальний стан при надходженні тяжкий. Т — 37,8 °С. Свідомість порушена, виражене психомоторне збудження. Шкірні покриви бліді, з ціанотичним відтінком, спостерігається акроціаноз. На ногах, руках, тулубі, шиї та обличчі рясні геморагічні висипання різної величини, притаманні менінгококцемії (рис. 1, 2).

Помірна гіперемія слизової оболонки задньої стінки глотки, мигдалики чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Над легенями вислуховується ослаблене дихання. Частота дихання — 22/хв, сатурація — 99 %. Тони серця приглушені, ритмічні. ЧСС — 120 уд/хв, АТ — 115/70 мм рт.ст. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації в усіх відділах, печінка по краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Діурез знижений. Менінгеальні симптоми не вдається перевірити через різке психомоторне збудження дитини. Вогнищевої неврологічної симптоматики не виявлено. Попередній діагноз: гостра менінгококцемія. Інфекційно-токсичний шок I ст. Менінгіт (?). набряк мозку.

Відповідно до встановленого діагнозу розпочато інтенсивну терапію, на тлі якої було застосовано допоміжні методи діагностики: люмбальну пункцію,



Рисунок 1. Геморагічні елементи висипань на шкірі в ділянці коліна



Рисунок 2. Блідість шкіри, елементи геморагічних висипань на грудній клітці та животі

рентгенографію органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини. При люмбальній пункції, проведеної через 12 год у зв'язку із заходами з усунення набряку головного мозку, ліквор витікав частими краплями, каламутний, цитоз — 8106 в 1 мм^3 (95 % — нейтрофіли, 5 % — лімфоцити); білок — $2,64$ г/л, глюкоза — $3,9$ г/л. При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки та УЗД органів черевної порожнини патологічних змін не виявлено. Бактеріоскопічно в «товстій» краплі крові внутрішньоклітинні диплококи, морфологічно подібні до менінгокока. На третій день лікування спостерігалася позитивна динаміка, хоча загальний стан залишався тяжким: T — $37,4$ °C, у свідомості, на поставлені запитання відповідає, прості вказівки виконує, дещо дезорієнтований та збуджений. Повторне дослідження ліквору проведено через 72 год від розпочатої антибіотикотерапії. Ліквор безколірний, прозорий, цитоз 101 в 1 мм^3 (50 % — нейтрофіли, 50 % — лімфоцити); білок — $0,66$ г/л, глюкоза — $3,5$ ммоль/л. У зв'язку з позитивною динамікою на 7-й день хвороби переведений із відділення інтенсивної терапії в 1-ше дитяче відділення для подальшого лікування. Ліквор санувався на 10-й день хвороби.

Упродовж лікування проводились такі лабораторні дослідження. 28.02 у загальному аналізі крові: еритроцити $5,08 \times 10^{12}$ /л, Hb 114 г/л, лейкоцити $17,3 \times 10^9$ /л, тромбоцити 229×10^{12} /л, лейкоцитарна формула: нейтрофіли 92,9 %, лімфоцити 5,6 %, моноцити 1,5 %; ШОЕ 10 мм/год. У динаміці 3.03 у загальному аналізі крові: еритроцити $4,42 \times 10^{12}$ /л, Hb 124 г/л, лейкоцити $10,4 \times 10^9$ /л, тромбоцити 324×10^{12} /л, ШОЕ 17 мм/год. У загальному аналізі сечі: глюкоза (–), білок (–), лейкоцити (–), рН $6,5$, кетонів тіла ++ ($3,9$ ммоль/л). У біохімічному аналізі крові: сечовина $4,54$ ммоль/л, креатинін $41,6$ ммоль/л, глюкоза $5,14$ ммоль/л, загальний білірубін $18,4$ ммоль/л, АлАТ $19,5$ од/л, АсАТ $32,7$ од/л; загальний білок $63,4$ ммоль/л. Коагулограма: протромбіновий час 20 с, протромбіновий індекс 75 %, фібриноген $4,5$ г/л, гематокрит $0,37$ г/л.

При бактеріологічному дослідженні слизу з носоглотки та ліквору менінгокок не виявлено. Проте посіви крові містили грамнегативні диплококи, ідентифіковані 08.03.23 р. за допомогою системи Vitek-2 і картки VT2 NH ID як *N. weaveri*. Доречно зазначити, що при обстеженні контактних осіб у притулку, де мешкала дитина, бактеріологічні дослідження слизу з носоглотки на менінгокок виявилися також негативними.

З першого дня перебування у стаціонарі хворий отримував лікування відповідно до вимог протоколу лікування менінгокової інфекції (Наказ МОЗ України № 354 «Протоколи діагностики і лікування інфекційних хвороб у дітей»), що включало проведення антибіотикотерапії (цефтріаксон), протинабрякової (дексаметазон, маніт, фуросемід) та детоксикаційної терапії. У результаті проведеного лікування дитина одужала. У задовільному стані виписана на 14-й день від початку хвороби.

Обговорення

N. weaveri належить до роду *Neisseria*, родини *Neisseriaceae*, до якої відносять також *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Kingella*. Усі види родини можуть колонізувати слизові оболонки теплокровних. Бактерії роду *Neisseria* — нерухомі диплококи, негативно забарвлюються за Грамом та ростуть у присутності кисню. Відомо також, що родові антигени (білки і ліпополісахариди) є спільними для всіх нейсерій.

Щодо патогенності *N. weaveri* думки науковців різняться. Частина з них відносять збудник до цілком безпечних для людини коменсалів, інші пов'язують з ним тяжкі прояви генералізованих форм хвороби. При аналізі публікацій ми знайшли повідомлення про розвиток тяжких форм целюліту та септицемії у літніх людей, що пов'язані з укусом собаки, у яких тяжкий перебіг хвороби був обтяжений фоновими цукровим діабетом у 72-річної жінки та імуносупресивною терапією з приводу лікування мієломи на тлі цукрового діабету у 69-річного чоловіка-ветеринара [8, 9]. Що стосується дітей, в опрацьованій літературі нами знайдено лише одне повідомлення про ранову інфекцію шкіри та м'яких тканин унаслідок укусу тигра [10]. У нашому ж випадку видимих слідів укусів тварин на тілі дитини не було. Однак вдалося з'ясувати, що хлопчик з неблагополучної сім'ї, неодноразово самовільно покидав домівку і недостатність батьківського піклування компенсував контактом з тваринами, зокрема собаками. Ми проаналізували можливі шляхи інфікування і встановили, що шлях потрапляння збудника не лише укусу тварини, з яким найчастіше асоціюють захворювання у людей, а, очевидно, контакт зі слиною тварини (можливо, і людини) при порушенні правил гігієни.

Неординарність наведеного випадку полягає в тому, що при типовій клінічній картині генералізованої форми менінгокової інфекції з геморагічними висипаннями та менінгітом, яка супроводжувалася шоком, при бактеріологічному дослідженні крові виділили «зоонозний» вид *N. weaveri*. Попередній діагноз менінгокової інфекції, відповідно до якого проводилося лікування, не вважаємо помилковим, адже патогенна *N. meningitidis*, як і *N. weaveri*, належить до роду *Neisseria* та є грамнегативною бактерією. Клітинна стінка обох збудників представлена ліпополісахаридним комплексом, який при їх лізисі відіграє роль пускового фактора в патогенезі ендотоксичного шоку та бактерійного менінгіту за умови проникнення збудника через гематоенцефалічний бар'єр. Припускаємо, що спосіб життя дитини (відсутність належного догляду, гігієни та харчування, стресовий фактор) сприяв зниженню функціональної спроможності як локальних механізмів захисту на рівні слизової оболонки ротоглотки, так і системної імунної відповіді, що призвело до реалізації феномену переходу коменсала в патоген. Бактеріємію з подальшим розвитком гнійного менінгіту вважаємо послідовними ланками одного патологічного процесу і трактуємо як септицемію з менінгітом. Негативні результати бактеріо-

логічного дослідження ліквору пов'язуємо з раннім введенням антибіотика та відтермінуванням люмбальної пункції у зв'язку з набряком мозку на момент надходження хворого у стаціонар. Відсутність фонової патології сприяла відносно швидкому одужанню пацієнта.

У базі метаданих бактерійного різноманіття увагу привертає така інформація: збудник *N. weaveri* є встановленим патогеном людини [11]. На сьогодні, за даними Bartlett зі співавторами, патогени визнають як «встановлені», якщо вони описані в трьох або більше посиланнях, що стосуються щонайменше трьох окремих інфікованих осіб, і як «передбачувані», якщо відомо менше ніж три випадки. Хоча *N. weaveri* більш відома як коменсал ротової порожнини собак, наведений випадок свідчить, що розпізнавання цього мікроорганізму має клінічне значення, оскільки у частини хворих він може викликати тяжку генералізовану інфекцію.

Висновки

Наведений клінічний випадок розширює уявлення про етіологію септицемій та підвищує значущість «зоонозних» коменсалів, а саме *Neisseria weaveri*, у розвитку генералізованих форм інфекційного процесу в дітей навіть без даних про укуси собаки в анамнезі. Питання причетності *Neisseria weaveri* до розвитку захворювання у дітей потребує подальшого вивчення і вимагає міждисциплінарного підходу за участю інфекціоністів, епідеміологів, імунологів та мікробіологів.

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

Інформація про фінансування. Робота проводилась коштами ресурсів авторів проєкту.

Внесок авторів. Прокопів О.В. — концепція та дизайн, аналіз та інтерпретація даних, аналіз літератури, написання тексту, редагування, остаточне затвердження статті; Лишениук С.А. — концепція та дизайн, аналіз та інтерпретація даних, аналіз літератури, написання тексту, редагування; Кармазин Г.М. — збір даних, аналіз літератури; Білавка В.В. — збір даних, написання тексту.

Список літератури

- Kirkcaldy R.D., Weston E., Segurado A.C., Hughes G. *Epidemiology of gonorrhoea: a global perspective*. *Sex Health*. 2019 Sep. 16(5). 401-411. doi: 10.1071/SH19061.
- Mbaeyi S.A., Blain A., Whaley M.J., Wang X., Cohn A.C., MacNeil J.R. *Epidemiology of Meningococcal Disease Outbreaks in the United States, 2009-2013*. *Clin. Infect. Dis*. 2019 Feb 1. 68(4). 580-585. doi: 10.1093/cid/ciy548.
- Zhu W., Cardenas-Alvarez M.X., Tomberg J., Little M.B., Duncan J.A., Nicholas R.A. *Commensal Neisseria species share immune suppressive mechanisms with Neisseria gonorrhoeae*. *PLoS One*. 2023 Apr 7. 18(4). e0284062. doi: 10.1371/journal.pone.0284062.
- Entesari-Tatafi D., Bagherirad M., Quan D., Athan E. *Iatrogenic meningitis caused by Neisseria sicca/subflava after intrathecal contrast injection, Australia*. *Emerg. Infect. Dis*. 2014 Jun. 20(6). 1023-5. doi: 10.3201/eid2006.131117.
- Eser I., Akcali A., Tatman-Otkun M., Taskiran-Comez A. *Conjunctivitis due to Neisseria sicca: a case report*. *Indian J. Ophthalmol*. 2014 Mar. 62(3). 350-2. doi: 10.4103/0301-4738.98894.
- Jeurissen A., Stroy J.P., Wielenga R.P., Andriess G.I. *Severe infective endocarditis due to Neisseria sicca: case report and review of literature*. *Acta Clin. Belg*. 2006 Sep-Oct. 61(5). 256-8. doi: 10.1179/acb.2006.043.
- Ren J.M., Zhang X.Y., Liu S.Y. *Neisseria mucosa — A rare cause of peritoneal dialysis-related peritonitis: A case report*. *World J. Clin. Cases*. 2023 May 16. 11(14). 3311-3316. doi: 10.12998/wjcc.v11.i14.3311.
- Shinha T. *Cellulitis and Bacteremia due to Neisseria weaveri following a dog bite*. *IDCases*. 2018 Mar 9. 12. 56-57. doi: 10.1016/j.idcr.2018.03.008.
- Carlson P., Kontiainen S., Anttila P., Eerola E. *Septicemia caused by Neisseria weaveri*. *Clin. Infect. Dis*. 1997 Apr. 24(4). 739. doi: 10.1093/clind/24.4.739.
- Christian M., Capitini, Inmaculada A., Herrero, Robin Patel, Michael B., Ishitani, Thomas G., Boyce, *Wound Infection with Neisseria weaveri and a Novel Subspecies of Pasteurella multocida in a Child Who Sustained a Tiger Bite*. *Clinical Infectious Diseases*. 2002 June 15. 34. Is. 12. e74–e76. doi: 10.1086/340712.
- Bartlett A., Padfield D., Lear L., Bendall R., Vos M. *A comprehensive list of bacterial pathogens infecting humans*. *Microbiology (Reading)*. 2022 Dec. 168(12). doi: 10.1099/mic.0.001269.

Отримано/Received 03.01.2024

Рецензовано/Revised 13.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.01.2024 ■

Information about authors

O.V. Prokopiv, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halatskyi Lviv National Medical University, Ukraine, Lviv, Ukraine; e-mail: ovprokopiv@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9449-5793>

S.A. Lyshenyuk, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halatskyi Lviv National Medical University, Ukraine, Lviv, Ukraine; e-mail: svitlana0210@ukr.net, phone: +380 (67) 725-51-62; <https://orcid.org/0000-0001-9869-4204>

H.M. Karmazyn, PhD, Head of the Diagnostic Department, Municipal non-commercial enterprise of Lviv Regional Council "Lviv Regional Infectious Clinical Hospital", Lviv, Ukraine; e-mail: karmazyn1@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7407-7447>

V.V. Bilavka, Head of the Bacteriological Department, Municipal non-commercial enterprise of Lviv Regional Council "Lviv Regional Infectious Clinical Hospital", Lviv, Ukraine; e-mail: valentynadax@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was carried out at the expense of the resources of the project authors.

Authors' contribution. O.V. Prokopiv — concept and design, text writing, data analysis and interpretation, editing, literature review, final approval of the article; S.A. Lyshenyuk — concept and design, text writing, data analysis and interpretation, literature review, editing; H.M. Karmazyn — data analysis, literature review; V.V. Bilavka — data analysis, text writing.

O.V. Prokopiv¹, S.A. Lysheniuk¹, H.M. Karmazin², V.V. Bilavka²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Municipal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council "Lviv Regional Infectious Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

A case of septicemia with meningitis caused by *Neisseria weaveri* in a 7-year-old child

Abstract. A rare case of severe septicemia with meningitis that developed as a result of infection with non-pathogenic *Neisseria weaveri*, which is better known as the commensal of the dogs' oral cavity, is described in a child aged 7 years. The disease began acutely with fever up to 39 °C and vomiting. Later, these symptoms were accompanied by delusions, psychomotor agitation, sharp pallor of the skin and convulsions. Subsequently, the skin became cyanotic, hemorrhagic rashes appeared throughout the body. With the abovementioned symptoms, the patient was admitted to the intensive care unit of infectious clinical hospital with the diagnosis of meningococcal infection, infectious toxic shock syndrome type 1. As a result of the bacteriological examination of mucus taken from the nasopharynx and cerebrospinal fluid, meningococcus was not detected. However, blood samples contained gram-negative diplococci identified by Vitek-2 and VT2 NH ID cards as *Neis-*

seria weaveri. The uniqueness of the case is that in a typical clinical picture of generalized meningococcal infection with hemorrhagic rashes and meningitis, which was accompanied by shock, bacteriological blood tests identified a "zoonotic" type of *Neisseria weaveri*. As a result of the treatment, clear positive dynamics and eventual recovery of the child on the 14th day of illness were observed. The above case proves that recognition of this microorganism is of clinical importance, and non-pathogenic *Neisseria weaveri* should be considered as a pathogen that can cause severe septicemia with meningitis and shock manifestations, even without a history of a dog bite. The issue of the role of *Neisseria weaveri* in the development of the disease in children requires further study and an interdisciplinary approach with the involvement of infectious disease specialists, epidemiologists, immunologists, and microbiologists.

Keywords: *Neisseria weaveri*; children; septicemia; meningitis



A clinical case of persistent Lyme disease in a child

Abstract. Background. The relevance of the study is due to the frequent occurrence of Lyme disease (neuroborreliosis) in the spring-autumn period. Official record of Lyme disease in Ukraine has been conducted since 2000, although the first cases were identified in the 1990s. From 2001 to 2023, the incidence of Lyme borreliosis in Ukraine increased almost by 35 times. **Materials and methods.** The authors conducted a retrospective analysis of statistical data on Lyme borreliosis morbidity from 2000 to 2023 and the most common cases of infectious pathology in children during this period. As pediatric infectious disease specialists, the authors present a clinical case recently observed in the pediatric infectious unit in Poltava. **Results.** The diagnosis of Lyme borreliosis is made based on a characteristic clinical picture and a serological confirmation. The latter is crucial in the diagnosis of Lyme borreliosis and includes 2 stages. The first stage is the assessment of immunoglobulin M and G titers by the immunofluorescence assay (IFA). If the result is negative, further investigation is conducted within the first 30 days of symptoms onset by repeated IFA 4–6 weeks after the initial test. If the analysis is conducted ≥ 30 days after the onset of symptoms, further examinations are not carried out, and an alternative diagnosis should be suspected. In case of a doubtful or positive IFA result, the diagnosis is further confirmed by the Western blotting (the second stage). The authors present a case report of a 6-year-old girl M., hospitalized in the pediatric infectious unit of the CE “Municipal Clinical Hospital 1” (Poltava) in March 2023 with a diagnosis of Lyme disease (systemic tick-borne borreliosis), early disseminated stage, myalgia, arthralgia, subacute course, moderate severity. Acetonemic syndrome. Stage 1 deficiency anemia. Metabolic cardiomyopathy. Speech development delay. **Conclusions.** Therefore, it is crucial to recognize Lyme disease with a progressing or remitting disseminated form, as specific therapeutic approaches exist that are effective for this disabling condition.

Keywords: children; Lyme disease; prophylaxis; treatment

Introduction

In the spring and autumn seasons, Lyme disease (neuroborreliosis) is commonly occurred. Official report on Lyme disease in Ukraine has been made since 2000, although the first cases were registered in the 1990s. Starting from 2001, the incidence of Lyme borreliosis in Ukraine has increased almost 35-fold by 2023.

Lyme disease, present in North America, Central and Eastern Europe, including Ukraine, Asia, North Africa and Australia, ranks first among vector-borne diseases in terms of its natural focus. In terms of the rate of spread, it holds the second position after human immunodeficiency virus infection, with up to 50 cases per 100,000 population [1].

The purpose of the study was to analyze contemporary perspectives on the diagnosis and treatment of Lyme disease

in children, as well as to provide a comparative analysis of the incidence rates in Ukraine and Poltava from 2000 to 2023. This analysis was conducted against the backdrop of the increasing infectious pathology in children due to indirect factors contributing to the rise in cases of the specified nosology.

Materials and methods

The authors employed a retrospective analysis of statistical data regarding the incidence of Lyme borreliosis from 2000 to 2023 and studied the most frequent cases of infectious pathology in children during this period. As pediatric infectious disease specialists, the authors present one of the recent cases observed in the pediatric infectious disease unit in Poltava. Scientific literature data have been analyzed using the bibliosemantic study method.

Results and discussion

From historical records it is known that the skin changes characteristic of Lyme disease were first described by the German physician Buchwald in 1883. In 1909, the Swedish dermatologist Afzelius made the first report on migratory erythema at the site of a tick bite. In 1913, the Austrian bacteriologist and dermatologist Lipschütz described migratory erythema, and this pathology was named Afzelius-Lipschütz erythema. Meningitis and radiculoneuropathy were considered mild atypical forms of tick-borne encephalitis. In 1949, the Swedish physician Thyresson first used penicillin for the treatment of migratory erythema. In 1982, the causative agent of the disease was first identified during the study of the contents of the gut of the ixodid tick, and the spirochetal etiology of the disease was detected.

Thus, the causative agent is *Borrelia burgdorferi*, which is transmitted by the ixodid tick. *Borrelia* is an intracellular pathogen with a tendency to chronicity and can provoke autoimmune disease. Rodents and certain domestic animals could be the source of infection. The transmission routes include transcutaneous, transmissive, and sometimes alimentary (raw milk). The source of infection is mammals and birds, which act as hosts for ticks and the main reservoir of the disease [2].

The pathogen persists throughout the lifespan of the tick and can be transmitted transovarially (through eggs) and transstadially (through larvae and nymphs). This means that each developmental stage of the tick can cause infection.

The *Borrelia burgdorferi* species encompasses 12 different species and their genomic strains, belonging to the genus *Borrelia*, family *Spirochaetaceae*. The most clinically significant species within *Borrelia burgdorferi* are *B.afzelii*, *B.garinii* and *B.valaisiana*. They possess three groups of antigens: surface, flagellar and cytoplasmic. In the human body, *Borrelia* can be found in the skin, cerebrospinal fluid, synovial fluid, placenta, and urine. *Borrelia* is relatively resistant to environmental factors, disinfectants, and ultraviolet radiation.

The course of the borreliosis infection process has 3 stages.

Local infection stage. The pathological process develops at the site of the pathogen's penetration. It begins within 2 to 30 days after the attachment of the ixodid tick. The multiplication of the pathogen leads to inflammatory reaction, clinically manifested by erythema and intoxication syndrome (accompanied by migratory erythema).

Dissemination stage. The pathogen spreads from the site of primary penetration. It typically develops approximately 1–3 months after the appearance of migratory erythema. Hematogenous and lymphogenous dissemination occurs to lymph nodes, parenchymal organs, joints, the nervous system, forming metastatic foci of inflammation. Some microorganisms die, intensifying the intoxication syndrome. Generalization of the infection pathological processes creates a groundwork for the progression of organic damage and chronicity (radicular pain with a pain syndrome in the spine, with signs of irritation and loss of sensory and motor functions, facial nerve palsy, infectious encephalitis) [3].

Organ damage stage. This stage, involving organ damage such as myocarditis, hepatitis, arthritis, keratitis, chronic dermatitis, and diffuse atherosclerosis, may occur several

months or years later. Diagnosis is performed using the immunofluorescence assay (IFA), polymerase chain reaction (PCR) and the material for the study includes cerebrospinal fluid, blood, and synovial fluid.

The diagnosis of Lyme borreliosis is made based on a characteristic clinical picture and a two-step serological confirmation. A two-step nature of serological verification is crucial in Lyme borreliosis diagnosis. The first stage (IFA) is evaluation of immunoglobulins (Ig) M and G using the IFA. If its result is negative, further investigation is carried out within the first 30 days from the onset of symptoms and the IFA should be repeated 4–6 weeks after the initial test.

If the study was conducted after ≥ 30 days from the onset of symptoms and the IFA result is negative, no further examinations are conducted, and an alternative diagnosis should be suspected. In case of a doubtful or positive IFA result, further confirmation of the diagnosis is carried out using the Western blotting method.

The second stage (Western blotting) is conducted only in case of confirmed or doubtful results from the IFA. It is not advisable to perform the Western blotting without the preliminary diagnostic stage using the IFA. In this context, if symptoms of the disease are present for < 30 days, the Western blotting is used to assess IgG and IgM; if symptoms of the disease are present for > 30 days, the Western blotting is used to evaluate only IgG [4].

Lyme borreliosis post-exposure prophylaxis is mandatory.

According to the recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention, post-exposure prophylaxis for Lyme borreliosis (a single-dose oral administration of 200 mg doxycycline) should be considered if all of the following conditions are met:

- The engorged *Ixodes scapularis* tick has been removed ≥ 36 hours after attachment.
- No more than 72 hours have passed since tick removal.
- The prevalence of *B.burgdorferi* in local ticks is $> 20\%$.
- There are no contraindications to the use of doxycycline. It is important to monitor the tick bite site for one month and initiate treatment if clinical symptoms of Lyme borreliosis appear.

Generally, patients suspected of having multiple sclerosis and Parkinson's disease in the United States are screened for the presence of Lyme borreliosis [5].

Thus, when it comes to the prevalence of Lyme disease in Poltava region, we can note that more than 1,000 cases were reported from 2010 to 2020, while in Poltava there were 235 cases over the last 7 years. In particular, in the pediatric infectious disease unit at the CE "Municipal Clinical Hospital 1", we observed an upward trend in the number of cases among the pediatric population. In 2020, three children underwent treatment for Lyme borreliosis, whereas and in 2023, there were already 7 patients.

We report a case of the 6-year-old girl M. (medical record No. 200) who was admitted to the pediatric infectious disease unit at the CE "Municipal Clinical Hospital 1" in March 2023 with the diagnosis of Lyme disease (systemic tick-borne borreliosis), early disseminated stage, myalgia, arthralgia, subacute course, moderate severity. Ace-

tonemic syndrome. Stage 1 deficiency anemia. Metabolic cardiomyopathy. Speech development delay.

Upon referral of a pediatric infectious disease specialist, the patient was hospitalized to the unit with complaints of pain in the calf muscles, the area of the thighs and knee joints, general weakness and fatigue. From the medical history it is known that in September 2022, a tick bite was recorded, and migratory erythema appeared. Laboratory tests showed positive antibodies to IgM and negative antibodies to IgG *Borrelia burgdorferi* were obtained. The child received outpatient treatment (cefodox for 14 days at the age-appropriate dose). A progressive decrease in IgM antibodies and an increase in IgG *Borrelia burgdorferi* were observed. According to the mother, since November 2022, the child has been experiencing pain in the knee joints, calf muscles and the thigh area. The girl was examined by a pediatric infectious disease specialist, and laboratory testing (Western blotting) revealed an increase in IgM antibodies and a moderate increase in IgG *Borrelia burgdorferi*. **Neurological status:** moderate severity, lethargic, low mood. Pupils and palpebral fissure were normal, with equal pupils. No motor impairments were noted, muscle tone was satisfactory. Reflexes from the upper extremities were equal (D = S) on the hands, and tendon-periosteal reflexes from the lower extremities were brisk and equal, D = S. Abdominal reflexes were equal, D = S. Statics and coordination during the Romberg test were without impairments. Meningeal signs were negative. No seizures. Delay in speech development. The objective status was unremarkable, joint movements were in a full range, though painful in the knee joints and calf muscles. **Laboratory tests:** complete blood count showed red blood cells: $3.8 \cdot 10^{12}/L$, white blood cells: $6.1 \cdot 10^9/L$, hemoglobin: 102 g/L, erythrocyte sedimentation rate: 10 mm/h, platelets: $289 \cdot 10^3/L$, eosinophils: 10 %, band neutrophils: 4 %, segmented neutrophils: 45 %, lymphocytes: 39 %, monocytes: 8 %. Blood glucose: 4.9 mmol/L. IgG antibodies to the causative agent of Lyme disease (*Borrelia burgdorferi*) by PCR — positive. Western blotting for *Borrelia burgdorferi* in the blood serum showed IgM antibodies of 3.51 (elevated) and IgG antibodies of 6.45 (elevated); p41 — borderline result, OspC (*B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii* — antibodies to IgM). Venous blood test for toxoplasmosis and chlamydia showed negative result. Urinalysis revealed no pathology, except for the presence of acetone in urine. No helminth eggs were found. ECG revealed sinus rhythm, tachycardia, heart

rate 111 beats per minute, vertical position of the electrical axis of the heart. Repolarization process disturbances in the left ventricular posterior wall. Abdominal cavity ultrasound without pathology. The following treatment was prescribed: a 21-day course of antibiotic therapy (ceftriaxone), lactiale germina forte, activated charcoal, suprastin, 0.9% sodium chloride solution, dexamethasone, phenistil.

After the treatment, the patient's condition improved. Continued observation and further treatment by a pediatric cardiologist have been recommended. Outpatient supervision by a pediatrician, infection disease specialist, neurologist, and cardiologist in the place of residence has been advised.

Conclusions

In summary, it is crucial to recognize a patient with progressing or remitting disseminated Lyme disease, as the specific therapeutic approaches, effective for this debilitating condition, exist.

Further research should provide more insights into its underlying mechanisms, facilitating the development of more effective treatment approaches. The results obtained from the studies will enable pediatricians to adjust their actions in addressing the timely diagnosis and treatment of children with a preliminary diagnosis of Lyme disease.

References

1. Крамарьов С.О., Гречуха Є.О. Актуальні питання хвороби Лайма. Огляд сучасних міжнародних рекомендацій. Актуальна інфектологія. 2019. 5. 284-289.
2. Нікітюк С.О., Климнюк С.І. Лайм-бореліоз у дітей. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020. 1. 14-25.
3. Пікуль К.В. Інфекційні енцефаліти у дітей. Світ медицини та біології. 2016. 4(58). 52-59.
4. Сміян С.І., Шкільна М.І., Регалюк В.В. та ін. Сучасні аспекти етіології, патогенезу, клінічного перебігу та лікування Лайм-артриту (огляд літератури та власні спостереження). Український ревматологічний журнал. 2018. 2. 40-45.
5. Tarianyk K.A., Lytvynenko N.V., Shkodina A.D., Kaidashev I.P. The role of circadian regulation of ghrelin levels in Parkinson's disease (literature review). Wiadomosci Lekarskie. 2021. 74(7). 1750-1753. Available from: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/20506>.

Received 05.01.2024

Revised 15.01.2024

Accepted 24.01.2024 ■

Information about authors

Kateryna Pikul, PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ekateryna.pikul@gmail.com; phone: +380(99)2697785; <https://orcid.org/0000-0002-5724-4343>

Valentyna Ilchenko, PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: v.ilchenko@pdmu.edu.ua; phone: +380(66)52544335; <https://orcid.org/0000-0002-1945-0250>

Konstantin Prylutskiy, PhD, Assistant at the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: konstantinpriluckij7@gmail.com; phone: +380(93)24823841; <https://orcid.org/0000-0002-2016-9810>

Oksana Muravlova, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.muravlova@pdmu.edu.ua, mur_ov_pdmu@ukr.net; phone: +380(50)7619084; <https://orcid.org/0000-0002-5319-7092>

Zlatalyga Shaienko, PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: z.shaienko@pdmu.edu.ua, zlataligonenko@gmail.com; phone: +380(50)0333392; <https://orcid.org/0000-0002-8718-7589>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The paper is a fragment of the scientific research conducted by the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases and the Department of Therapeutic Dentistry at Poltava State Medical University on the topic "Development of pathogenetic prevention of oral lesions in individuals with internal diseases" (state registration number 0121U108263, execution period 2020–2026), in which the authors are co-executors.

Authors' contribution. Kateryna V. Pikul — research concept and design, data collection, data analysis and interpretation, writing the article; Valentina I. Ilchenko — data analysis and interpretation, writing the article; Konstantyn Y. Prylutskiy, Zlatalyga O. Shaienko — editing the text, final approval of the article; Oksana V. Muravlova — research concept and design, editing the article.

Пікуль К.В., Ільченко В.І., Прилуцький К.Ю., Муравльова О.В., Шаєнко З.О.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Клінічний випадок хвороби Лайма з хронічним перебігом у дитини

Резюме. Актуальність дослідження обумовлена тим, що у весняно-осінній період нерідко зустрічається хвороба Лайма (нейробореліоз). Офіційна реєстрація хвороби Лайма в Україні ведеться з 2000 року, хоча перші випадки були виявлені в 1990-х. У 2001–2023 рр. рівень захворюваності на Лайм-бореліоз в Україні зріс майже в 35 разів. **Матеріали та методи.** Автори провели ретроспективний аналіз статистичних даних щодо захворюваності на Лайм-бореліоз у 2000–2023 рр. та найбільш частих випадків інфекційної патології в дітей за цей період. Як дитячі інфекціоністи, автори наводять клінічний випадок, який нещодавно спостерігали в педіатричному інфекційному відділенні в Полтаві. **Результати та обговорення.** Діагноз Лайм-бореліозу встановлюється на основі характерної клінічної картини та серологічного підтвердження. Серологічна верифікація має вирішальне значення в діагностиці Лайм-бореліозу та включає 2 етапи. На першому визначають титри імуноглобулінів класу М та G методом імунофлуоресцентного аналізу (ІФА). Якщо результат негативний, дослідження проводиться протягом перших 30 днів від початку

симптомів, ІФА треба повторити через 4–6 тижнів після першого тесту. Якщо дослідження виконане через ≥ 30 днів з моменту появи симптомів, подальші обстеження не проводяться, необхідно розглянути альтернативний діагноз. У випадку, коли результат ІФА сумнівний або позитивний, діагноз підтверджують методом вестерн-блотинга (другий етап). Наведено клінічний випадок у дівчинки М., 6 років, яка перебувала на стаціонарному лікуванні в дитячому інфекційному відділенні КП «Перша міська клінічна лікарня» (Полтава) у березні 2023 р. з діагнозом: хвороба Лайма (системний кліщовий бореліоз), рання дисемінована стадія, міалгія, атралгія, підгострий перебіг, середньої тяжкості. Ацетонемічний синдром. Дефіцитна анемія 1-го ступеня. Метаболічна кардіоміопатія. Затримка мовленнєвого розвитку. **Висновки.** Отже, дуже важливо розпізнати прогресуючу чи ремітуючу дисеміновану форму хвороби Лайма, оскільки існують певні терапевтичні підходи, які ефективні при цьому інвалідизуючому стані. **Ключові слова:** діти; хвороба Лайма; профілактика; лікування



A case of co-infection with head lice and varicella in a child: considerations for rational management

Abstract. *Pediculosis and varicella, common in children, typically pose no significant diagnostic or treatment challenges. However, the ongoing full-scale war in Ukraine has led to severe humanitarian consequences, including mass migration and health care infrastructure damage. Under such conditions, standard treatment modalities, including isolation and hygiene measures, may be impracticable. These challenges underscore the need for adapting patient management strategies to crisis conditions. We report a case of a previously well 10-year-old female, presenting with pediculosis capitis and varicella co-infection, complicated by folliculitis. Pediculosis had been detected by the parents one week before the onset of varicella, and they self-administered a topical anti-pediculosis agent based on clearol and dimethicone once. On the 12th day of varicella infection, we found purulent rash elements on the scalp, severe pruritus, and presence of lice eggs and nits. Considering the evidence of folliculitis on the scalp, which complicated the use of external pediculicides and hygienic procedures, the case necessitated a tailored treatment approach. This included oral cefuroxime for bacterial superinfection, and two doses of oral ivermectin for pediculosis 200 mcg/kg one week apart, along with chloropyramine hydrochloride for pruritus management. The strategy resulted in elimination of head lice infestation with no adverse events. This case illustrates the critical need for updated clinical protocols and health care provider education on optimal treatment practices, especially in crisis contexts. The coexistence of varicella with a pediculosis infection precipitated a secondary bacterial infection requiring systemic antibacterial treatment. Clinical research provides evidence of oral ivermectin effectiveness in pediculosis treatment when topical pediculicides cannot be utilized. To mitigate varicella complications and control epidemic processes, integrating varicella vaccination into the national immunization schedule is recommended. Moreover, for cases with varicella and ectoparasitic infections, systemic treatment with antiviral and anti-parasitic agents like acyclovir and ivermectin should be considered to minimize the risk of superinfection. The registration of oral ivermectin for pediculosis treatment by state health authorities is advocated to formalize its use in clinical practice.*

Keywords: *varicella; pediculosis, treatment; acyclovir; ivermectin; children*

Introduction

Pediculosis and varicella, common in children, typically pose no significant challenge for diagnosis or treatment under usual circumstances. However, for almost two years a full-scale war has been going on in Ukraine, caused by the invasion of the Russian Federation. This war has naturally led to a number of dramatic humanitarian consequences, including mass migration and significant damage to the health care infrastructure [1, 2]. In such settings, the diagnosis of infectious diseases may be delayed because parents do not inform health care providers of their child's symptoms due to difficulties in accessing medical care. At the same time, the

transmission of infectious diseases is facilitated in crowded environments (evacuation and bomb shelters), potentially causing outbreaks. Furthermore, standard treatment approaches may be impracticable in such unfavorable social and living conditions. This applies in particular to isolation measures, hygiene procedures, the ability to provide local treatment, and there is an increased likelihood of treatment discontinuation. An unfavorable and complicated course of infectious diseases may result from these factors. Therefore, the above represents a significant public health system challenge, underscoring the need for adapting standard patient management strategies to existing crisis conditions.

Pediculus humanus capitis infection, which causes head lice infestation, is classified as a socially significant infection. According to the National Center for Public Health (CPH), in the pre-war period head lice infestation was the most frequent of all three forms of pediculosis registered in Ukraine. It accounted for 96.1 % of the overall pediculosis structure (CPH, 2019). According to the official open registry data, last year in Ukraine the incidence of pediculosis and phthiriasis increased by 30.1 % (CPH, 2023). In the global scope, the problem of pediculosis remains quite a relevant public health issue in different world regions, including Europe [3–5].

It is generally accepted that pediculosis is diagnosed clinically without the use of laboratory diagnosis. In conditions of health care system damage due to war or natural disasters, this is essential for decision-making and implementation of practical measures by medical or surrounding non-medical personnel. At the same time, from a decision-making perspective, such contexts necessitate a reevaluation of treatment efficacy and safety of available alternative treatment approaches. Therefore, we believe that our experience of using ivermectin, a systemic antiparasitic chemotherapy (SAPCT) medication, for pediculosis with varicella co-infection complicated by folliculitis may be of interest to pediatricians, general practitioners and pediatric infectious disease specialists operating in conflict zones including in the context of the war in Ukraine.

Case presentation

We observed a case of a mixed infection of *Pediculus capitis* infestation and varicella in a previously healthy 10-year-old girl. The child comes from a socially adjusted family and resides in Dnipro.

On September 12, 2023, the twelfth day of varicella infection, the parents consulted an infectious diseases specialist

to determine the management for head lice infestation in the child. The parents revealed pediculosis a week before the varicella onset. They did not seek medical advice but used combing and self-administered a treatment shampoo based on a combination of clearol and dimethicone once, which are topical pediculicides.

The parents consulted a pediatrician about their child's varicella infection. The pediatrician examined the child and found no living lice, but nits were still present. The pediatrician recommended outpatient observation, and treatment of viral exanthema elements with fucorcinum, the aniline alcohol-based dye, applications. According to the parents' statement, the pediatrician did not give any advice on fever management, so the parents self-prescribed ibuprofen.

Epidemiological investigation failed to identify sources of varicella and pediculosis infection in the case. Parents deny cases of these diseases in family members and other close contacts.

The child's life history suggests that she has no chronic somatic, psychiatric, and infectious diseases, and is fully vaccinated according to the national immunization schedule.

Objectively, the child is well-appearing, with no systemic symptoms. She complains of severe pruritus and pustules located mainly in the scalp area. Examination of the trunk and limbs revealed elements of viral exanthema in the regressive phase (excoriations and desiccation). However, on the scalp we detected purulent and ulcerated rash elements — folliculitis, and presence of lice eggs and nits on the hair (Fig. 1).

Considering the presence of varicella complication in a form of secondary bacterial infection (folliculitis), we prescribed a five-day course of antimicrobial treatment — oral cefuroxime 30 mg/kg/day in two doses. For pediculosis, ivermectin was given orally at a dose of 200 mcg/kg once. In addition, we administered chloropyramine hydrochloride 12 mg daily in two doses to control pruritus while it is present.

To prevent scalp trauma and dissemination of microbial infection, hygiene measures were postponed until the third



Figure 1. Clinical manifestations of varicella and pediculosis at the first consultation with infectious diseases specialist: suppuration of viral exanthema elements on the scalp and lice nits on the hair



Figure 2. Dynamics of clinical manifestations on the scalp 7 days after the first dose of ivermectin

day after ivermectin administration and the start of antibiotic therapy. Then, we advised careful daily mechanical removal of lice and nits with a comb and local application of 0.05% chlorhexidine solution twice a day after showering. Nail hygiene, washing and ironing of personal items, especially headgear, were mandatory recommendations.

On the seventh day after the first dose of ivermectin, no lice, eggs or nits were found (Fig. 2).

Considering the history of the disease with an unknown source of lice infestation, we decided to administer an additional dose of oral ivermectin (200 mcg/kg once). The child tolerated ivermectin well, with no adverse reactions.

One week after the second dose of ivermectin, the scalp area was completely clear from pediculosis signs.

At the control telephone visit two weeks after the second dose of ivermectin, the parents reported no signs of pediculosis in the girl and her family members. The child is clinically healthy and has resumed the school attendance.

Three months after the end of treatment, the child's parents reported no recurrent episodes of lice infestation. The girl has developed some persistent cosmetic defects on the scalp in the form of scarring. There is also a focus of recurrent local streptococcal infection on the scalp for which the parents use topical antiseptics.

Discussion

This case illustrates how systemic deficiencies in the organization of public health, particularly the lack of mandatory varicella immunoprophylaxis in the pediatric population, can lead to medical errors, complications, and unfavorable disease course. Vaccination against varicella can and should be recommended by health care providers as an adjunct to vaccinations included in the national immunization schedule. Unfortunately, the importance of informing parents about the benefits and feasibility of extended childhood immunization and making such a recommendation is not always appreciated by medical professionals. In addition, in the context of a humanitarian crisis, problems with vaccine supply and access are likely.

Furthermore, the case highlights the potential preventative role of varicella vaccination in terms of complications. *Varicella zoster* infection with an ongoing head lice infestation led to the development of a third infection, namely dermal microbial superinfection, caused by a damage to the viral exanthema elements due to severe itching. This subsequently led to long-term negative consequences such as the formation of a permanent cosmetic skin defect in the form of scarring and recurrent streptoderma in the area of primary involvement.

Bacterial superinfection in varicella patients is most often caused by *Streptococcus pyogenes* (group A hemolytic *Streptococcus*) and potentially poses a threat of developing purulent septic diseases (cellulitis and phlegmon, toxic shock syndrome, sepsis, etc.) [6–8], thus requiring the use of systemic antibacterial chemotherapy. Simultaneously, the rampant antimicrobial resistance in microorganisms, caused in part by the extensive use of antimicrobial agents, has become an increasingly urgent global problem in recent years, stressing the importance of their judicious administration [9]. In this context, the emergence of such a disease

complication requiring the use of systemic antibacterial medications, which could have been prevented with appropriate management, should be considered as a negative consequence not only at the short-term individual level (for the patient), but also at the long-term population level (for the community as a whole) [9, 10].

The development of a secondary bacterial skin infection in this case could also have been promoted by a suboptimal parental choice of medication to reduce the child's temperature. In recent decades, a body of scientific evidence has accumulated that links the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs such as ibuprofen in *Varicella zoster* virus infections with the development of microbial superinfection, including severe cutaneous forms [11–13]. Although a number of official clinical guidelines and recommendations, including international ones, still do not explicitly prohibit the use of ibuprofen for fever management in children with *Varicella zoster* virus infections, acetaminophen (paracetamol) is currently considered the optimal and safest choice of antipyretic therapy in such case [14].

The use of topical agents to treat the exanthema elements in varicella deserves special attention. It should be noted that until relatively recently, Ukraine had a protocol for the diagnosis and treatment of varicella in children from 2004 (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 354), which became invalid on September 1, 2023. This document included recommendations on the treatment of rash elements with aniline dyes. However, two clinical guidelines on varicella approved by the Ministry of Health of Ukraine in 2016 and 2017 remain in force [15, 16], recommending the topical use of calamine-containing lotions instead to reduce pruritus. From the perspective of current scientific research, the use of aniline dyes for the treatment of varicella rash has no evidence of efficacy and is not safe. Aniline alcohol-based dyes do not prevent ectoparasitic and bacterial superinfections. Moreover, they may exhibit transcutaneous systemic toxicity due to uncontrolled reabsorption of chemical compounds when used on large areas of skin [17, 18], and they also have carcinogenic potential [19].

The above two examples of suboptimal drug selection highlight the importance of education of the health care providers and adult caregivers on optimal treatment practices. However, unfortunately, these areas of work can also be difficult to address in the crisis contexts.

According to the national official guidelines on varicella management, systemic antiviral chemotherapy (SAVCT), which is limited to acyclovir in pediatric practice in Ukraine, is not routinely administered in immunocompetent children aged 2–12 years [15, 16]. This approach is based on several arguments. Firstly, SAVCT does not lead to viral elimination, but is used to reduce the risk of severe disease, complications, and fatal outcome, while the course of varicella in this age group is favorable in most cases. In addition, the administration of SAVCT is associated with potential risks of adverse events and an increase in treatment costs, which, in the absence of mandatory immunoprophylaxis, represents a permanent economic burden on society. However, none of the national guidelines discusses the rationale of prescribing SAVCT to children with infectious and non-infectious inflammatory skin diseases other than atopy [15], and in

case of difficult sanitary and hygienic conditions (crowding, evacuation, impossibility of personal hygiene, etc.). It should be noted that currently, there is still modest high-quality evidence on the efficacy of oral acyclovir in preventing cutaneous complications associated with varicella [20]. Simultaneously, several international guidelines consider broader indications for acyclovir in varicella. In particular, the American Academy of Pediatrics considers any chronic skin disease to be a risk factor for a severe course of varicella and therefore recommends oral acyclovir therapy for this group of patients [21–23].

Regarding *Pediculus capitis* infestation, it is useful to note that therapy of pediculosis is focused on two objects: the infected person as the sole source of infection and abiotic one (clothing, premises, household items) as a factor of pathogen transfer. Therapeutic measures for humans include the simultaneous application of physical/mechanical actions and pharmacological agents (pediculicides). The non-pharmacological (mechanical) pediculosis treatment implies combing with a thick comb to remove lice, eggs, and nits, haircut, or shaving.

Pediculicides are classified according to their mechanism of action as insecticides (pyrethrins, pyrethroids, organophosphates, carbamate, dihydroavermectin) and agents with a purely physical mechanism of action (topical occlusive agents), which act through dehydrating the lice or blocking their respiration (e.g. a combination of clearol/dimethicone compounds). Pediculicides are available in the form of topical preparations (creams, shampoos, soaps) and systemic medications (SAPCT agents).

In case of microbial superinfection or varicella, the administration of topical pediculicides with any mechanism of action may be potentially dangerous as it may contribute to further spread of skin inflammation and dissemination of bacterial infection.

In addition, during humanitarian emergencies, adverse social and living conditions (evacuation, bomb shelters, etc.) may pose certain difficulties in the use of topical pediculicides, mainly due to an impaired access to water and hygienic showers. Non-pharmacological pediculosis treatment may also be complicated in such environments. Accordingly, the use of systemic pediculicides appears the most rational tactics in such unfavorable context.

Butadione is the only agent listed as a pediculicide of the SAPCT group in the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 38 dated March 28, 1994 “Organization and implementation of measures to combat pediculosis”. Butadione is characterized by a wide range of adverse reactions but lacks evidence of efficacy and safety. It is therefore not used in pediatric practice.

Instead, ivermectin, another medication from the SAPCT group, is currently available for treatment of pediculosis in international clinical practice. Ivermectin when administered orally has shown high efficacy in eliminating head lice infestations, including in case of multidrug-resistant ectoparasites and in difficult-to-treat pediculosis [24]. Multiple studies, most of which enrolled children aged 5–15 years, have estimated the parasite clearance rate at 93–97 % 7–15 days after oral ivermectin treatment [25–27]. Overall, the clinical research findings to date, although not defini-

tive, suggest that oral ivermectin is non-inferior or superior to other topical treatment for head lice infestation, while being well tolerated and favorably perceived by patients and caregivers [28].

Ivermectin when administered orally demonstrates paralyzing effect on *Pediculus humanus capitis*. Ivermectin enters the body of the louse through the human blood on which the parasite feeds. The optimal regimen for ivermectin has not been definitively ascertained, but the drug is usually given at a single dose of 200 mcg/kg [29]. In some cases, a second dose is required to ensure complete eradication, given at intervals of 7–10 days [27]. The drug is not recommended for use in children weighing less than 15 kg [29].

However, ivermectin is not currently licensed as a pediculicide in Ukraine. In the National List of Essential Medicines approved by the CMU Resolution No. 333 dated March 25, 2009 (as amended by the CMU Resolution No. 1081 dated December 13, 2017), it is included only as an antimalarial drug. Therefore, in this clinical case, we administered oral ivermectin in the treatment of pediculosis for indications that are not officially registered in the country (off-label use). This decision was made because using topical pediculicides was problematic due to the presence of pustular rash elements on the scalp (folliculitis), which occurred as a complication of varicella infection. We justified the rationale for the choice, informed the parents and obtained their consent for the use of the given treatment.

Since ivermectin as a SAPCT medication is not routinely used in Ukraine, the preserved susceptibility of *Pediculus capitis* is expected. The aforementioned is extremely important considering the continuing humanitarian crisis caused by the ongoing war waged by the Russian Federation against Ukraine.

Conclusions

1. To reduce the risk of varicella complications and control epidemic processes, integrating varicella vaccination into the national immunization schedule is recommended for state regulatory health authorities. In the meantime, health care providers should actively educate parents about the benefits of extended vaccination schedule and recommend varicella vaccination when the vaccine is available.

2. Prescribing systemic treatment with acyclovir and other anti-herpetic drugs in immunocompetent patients with varicella and concomitant ectoparasitic infection (*Pediculus capitis*, scabies, bed bug and flea bites, etc.) should be considered a rational tactic to reduce the risk of microbial superinfection.

3. Oral ivermectin should be considered as a the first-line treatment for pediculosis when topical pediculicides cannot be utilized.

4. State authorities regulating the use of pharmacological products in clinical medicine should register oral ivermectin as a medication for pediculosis, since ivermectin is the only available SAPCT agent.

References

1. Chaban O.S., Khaustova O.O. Medical and psychological consequences of war distress in Ukraine: what do we expect and what should be taken into account when providing medical aid? *Ukrainian Medical*

Journal. 2022. 4(150). 1-11 (in Ukrainian). doi: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297.

2. Mironyuk I.S., Slabkiy G.O., Shcherbinska O.S., Bilak-Lukianchuk V.J. Consequences of the war with the russian federation for the public health of Ukraine. *Reproductive Health of Woman*. 2022. 8(63). 26-31 (in Ukrainian). doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273291.

3. Ryoo S., Hong S.J., Chang T.H., Shin H., Park J.Y. et al. Prevalence of head louse infestation among primary schoolchildren in the Republic of Korea: nationwide observation of trends in 2011–2019. *Parasites, Hosts and Diseases*. 2023. 61(1). 53-59. doi: 10.3347/PHD.22134.

4. Padzik M., Oledzka G., Gromala-Milaniuk A., Kopec E., Hendiger E.B. The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Prevalence of Head Lice Infestation among Children Attending Schools and Kindergartens in Poland. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. 12(14). 4819. doi: 10.3390/jcm12144819.

5. Nasirian H., Ahmadi S.A.Y. *Pediculus capitis* (Anoplura: Pediculidae) infestation in preschool and primary school students and the community: a global-scale evidence review. *Int. J. Trop. Insect. Sci*. 2024. doi: 10.1007/s42690-023-01129-w.

6. Diniz L.M.O., Maia M.M.M., Oliveira Y.V., Mourão M.S.F., Couto A.V. et al. Study of Complications of Varicella-Zoster Virus Infection in Hospitalized Children at a Reference Hospital for Infectious Disease Treatment. *Hospital Pediatrics*. 2018. 8(7). 419-425. doi: 10.1542/hpeds.2017-0086.

7. Göksüğü S.B., Bekdaş M., Işık C., Saraç E.G., Demircioğlu F. A Case Report of Septic Arthritis Following Varicella. *Journal of Pediatric Infection*. 2015. 9. 34-7. doi: 10.5152/ced.2013.1512.

8. Lee K.G., Cheng M.O. Varicella-zoster infection with secondary bacteremia and extensive facial abscesses. *Med. J. Malaysia*. 2012 Oct. 67(5). 529.

9. Walsh T.R., Gales A.C., Laxminarayan R., Dodd P.C. Antimicrobial Resistance: Addressing a Global Threat to Humanity. *PLoS Med*. 2023. 20(7). e1004264. doi: 10.1371/journal.pmed.1004264.

10. Murray C.J.L., Ikuta K.S., Sharara F., Swetschinski L., Aguilera G.R. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022. 399(10325). 629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

11. Durand L., Sachs P., Lemaitre C., Lorrot M., Bassehila J. et al. NSAIDs in paediatrics: caution with varicella! *Int. J. Clin. Pharm*. 2015 Dec. 37(6). 975-977. doi: 10.1007/s11096-015-0184-2.

12. Quaglietta L., Martinelli M., Staiano A. Serious infectious events and ibuprofen administration in pediatrics: a narrative review in the era of COVID-19 pandemic. *Ital. J. Pediatr*. 2021 Jan 29. 47(1). 20. doi: 10.1186/s13052-021-00974-0.

13. Antunes J.J., Dias S.S., Monteiro R.M.P.C., Martins A.M. Cutaneous varicella zoster virus infection: an association with ibuprofen? *Einstein (Sao Paulo)*. 2019 Oct 10. 17(4). eAI4809. doi: 10.31744/einstein_journal/2019AI4809.

14. Kuo N., Su N., Hou S., Kang Y. Effects of acetaminophen and ibuprofen monotherapy in febrile children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Medical Science*. 2022. 18(4). 965-981. doi: 10.5114/aoms/140875.

15. Varicella. *Clinical guidelines, evidence based. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine [Internet]*. Kyiv; 2016. 38 p. (in Ukrainian). Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_yv.pdf.

16. Guideline 00606. Chickenpox. *Guidelines based on evidence-based medicine. Created by DUODECIM Medical Publications, Ltd. [Internet]*. 17 p. (in Ukrainian). Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3422>.

17. Sammons H.M., Choonara I. Learning Lessons from Adverse Drug Reactions in Children. *Children*. 2016. 3(1). 1. doi: 10.3390/children3010001.

18. Aniline in finger paints: health impairments for children shouldn't be expected according to current understanding: BfR Opinion No 034/2023 of 24 July 2023 [Internet]. *BfR-Stellungnahmen*. 2023. 34. 27. doi: 10.17590/20230829-153821-0.

19. DeMarini D.M., Carreón-Valencia T., Gwinn W.M. et al. Carcinogenicity of some aromatic amines and related compounds. *The Lancet Oncology*. 2020. 21(8). 1017-1018. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30375-2.

20. González F., Rojas P. Is acyclovir effective for the treatment of varicella in children and adolescents? *Medwave*. 2018. 18(6). e7268. doi: 10.5867/medwave.2018.06.7268.

21. Adesoye A., Nwachukwu L., Adigun M., Oladele A. Varicella-Zoster Virus Infection in Children and Adolescents. *U.S. Pharmacist*. 2014. 39(5). 39-43.

22. Blair R.J. Varicella Zoster Virus. *Pediatr. Rev*. 2019. 40(7). 375-377. doi: 10.1542/pir.2017-0242.

23. Chickenpox (Varicella). *For Healthcare Professionals [Internet]*. Centers for Disease Control and Prevention. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html>.

24. Chosidow O., Giraudeau B., Cottrell J., Izri A., Hofmann R. et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N. Engl. J. Med*. 2010. 362(10). 896-905. doi: 10.1056/NEJMoa0905471.

25. Ameen M., Arenas R., Villanueva-Reyes J., Ruiz-Esmenjaud J., Millar D., Domínguez-Dueñas F. et al. Oral ivermectin for treatment of pediculosis capitis. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2010 Nov. 29(11). 991-993.

26. Tebruegge M., Pantazidou A., Curtis N. Oral ivermectin for the treatment of pediculosis capitis. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2011 Apr. 30(4). 362-363. doi: 10.1097/INF.0b013e31820ea00c.

27. Ahmad H.M., Abdel-Aziz E.S., Abdel-Aziz R.T. Assessment of topical versus oral ivermectin as a treatment for head lice. *Dermatol. Ther*. 2014 Sep-Oct. 27(5). 307-310. doi: 10.1111/dth.12144.

28. Sanchezruiz W.L., Nuzum D.S., Kouzi S.A. Oral ivermectin for the treatment of head lice infestation. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2018 Jul. 75(13). 937-943. doi: 10.2146/ajhp170464.

29. Gunning K., Kirały B., Pippitt K. Lice and Scabies: Treatment Update. *Am. Fam. Physician*. 2019. 99(10). 635-642.

Received 06.01.2024

Revised 16.01.2024

Accepted 25.01.2024 ■

Information about authors

O.V. Shvaratska, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: olbelava@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3778-4043>

Victor Mavrutenkov, MD, PhD, Professor at the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: wmvavr@gmail.com; phone: +380(50)3625777; <https://orcid.org/0000-0002-2717-6212>

T.V. Svyatenko, MD, DM, Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: tatsvyatenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4303-2937>

O.M. Yakunina, MD, PhD (Candidate of Medical Sciences), Assistant at the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: oksyakun@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0210-0086>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was carried out at the expense of the project authors.

Authors' contribution. O.V. Shvaratska — design of the article, data analysis and interpretation, literature review, text writing, editing; V.V. Mavrutenkov — concept and design of the article, data collection and analysis, text writing, final revision of the manuscript; T.V. Svyatenko — data analysis, literature review, final revision of the manuscript; O.M. Yakunina — data analysis, literature review, text writing.

Шварацька О.В., Маврутенков В.В., Святенко Т.В., Якуніна О.М.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Випадок поєднаної інфекції педикульозу та вітряної віспи в дитини: питання раціонального менеджменту

Резюме. Педикульоз та вітряна віспа, поширені в дітей, зазвичай не становлять значних проблем для діагностики та лікування. Однак повномасштабна війна, що триває в Україні, призвела до серйозних гуманітарних наслідків, включно з масовою міграцією та пошкодженням інфраструктури системи охорони здоров'я. За таких умов стандартні методи лікування, зокрема ізоляція та гігієнічні заходи, можуть бути нездійсненними. Ці виклики підкреслюють необхідність адаптації стратегій ведення пацієнтів до кризових умов. Наведено випадок поєднаної інфекції головного педикульозу та вітряної віспи, ускладненої фолікулітом, у раніше здорової дитини 10 років. Педикульоз виявлено батьками за тиждень до захворювання на вітряну віспу, вони самостійно одноразово застосували місцевий антипедикульозний засіб на основі клеаролу і диметикону. На 12-й день захворювання на вітряну віспу ми помітили гнійні елементи висипу на волосистій частині голови, сильний свербіж, наявність яєць вошей та гнид. З огляду на фолікуліт, що ускладнював застосування топічних педикульцидів та гігієнічних процедур, випадок потребував індивідуального підходу до терапії. Останній включав цефуроксим перорально для лікування бактеріальної суперінфекції та дві дози івермектину перорально для лікування педикульозу — по 200 мкг/кг з інтервалом у тиждень, а також хлоропірамі-

ну гідрохлорид для зменшення свербіжу. Стратегія привела до ліквідації педикульозу без розвитку побічних ефектів. Цей випадок ілюструє гостру потребу в оновленні клінічних протоколів та навчанні медичних працівників оптимальним методам лікування, особливо в кризових умовах. Поєднання вітряної віспи та педикульозу призвело до розвитку бактеріальної суперінфекції, що потребувала системної антибіотикотерапії. Клінічні дослідження підтверджують ефективність перорального івермектину для лікування педикульозу у випадках, коли місцеві педикульциди не можуть бути використані. Для запобігання ускладненням вітряної віспи та контролю епідемічних процесів рекомендується інтегрувати вакцинацію проти вітряної віспи до національного календаря щеплень. Крім того, у випадках поєднання вітряної віспи та ектопаразитарних інфекцій слід розглянути можливість системного лікування противірусними та протипаразитарними препаратами, такими як ацикловір та івермектин, для мінімізації ризику суперінфекції. Ми вважаємо доцільною державну реєстрацію перорального івермектину для лікування педикульозу, щоб формалізувати його використання в клінічній практиці.

Ключові слова: вітряна віспа; педикульоз; лікування; ацикловір; івермектин; діти



Вірусні пневмонії у дітей дошкільного віку: актуальні аспекти клініко-параклінічної діагностики та лікування

Резюме. *Актуальність.* Стаття присвячена актуальним проблемам інфектології і педіатрії — вірусним пневмоніям. Вірусні інфекції можуть бути причиною численних порушень організму, проте ускладнення з боку дихальних шляхів є найбільш поширеними, особливо у дітей дошкільного віку. **Мета:** на основі узагальнення наявної літератури подати клініко-параклінічні особливості та лікування пневмоній, викликаних поширеними вірусними збудниками у дітей дошкільного віку. **Матеріали та методи.** Розглянуто і проаналізовано сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела щодо клініко-параклінічної діагностики та лікування пневмоній, викликаних поширеними вірусними збудниками. Для пошуку літературних джерел вивчалися бази даних Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar. При визначенні рекомендацій взято до уваги нову версію Міжнародної класифікації хвороб — 11 та результати проспективних і ретроспективних досліджень, проведених останніми роками. **Результати.** Наведено сучасні епідеміологічні та етіологічні дані щодо вірусних пневмоній у дітей, актуалізована їх термінологічна база, що сприяє закріпленню цього діагнозу в педіатричній практиці. У контексті проблеми, на основі аналізу результатів багатоцентрового ретроспективного обстеження, наведені відмінності в клінічних проявах, лабораторних показниках та результатах візуалізації при пневмоніях, викликаних поширеними вірусними збудниками. Висвітлено клінічні предиктори наявності коінфекцій мікроплазми та вторинної бактеріальної інфекції. Рекомендовано більш широке впровадження сучасних методів етіологічної діагностики через потенціал високої частки супутніх інфекцій у дітей з вірусною пневмонією. Розглянуто питання лікування пневмоній у дітей дошкільного віку. **Висновки.** Результати проведеного аналізу обґрунтовують наявність суттєвої залежності між видами збудника і особливостями перебігу вірусної пневмонії у дітей дошкільного віку, підвищують ефективність диференціальної діагностики різних клінічних фенотипів та оцінку лабораторної активності захворювання. Ці дані, з високим ступенем вірогідності, допоможуть забезпечити вибір оптимальної стартової терапії, прогнозувати перебіг захворювання і вирішити питання щодо необхідності госпіталізації.

Ключові слова: огляд; пневмонія; аденовірусна; респіраторно-синцитіальна; грипозна; парагрипозна; діагностика; діти

Вступ

Зростаюча роль вірусних збудників у розвитку пневмонії у дітей та збільшення виявлення вірусних коінфекцій і бактеріальних ускладнень у дітей з вірусною пневмонією зумовлюють необхідність більш високого індексу підозри та ранньої їх ідентифікації [1].

Впровадження з 2000 року молекулярних тестів показало, що роль вірусів у розвитку пневмонії була недо-

оцінена [2]. Практично всі вірусні агенти можуть бути етіологічним фактором розвитку пневмонії за умови їх достатньої вірулентності, титру, відповідного стану організму. Однак визначення етіології пневмонії залишається проблемою, особливо у дітей раннього віку. Це значною мірою пов'язано зі збором зразків, а також інтерпретацією наявності патогенів як причинно-значущих у розвитку пневмонії [3]. На сьогодні широко обговорюються

питання щодо клінічних проявів вірусних пневмоній, викликаних різними типами респіраторних вірусів, та розробки клініко-параклінічних критеріїв. Основними ознаками, що клінічно відрізняють різні види вірусних пневмоній, є наявність специфічних, характерних для певних типів вірусів позалегеневих симптомів.

Хоча вірусна пневмонія є доброякісним самообмеженим захворюванням, однак на її тлі можуть розвиватися коінфекція та бактеріальні ускладнення. У цьому випадку захворювання стає рефрактерним до лікування, небезпечним для життя [4]. Вірусні пневмонії зазвичай мають нетяжкий перебіг, але вірусна пневмонія є високодинамічною патологією і симптоми захворювання можуть істотно змінюватись вже через 12–24 години, що потребує максимальної уваги та клінічного мислення лікаря амбулаторної практики [5].

У доступній літературі відсутні сучасні діагностичні критерії вірусної пневмонії у дітей, зумовленої різними типами вірусів. Дотепер повною мірою не встановлено причини та патофізіологічні механізми, що ведуть до особливостей її перебігу, зростання тяжких ускладнень.

Мета: на основі узагальнення сучасних літературних даних подати клініко-параклінічні особливості та лікування пневмоній, викликаних поширеними вірусними збудниками у дітей дошкільного віку.

Розглянуто і проаналізовано сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела щодо клініко-параклінічної діагностики та лікування пневмонії, викликані поширеними вірусними збудниками. Для пошуку літературних джерел вивчалися бази даних Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar. При визначенні рекомендацій взято до уваги нову версію Міжнародної класифікації хвороб — 11 та результати проспективних і ретроспективних досліджень, проведених останніми роками.

Епідеміологія та етіологія вірусних пневмоній

Визначення та лікування позалікарняної пневмонії у дітей залежить від клінічних умов. У країнах, де методи візуалізації не можуть бути використані регулярно, ВООЗ визначає нетяжку пневмонію як кашель, утруднене дихання, тахіпное або втягнення грудної клітки. Пневмонія, що має такі прояви, може лікуватись амбулаторно. Діти з цими симптомами та пов'язаними з ними «загальними ознаками небезпеки», що розвиваються за наявності респіраторного дистресу, вважаються такими, що мають тяжку пневмонію. Тому таким дітям рекомендується госпіталізація. Незалежно від клінічних умов, ознаки респіраторного дистресу у дітей є важливою частиною оцінки і включають вікове тахіпное, задишку, втягнення податливих ділянок грудної клітки, роздування крил носа, апное, зміну психічного стану або стійку гіпоксемію (насичення киснем < 90 % при диханні кімнатним повітрям) [6]. Відсутність чіткого встановленого визначення пневмонії породжує різноманіття в інтерпретації термінів. Тому наявність інфекційного агента є критерієм, що дозволяє відокремити пневмонії від інших станів. Термін «пневмоніт» означає неінфекційні запальні процеси в легеневій тканині, а «пневмонія» — інфекційні [7].

Завдяки успіхам вірусології роль вірусів як інфекційних агентів стала безперечною, а вірусна пневмонія увійшла до Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11) [8]. Практично всі вірусні агенти можуть бути етіологічним фактором виникнення пневмонії. Згідно з новою версією МКХ-11 вірусні пневмонії увійшли до 12-го розділу «Хвороби органів дихання».

Класифікація вірусних пневмоній

- CA40.1 Вірусна пневмонія
- CA40.10 Пневмонія, викликана аденовірусом
- CA40.11 Пневмонія, викликана респіраторно-синцитіальним вірусом
- CA40.12 Пневмонія, викликана вірусом парагрипу
- CA40.13 Пневмонія, викликана метапневмовірусом людини
- CA40.1Y Пневмонія, викликана іншим уточненим вірусом
- CA40.1Z Вірусна пневмонія неуточнена

Пневмонія, викликана вірусом грипу, новою коронавірусною інфекцією, наведена у відповідних нозологічних формах: 09–11; U07.1–07.2.

МКХ-11 пропонує дотримуватись принципів чіткого формування клінічного діагнозу із зазначенням:

- позалікарняного/внутрішньолікарняного статусу;
- етіологічного агента із зазначенням методики виявлення;
- обсягу та локалізації ураження легеневої тканини;
- характеру перебігу легеневих та позалегеневих ускладнень.

В основі розвитку вірусної пневмонії лежить інтерстиціальне запалення. Проникнення вірусів в альвеоли призводить до їх руйнування і втрати сурфактанта. Розвивається патологічна гіпергідратація інтерстицію легень, яка перешкоджає дифузії газів у легенях. Відбувається порушення дифузійних властивостей альвеолярно-капілярної мембрани, що веде до збільшення різниці між парціальним тиском в альвеолярному газі та його напруженням у кінцевій частині легеневих капілярів, розладу вентиляційно-перфузійного співвідношення і артеріальної гіпоксемії [9].

Первинна вірусна пневмонія розвивається через 2–3 дні після початку вірусної інфекції, вторинна, вірусно-бактеріальна, в основному діагностується на 7-му — 10-ту добу. Розвитку бактеріальних ускладнень сприяє викликана вірусною інфекцією деепітелізація дихальних шляхів, яка підвищує ризик бактеріальної колонізації. Проведені останніми роками дослідження з'ясували зміни в мікріомі носоглотки, що сприяють інфекціям нижніх дихальних шляхів [10].

У 2014–2016 роках у респіраторному відділенні Університету Малайзії було проведено комплексне мікробіологічне дослідження дітей віком від 1 місяця до 5 років, які були госпіталізовані з тяжкою пневмонією. Патогени були виявлені у 62,0 % пацієнтів. Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що 25 % дітей мали бактеріальну пневмонію, 23,7 % — ізольовану вірусну, а в 13,3 % спостерігалась коінфекція вірус + бактерія. Найпоширенішими бактеріями (окремо або

з вірусами) були *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, вірусами — риновірус, метапневмовірус (hMPN) і респіраторно-синцитіальний вірус (RSV). Множинні віруси виділені у 12,7 % пацієнтів [11]. В інших клінічних дослідженнях за видовими характеристиками переважали аденовірус (AdV), RSV, віруси грипу А і В та парагрипу. У проспективному когортному дослідженні, проведеному в 13 лікарнях Колумбії з серпня 2011 по вересень 2012 року серед 525 дітей, хворих на пневмонію, принаймні один мікроорганізм був ідентифікований у 84,0 % дітей, у 61,0 % вони були змішаної етіології, 72,0 % мали один респіраторний вірус, 28,0 % — типові бактерії та 21,0 % — атипові. Респіраторно-синцитіальний вірус, парагрип, риновірус, грип, *Mycoplasma pneumoniae*, аденовірус і *Streptococcus pneumoniae* були найпоширенішими збудниками позалікарняної пневмонії. Респіраторно-синцитіальний вірус частіше зустрічався у дітей віком до 2 років та при тяжкій пневмонії [12].

Протягом 2018–2022 рр. у медичному центрі «Євролаб» та 2 клінічних лікарнях (м. Київ, Україна) досліджено етіологію позалікарняної пневмонії у 175 дітей. Вірусні та бактеріальні збудники виявляли за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, імунохроматографічного методу. Поширеність вірусної пневмонії серед загальної кількості випадків пневмонії у Києві протягом 2018–2022 років становила 78,9 %. Тридцять сім (21,1 %) випадків позалікарняної пневмонії були класифіковані як бактеріальні. Найбільш поширеними були респіраторно-синцитіальний вірус (18,1 %), метапневмовірус (13,0 %), аденовірус (10,1 %), вірус парагрипу (10,1 %). Іншими збудниками були вірус грипу типу А (7,2 %), риновірус (5,0 %), бокавірус (2,9 %), SARS-CoV-2 (1,4 %) та вірус кору (1,4 %) [13].

Слід зазначити, що виявлення вірусів у верхніх дихальних шляхах не означає, що вони є причиною розвитку пневмонії. Наявність вірусів у верхніх дихальних шляхах може свідчити про їх колонізацію, а також тривале виділення у дітей з ослабленим імунітетом [14]. Найбільшу діагностичну цінність мають методи ПЛР мокротиння і імуноферментний аналіз (ІФА) сироватки крові. Найбільш оперативним методом, що дозволяє встановити етіологію протягом 15 хвилин, є імунохроматографічні тести при дослідженні носоглоткового аспірату для виявлення антигенів вірусу грипу групи А і В, AdV, RSV.

Діагностичне тестування має бути зосереджене на дітях, які мають середній або високий ризик виявлення збудника (ослаблення імунітету, ускладнена пневмонія) або в яких результати діагностичного тестування змінять тактику лікування (наприклад, середній або високий ризик *M. pneumoniae*) [15].

Результати та обговорення

Особливості клінічного перебігу пневмоній, викликаних поширеними респіраторними вірусами

Проведене в 2019–2020 рр. в Китаї ретроспективне багаточентрове когортне дослідження сприяло більш глибокому розумінню клінічних проявів вірусних

пневмоній у дітей перших 5 років життя, спричинених найбільш поширеними вірусами (RSV, грипу А і В, парагрипу та AdV). Обстежено 244 дитини. Проведено лабораторне тестування на віруси (вірус або вірусний антиген) у зразках із верхніх дихальних шляхів (аспірати із носоглотки) та нижніх дихальних шляхів (індуковане мокротиння) за допомогою посіву, імунофлюоресцентної мікроскопії або молекулярно-діагностичних тестів, а також визначення антитіл у зразках сироватки крові. Переважну кількість обстежених становили діти з вірусною пневмонією, спричиненою RSV (54,5 %), рідше вірусом грипу А і В (23,4 %), парагрипу (11,9 %) та аденовірусом (10,3 %), що, імовірно, можна пояснити епідеміологічним періодом обстеження [16].

Основними клінічними проявами вірусних пневмоній були лихоманка і кашель. Лихоманка була характерна для всіх вірусних пневмоній. Однак її характер і тривалість залежали від виду вірусу. У половини дітей (51,7 %) із пневмонією, викликану вірусом парагрипу, температура тіла залишалася у межах вікової норми, у решти відмічено підвищення температури тіла, показники вище від 39 °С були у 37,9 % дітей протягом 2–4 днів. Нормальні показники температури тіла були у дітей з пневмонією, викликану RSV (21,0 %), вірусом грипу (14,5 %) і AdV (12,0 %), але в основній масі дітей з RSV і грипозною пневмонією температура тіла була вище від 38,0 °С (відповідно 73,7 і 85,9 %) і зберігалась протягом 2–5 днів. Типовим проявом аденовірусної пневмонії була лихоманка, у 88 % випадків температура тіла була вище від 39 °С і тривала протягом 2,0–8,25 дня (табл. 1).

Кашель з виділенням мокротиння був характерним симптомом для всіх хворих з вірусною пневмонією, але при аденовірусній етіології захворювання він був як сухий (24,0 %), так і з виділенням мокротиння (52,0 %). Виявлялись лише поодинокі випадки із такими характеристиками для гострої респіраторної інфекції симптомами, як біль/першіння в горлі, втома або біль у м'язах. Це, ймовірно, було пов'язано з неможливістю верифікувати ці скарги дітьми дошкільного віку. Ринорея була більш характерною для пневмонії, викликану RSV (48,9 %) і вірусом парагрипу (62,1 %). Поодинокі шлунково-кишкові розлади були притаманні всім дітям з вірусною пневмонією, незалежно від типу вірусу. Неврологічні симптоми виявлялись рідко, лише при пневмонії, зумовленій вірусами грипу А і В (10,5 %) та RSV (6,0 %).

Згідно із результатами проспективного дослідження, у більшості хворих дітей клінічна картина пневмонії була схожа на варіабельну гостру респіраторну вірусну інфекцію. При цьому суб'єктивних і об'єктивних ознак, які б свідчили про респіраторні розлади, не відмічалось. Так, при пневмонії, викликаній вірусами грипу А і В, парагрипу, діагностовані поодинокі випадки із симптомами задишки та зниження $SaO_2 \leq 95\%$, які тривали протягом 5–10 днів. При RSV- та AdV-пневмоніях задишка виявлялась частіше, у 8,0–9,8 % випадків у поєднанні з хрипами та зниженням сатурації $\leq 95\%$ протягом 4–12 днів, що свідчило про більш тяжкий перебіг захворювання через можливу коінфекцію та вторинну бактеріальну інфекцію.

Слід відмітити, що задишка і тахіпное зустрічалися у 50–74 % дітей, і їх відсутність не виключала пневмонію. Гіпоксемія (≤ 96 %) підвищує коефіцієнт ймовірності пневмонії, діагностованої за допомогою рентгенографії. Нормальне насичення киснем більше ніж 96 % є негативним предиктором у діагностиці пневмонії [17].

Отже, диференційна діагностика вірусних пневмоній залежно від виду збудника є складною клінічною проблемою через збіг фенотипів різних видів вірусних пневмоній.

У практичній діяльності лікарів первинної медичної допомоги, особливо за відсутності високотехнологічних методів діагностики, виникає необхідність запідозрити вірусний збудник пневмонії за епідеміологічними, анамnestичними даними та за специфічними, характерними для певних типів вірусів симптомами, які виявляються в результаті фізикального обстеження [18, 19]. Незважаючи на схожість клінічних проявів вірусних пневмоній, є певна різниця в симптомах залежно від типу вірусів.

Відомо, що збудники мають певний тропізм до окремих ділянок слизової оболонки респіраторного тракту, що визначає основну симптоматику захворювання. На підставі епідеміологічних даних та аналізу

результатів ретроспективного когортного дослідження наведені основні клінічні прояви пневмоній, викликаних поширеними видами респіраторних вірусів.

Пневмонія, викликана RSV. Пік захворювання — початок зими, весна. Основними клінічними проявами пневмонії є фебрильна лихоманка протягом 2–5 днів, кашель з виділенням мокротиння, риніт, хрипи, задишка. Нетяжка пневмонія діагностована у 85,4 % випадків.

Пневмонія, викликана вірусом грипу А і В. Захворюваність на пневмонію значно зростає відповідно до епідемічного сезону захворюваності на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (грудень — лютий). Початок захворювання гострий, із загальними клінічними симптомами гриппозної інфекції: біль у горлі, риніт, втома, біль у м'язах, головний біль, лихоманка (фебрильна температура тіла протягом 2,5–6 днів), вологий кашель. Респіраторні прояви (задишка, хрипи, зниження $SaO_2 \leq 95$ %) виявляються в рідких випадках. Нетяжка пневмонія діагностована у 91,2 % хворих.

Пневмонія, викликана вірусом парагрипу. Зустрічається протягом усього року, з піком з жовтня по квітень. Основними клінічними проявами цього захворювання є кашель з виділенням мокротиння, риніт. Симптоми інтоксикації відсутні, температура тіла у більшості хво-

Таблиця 1. Особливості клінічного перебігу пневмоній, викликаних поширеними видами респіраторних вірусів [n (%)] [16]

| Симптоми | RSV-пневмонія (n = 133) | Пневмонія, викликана вірусом грипу А і В (n = 57) | Пневмонія, викликана вірусом парагрипу (n = 29) | Аденовірусна пневмонія (n = 25) |
|---|-------------------------|---|---|---------------------------------|
| Лихоманка | 105 (78,9) | 49 (86,0) | 15 (51,7) | 22 (88,0) |
| Тривалість лихоманки [d, медіана (IQR)] | 3 (2–5) | 4 (2,5–6,0) | 3 (2–4) | 5 (2,00–8,25) |
| T < 37,3 °C | 28 (21,0) | 8 (14,0) | 14 (48,3) | 3 (12,0) |
| T 37,4–37,9 °C | 7 (5,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| T 38,0–38,9 °C | 23 (17,3) | 12 (21,0) | 4 (13,8) | 0 (0,0) |
| T > 39,0 °C | 75 (56,4) | 37 (64,9) | 11 (37,9) | 22 (88,0) |
| Сухий кашель | 12 (9,0) | 8 (14,0) | 1 (3,4) | 6 (24,0) |
| Кашель з виділенням мокротиння | 119 (89,5) | 45 (78,9) | 25 (86,2) | 13 (52,0) |
| Біль у горлі | 2 (1,5) | 5 (8,8) | 0 (0,0) | 1 (4,0) |
| Риніт | 65 (48,9) | 21 (36,8) | 18 (62,1) | 8 (32,0) |
| Задишка | 13 (9,8) | 3 (5,3) | 1 (3,4) | 2 (8,0) |
| Хрипи | 28 (21,0) | 3 (5,3) | 2 (6,9) | 2 (8,0) |
| Шлунково-кишкові симптоми | 7 (5,3) | 4 (7,0) | 2 (6,0) | 1 (4,0) |
| Втома або біль у м'язах | 2 (1,5) | 10 (17,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Неврологічні симптоми | 8 (6,0) | 6 (10,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Низький рівень SaO_2 у госпіталі (≤ 95 %) | 4 (3,0) | 1 (1,8) | 1 (4,3) | 3 (12,0) |
| Серйозність захворювання | | | | |
| Нетяжка пневмонія | 114 (85,7) | 52 (91,2) | 26 (89,7) | 18 (72,0) |
| Тяжка пневмонія | 19 (14,3) | 5 (8,8) | 3 (10,3) | 7 (28,0) |
| Коінфекція <i>M. pneumoniae</i> | 21 (15,8) | 16 (28,1) | 2 (6,9) | 9 (36,0) |
| Вторинна інфекція бактеріями | 25 (18,8) | 6 (10,5) | 6 (20,7) | 5 (20,0) |

рих залишається у межах норми. Виявляються поодинокі випадки респіраторних розладів. В основному діагностується нетяжкий перебіг захворювання (89,7 %).

Пневмонія, викликана аденовірусом. Аденовірус проявляє тропізм не тільки до слизової оболонки респіраторного тракту, але й до лімфоїдної тканини (лімфатичних вузлів). Типовими клінічними проявами пневмонії є лихоманка вище від 39 °С, яка триває до 8 днів. Характерна наявність як сухого, так і вологого кашлю, риніту, синуситу, регіонарного лімфаденіту. Втома або біль у м'язах, неврологічні симптоми не характерні. Тяжкий перебіг захворювання виявлений у 28,0 % пацієнтів.

На сьогодні значний інтерес у дослідників викликають вірусні пневмонії, при яких з перших днів захворювання наявні клінічні симптоми, характерні для коінфекції. Первинна пневмонія, спричинена коінфекцією вірус + мікоплазма, розвивається безпосередньо на тлі вірусного впливу (1–5-й день захворювання) [20]. Збудниками мікоплазмозової пневмонії у дітей є *M. pneumoniae*, яка вражає слизову оболонку дихальних шляхів. Через повітряний потік збудники потрапляють у дихальні шляхи, потім у бронхи і легені. Патогенез інфекції *M. pneumoniae* є складним і не до кінця з'ясованим. Відомо, що *M. pneumoniae* встановлює тісний контакт з респіраторним епітелієм, що призводить до прямого ураження з цитотоксичними ефектами, місцевим запаленням і стимуляцією імунної системи хазяїна та іноді позалегеневими проявами. Надмірне вивільнення прозапальних цитокінів призводить до гіперзапалення організму та пошкодження тканин. Захворювання характерно для дітей раннього віку, оскільки в цьому віці антитіла виробляються пізно і можуть уражати власні тканини. У результаті розвиваються автоімунні процеси, які без належного лікування призводять до тяжких наслідків [21–23].

Наявність коінфекції з мікоплазмою встановлена при всіх вищенаведених видах пневмоній, але найбільш високі показники виявлені при захворюваннях, викликаних AdV (36,0 %) і вірусом грипу А і В (28,1 %). Майже наполовину нижчим показник був при RSV-пневмонії (15,8 %), а при пневмонії, викликаний вірусом парагрипу, зустрічались лише поодинокі випадки (6,9 %). Клінічна картина пневмонії, викликаної коінфекцією з мікоплазмою, характеризується не тільки загальними симптомами, що притаманні вірусній інфекції. Привертає увагу тривалий кашлюкоподібний кашель, який посилюється протягом першого тижня хвороби. Наявна дисоціація симптомів: гіпертермія з відсутністю або помірно вираженими симптомами інтоксикації, невідповідність аускультивної картини («німі» пневмонії) вираженим змінам на рентгенограмі [24]. *M. pneumoniae* пов'язана з позалегеневими проявами захворювання з боку багатьох систем, зокрема шкіри, ЦНС, серця, шлунково-кишкового тракту, суглобів [25].

Діагностика *M. pneumoniae* може бути складною у зв'язку із відсутністю даних щодо природного перебігу захворювання. На сьогодні рекомендується проведення молекулярного тестування за допомогою

мультиплексної ПЛР-панелі. Але отримані результати необхідно оцінювати в сукупності із клінічними симптомами, щоб вирішити питання щодо проведення антибіотикотерапії. Встановлено, що 20,0 % дітей виділяють мікроорганізми близько 2 місяців після їх первинного виявлення [26]. ПЛР може виявити організми на ранніх стадіях інфекції. Однак швидкість їх виявлення залежить від дотримання правил забору матеріалу, метод не може відрізнити нормальну флору від патогенної, особливо у зразках із носоглотки. Найкращий метод діагностики *M. pneumoniae* — поєднання проведення ПЛР з використанням зразків мокротиння або з носоглотки та серологічних тестів. Антитіла *M. pneumoniae* виявляються приблизно з першого тижня захворювання, і позитивний результат може зберігатись протягом року після інфікування. Вважається значущим підвищення рівня IgM в 4 і більше рази [27].

Вторинна бактеріальна пневмонія розвивається на 7–10-й день від початку вірусного захворювання і найбільш часто асоціюється з *S. aureus*, *H. influenzae*, *St. pneumoniae*, грамнегативними мікробами. Клініка вірусно-бактеріальних пневмоній, які обмежуються легеньми, характеризується зростанням рівня лихоманки або «ною» хвилею загально-інфекційних ознак (лихоманка, ознаки токсикозу, апное, ціаноз), локальними аускультативними та перкуторними змінами [28].

Вторинна бактеріальна інфекція однаково часто виявлялась при пневмоніях, викликаних RSV, вірусом парагрипу, AdV (відповідно 18,8; 20,7; 20,0 %) і значно рідше — при вірусах грипу А і В (10,5 %). Можна припустити, що більшість дітей мали імунітет від *St. pneumoniae* та *H. influenzae*, що сприяло більш легкому перебігу захворювання та зменшенню кількості бактеріальних ускладнень. Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що майже половина хворих на пневмонію, викликану AdV, і третя частина з RSV-пневмонією мають коінфекцію з мікоплазмою або вторинну бактеріальну інфекцію (вірусно-бактеріальну пневмонію).

Дотепер немає надійних клініко-лабораторних маркерів для диференційної діагностики ускладнень вірусних пневмоній, спричинених коінфекцією *M. pneumoniae* і вторинною бактеріальною інфекцією. Однак є можливість їх діагностувати за допомогою показника співвідношення рівнів С-реактивного білка і прокальцитоніну. Величина показника більше ніж 350 мкг/нг свідчать про наявність бактеріальних ускладнень [29].

Роль методів візуалізації в діагностиці вірусних пневмоній

Рентгенографія ОГК хоча і обмежено, але залишається еталоном стандартної діагностики пневмонії. Результати проведеного рентгенологічного обстеження підтвердили наявність ураження легень у всіх хворих. При цьому у 70,8 % хворих були двобічні ураження, рідше — однібічні (права частка — 20,3 %, ліва частка — 8,9 %). Двобічне ураження легень виявлено майже у всіх хворих (94,1 %) на пневмонію, викликану AdV, і у 2/3 — RSV і вірусом парагрипу (77,8 і 78,3 % відповідно). При

пневмонії, зумовленій вірусом грипу А і В, однаково часто діагностували як однобічне ураження, так і двобічне. Рентгенологічне обстеження не дає можливості диференціювати вид вірусної пневмонії, але негативна рентгенограма виключає пневмонію [30]. Необхідно рекомендувати проведення рентген-обстеження в тих випадках, коли інформація може допомогти в призначенні антибактеріальної терапії, дітям з гіпоксемією (сатурація нижче за 90,0 %) або за наявності гострого респіраторного синдрому [31]. Останніми роками для діагностики пневмонії у дітей широко застосовується ультразвукове дослідження легень, яке продемонструвало високу чутливість, специфічність та надійність при виявленні консолидації легень [32]. Комп'ютерну томографію слід розглядати у складних ситуаціях, коли результати проведеної рентгенографії свідчать про наявність вузлуватих інфільтратів, деструкції, помірних та великих випотів, які вимагають визначення додаткових параметрів. Основною рентгенологічною ознакою вірусної пневмонії на КТ-зображеннях була консолидація, яка виявлялась у 88,9 % дітей з пневмонією, викликаною вірусом грипу А та В, майже у половини дітей з пневмонією, викликаною вірусом парагрипу та AdV (50,0 і 57,1 % відповідно), і рідко у дітей з RSV-пневмонією (16,7 %).

Отже, інформативними ознаками візуального обстеження є наявність двобічного ураження легень при аденовірусній пневмонії і консолидації при пневмонії, викликаний вірусом грипу А і В. Однак виявлені при візуальному обстеженні ознаки можуть бути обумовлені коінфекцією *M. pneumoniae* або розвитком вторинної вірусно-бактеріальної пневмонії.

Лабораторні показники пневмоній, викликаних поширеними видами респіраторних вірусів

В основній когорти дітей, незалежно від виду вірусної пневмонії, кількість лейкоцитів залишалась у межах $5,7-14,3 \times 10^9$ /л, лейкопенія з нейтропенією була більш характерна для пневмонії, викликаної вірусом грипу А і В (24,6 %). Суттєвих відмінностей між показниками у дітей з вірусною пневмонією, викликаною RSV, вірусом парагрипу та аденовірусом, не виявлено. Виявлені поодинокі випадки тромбоцитопенії при вірусній пневмонії, незалежно від виду збудника. Наведені лабораторні показники крові не можуть бути використані як критерії диференційної діагностики пневмоній, викликаних цими вірусами (табл. 2).

Випадки збільшення показника прокальцитоніну вище від 0,25 нг/мл були виявлені у всіх дітей з вірусною

Таблиця 2. Лабораторні маркери при вірусних пневмоніях, викликаних різними видами респіраторних вірусів [16]

| Показники | RSV-пневмонія (n = 133) | Пневмонія, викликана вірусом грипу А і В (n = 57) | Пневмонія, викликана вірусом парагрипу (n = 29) | Аденовірусна пневмонія (n = 25) |
|--|-------------------------|---|---|---------------------------------|
| Аналіз крові | | | | |
| Лейкоцити [$\times 10^9$ /л; медіана (IQR)] | 8,6 (6,3–11,5) | 7 (5,7–9,8) | 7,7 (6,0–12,3) | 9,3 (6,90–14,3) |
| < $5,5 \times 10^9$ /л [n (%)] | 17 (12,8) | 14 (24,6) | 4 (13,8) | 2 (8) |
| Кількість нейтрофілів [$\times 10^9$ /л; медіана (IQR)] | 3,5 (2,2–4,8) | 2,3 (1,6–3,9) | 3,3 (2,6–4,9) | 3,0 (1,8–4,4) |
| < $1,1 \times 10^9$ /л [n (%)] | 0 (0,0) | 10 (17,5) | 0 (0,0) | 1 (4,0) |
| Кількість тромбоцитів [$\times 10^9$ /л; медіана (IQR)] | 285,0 (224,0–366,8) | 246,5 (187,3–298,5) | 262,0 (173,5–325,0) | 259,0 (193,0–313,8) |
| < 120×10^9 /л [n (%)] | 5 (3,8) | 2 (3,5) | 1 (3,4) | 1 (4) |
| Біомаркери запалення [n (%)] | | | | |
| Прокальцитонін (< 0,25 нг/мл) | 28/88 (31,8) | 15/46 (32,6) | 7/19 (36,8) | 14/21 (66,7) |
| С-реактивний протеїн (> 10 мг/л) | 25/131 (19,1) | 24 (42,1) | 4/28 (14,3) | 16 (64,0) |
| ШОЕ (> 20 с) | 12/22 (54,5) | 10/18 (55,6) | 1/5 (20) | 9/12 (75) |
| Інтерлейкін-6 (> 20,9 нг/л) | 25/80 (31,2) | 9/31 (29,0) | 6/17 (35,3) | 15/23 (65,2) |
| Біохімія крові [n (%)] | | | | |
| LDG > 300 од/л | 97/125 (77,6) | 33/50 (66,0) | 18/28 (64,3) | 17 (68) |
| ALT > 45 од/л | 7/130 (5,4) | 3/56 (5,4) | 0/28 (0,0) | 5/24 (20,8) |
| AST > 50 од/л | 19/130 (14,6) | 8/56 (14,3) | 2/28 (7,1) | 1 (4,0) |
| КК > 185 од/л | 23/130 (17,7) | 12/56 (21,4) | 7/28 (25,0) | 4 (16,0) |
| КК-МВ | 87/126 (69,0) | 21/56 (37,5) | 22 (75,9) | 15/24 (62,5) |

Примітки: LDG – лактатдегідрогенеза, ALT – аланінамінотрансфераза, AST – аспартатамінотрансфераза, КК-МВ – креатинкіназа-МВ.

пневмонією, але найбільш часто у дітей з AdV-інфекцією (66,7 %). Значно рідше такі показники зустрічались при вірусі парагрипу, грипу А і В і RSV (відповідно 36,8; 32,8; 31,8 %). У 64,0 % дітей з пневмонією, викликану AdV, і у 42,1 % — викликану вірусом грипу А і В, виявлено збільшення С-реактивного протеїну (> 10 мг/л). Випадки такого збільшення С-реактивного протеїну при пневмонії, спричиненій RSV і вірусом парагрипу, зустрічались значно рідше (відповідно 19,1 і 14,3 %).

У половини (56,5 %) обстежених показник ШОЕ перевищував 20 с. Такі показники були більш характерні для хворих на пневмонію, викликану RSV (54,5 %) і вірусом грипу А і В (55,6 %), значно рідше такі показники визначались при вірусі парагрипу (20,0 %) і аденовірусі (7,5 %). Для аденовірусної етіології пневмонії характерні високі показники ІЛ-6 (> 20,9 нг/л), які були виявлені у 65,2 % обстежених. Суттєвих відмінностей у підгрупах дітей з пневмонією, викликану вірусом парагрипу (35,3 %), RSV (31,2 %), грипу А і В (29,0 %), не встановлено.

Отже, біомаркери запалення прокальцитонін, С-реактивний протеїн, інтерлейкін являються більш інформативними при пневмонії, викликаній AdV. Неконтрольовані запальні реакції, причиною яких може бути коінфекція *M. pneumoniae*, можуть призвести до пошкодження тканин і органів та сприяти розвитку тяжкого перебігу захворювання [33]. Визначення цих показників у хворих з тяжкою вірусною пневмонією важливе для діагностики ускладнень.

Збудники вірусу грипу А і В, RSV менше впливають на надмірну активацію вродженої імунної системи у дітей, рідко викликають цитокіновий шторм.

Виявлені зміни біохімічних показників, пов'язаних з ураженнями органів або тканин — LDG, ALT, AST, креатинкінази-МВ, були неоднозначні. Збільшення рівня LDG вище від 300 од/л мало місце у всіх дітей з вірусною пневмонією, але більше випадків було виявлено у дітей з пневмонією, викликану RSV (77,6 %), менше — вірусом грипу А і В, парагрипу та AdV (відповідно 66,0; 64,3; 68,0 %). Підвищення рівня ALT вище від 45 од/л діагностовано у 20,8 % дітей з AdV і вірусом грипу. У всіх дітей з вірусною пневмонією, незалежно від виду збудника, у рідких випадках було відмічено зростання рівня AST вище від 50 од/л і креатинкінази вище від 185 од/л. При цьому показник КК-МВ вище від 27 од/л був підвищеним майже у 2/3 дітей з пневмонією, викликану вірусом парагрипу (79,5 %), RSV (69,0 %), AdV (62,5 %). У дітей з пневмонією, викликану вірусом грипу, збільшення коефіцієнта було значно нижчим (37,5 %). Основні зміни в сторону їх суттєвого підвищення можуть свідчити про наявність органних уражень (печінка, серцево-судинна система). Визначення цих показників у хворих з тяжкою вірусною пневмонією дуже важливе для своєчасної діагностики ускладнень.

Лікування

Останніми роками з'явилась можливість ідентифікації збудника сучасними методами лабораторної діагностики (ПЛР, ІФА, ІХА), що може забезпечити вибір оптимальної терапії. Варто зазначити, що натепер до-

ведено застосування таргетної терапії лише при пневмонії, викликаній вірусом грипу, препаратами — інгібіторами нейрамінідази (озельтамівір та занамівір).

Під час проведення таргетної противірусної терапії слід мати на увазі, що:

- лікування має бути розпочато якомога раніше: протягом 48 годин від початку захворювання;

- перед призначенням противірусних препаратів не слід очікувати лабораторного підтвердження грипу, оскільки це затримує початок терапії, а негативний експрес-тест не спростовує діагноз грипу [34, 35];

- хворим з тяжким або прогресуючим перебігом захворювання противірусні препарати необхідно призначати і в більш пізні терміни [36].

Незважаючи на те, що більшість дітей дошкільного віку, хворих на вірусну пневмонію, турбує лише кашель та гострий самообмежувальний гарячковий синдром, більшість із них (64,2 %) мають супутню мікоплазмову інфекцію або бактеріальні ускладнення і потребують призначення антибактеріальної терапії. Антибіотиками першого ряду при лікуванні мікоплазмової пневмонії є макроліди (азитроміцин, кларитроміцин). Рекомендуються їх застосування у дітей з підтвердженою мікоплазмовою інфекцією або при підозрі на неї [37]. З 2000 року в країнах Сходу відмічено зростання резистентних до макролідів мікоплазм, що частково пояснюється надмірним їх використанням. Збільшенню резистентності сприяла емпірична терапія макролідами нетяжких вірусних пневмоній, особливо в періоди без епідемії *M. pneumoniae*. Але не завжди збільшення резистентності призводить до відсутності клінічної відповіді на макроліди. Сприяє розвитку резистентності може також гіперзапальний статус хворого, тому рекомендовано призначення кортикостероїдів (преднізолон) без необхідності заміни антибіотика [38]. Показання та найкращий час лікування кортикостероїдами, а також оптимальні дози та тривалість терапії ще належить визначити.

Вітчизняні клінічні настанови рекомендують дітям з тяжкою формою пневмонії та ознаками мікоплазмової інфекції призначати макроліди, а в разі неефективності лікування — макроліди з амінопеніцилінами: амоксициліну клавуланат (перорально/внутрішньовенно) з кларитроміцином/азитроміцином (перорально). Існуючі схеми лікування вірусних пневмоній з вторинними бактеріальними ускладненнями практично не відрізняються від схем лікування бактеріальної пневмонії. За наявності вторинної вірусно-бактеріальної пневмонії рекомендовано цефуроксиму аксетил внутрішньовенно [39]. Емпірична терапія парентеральними цефалоспоринами III покоління (цефтріаксоном або цефотаксимом) має призначатись немовлятам і дітям з неповною вакцинацією у регіонах, де місцеві епідеміологічні дослідження інвазивних пневмококових штамів документують високий рівень стійкості до пеніциліну, або дітям з інфекцією, яка загрожує їх життю [40].

Висновки

Вірусна пневмонія залишається одним із частих захворювань дітей дошкільного віку. Зростаюча роль вірусних патогенів, збільшення числа коінфекцій та

бактеріальних ускладнень зумовлюють необхідність ідентифікації збудників. Тяжкість перебігу визначається видом вірусу. Нетяжка пневмонія характерна для дітей, хворих на пневмонію, викликану RSV, вірусами грипу А і В і парагрипу. Тяжкий перебіг захворювання виявляється у 1/3 дітей з пневмонією, викликану AdV. Коінфекція з мікоплазмою та вторинна інфекція бактеріями є факторами ризику більш тяжкого перебігу захворювання.

Наявність кашлю на тлі лихоманки є важливим клінічним предиктором вірусних пневмоній, а дихальні розлади не завжди наявні, тому їх відсутність не завжди свідчить про відсутність у дитини пневмонії. У практичній діяльності лікарів первинної медичної допомоги, особливо за відсутності високотехнологічних методів діагностики, виникає необхідність запідозрити вірусний збудник пневмонії за епідеміологічними, анамnestичними даними, неспецифічними симптомами, які виявляються в процесі фізикального обстеження. Для пневмонії, викликану RSV, характерна фебрильна лихоманка в межах 2–5 днів, вологий кашель, наявність риніту, хрипів, задишки. Пік захворювання припадає на початок зими, весну. У клінічній картині пневмонії, викликану вірусом грипу А і В, переважає гострий початок, кашель, фебрильна температура в межах 2,5–6 днів, загальні симптоми і ознаки грипозної інфекції. Захворювання зростає відповідно до епідеміологічного підйому. Типовими клінічними проявами пневмонії, викликану AdV, є лихоманка вище від 39 °C у межах 8 днів, наявність кашлю, риніту, синуситу та регіонарного лімфаденіту. Пік захворювання — осінь — зима. Наведені клінічні симптоми, характерні для пневмоній, викликаних RSV, AdV, вірусом грипу А і В, можуть бути використані як вірогідні клініко-діагностичні критерії можливої етіології захворювання до отримання лабораторного підтвердження. Це допоможе підібрати препарати для стартової протівірусної терапії, за можливості таргетної, і вирішити питання щодо необхідності госпіталізації. Клінічна картина пневмонії, викликану вірусом парагрипу, стерта, малосимптомна. Основним симптомом є кашель з виділенням мокротиння. Температура тіла в більшості хворих залишається в межах вікової норми. Захворювання епізодично зустрічається протягом року і потребує проведення етіологічної діагностики.

Визначено, що у 1/3 хворих на вірусну пневмонію, викликану AdV, вірусом грипу А і В, мала місце коінфекція з мікоплазмою, а у 1/5 — з RSV, вірусом парагрипу і AdV — виявлялась вторинна бактеріальна інфекція. Висока частка дітей, хворих на вірусну пневмонію, зумовлену міксінфекцією, свідчить про необхідність проведення повторного етіологічного обстеження за умови тяжкого перебігу захворювання. Це допоможе остаточно визначитися з діагнозом і своєчасно призначити антибактеріальну терапію.

Рентгенологічне обстеження не дозволяє диференціювати вид вірусної пневмонії, але негативна рентгенограма виключає цей діагноз. Інформативними ознаками на КТ-зображеннях є наявність двобічного ураження легень при аденовірусній пневмонії

і консолідації — при пневмонії, викликаній вірусом грипу А і В.

Білки гострої фази запалення (прокальцитонін, С-реактивний протеїн, інтерлейкін) характеризуються неспецифічністю стосовно первопричини запалення, але при цьому демонструють високу чутливість концентрацій у крові при масивності ураження легень. Це визначає їх діагностичну та прогностичну цінність. Причиною неконтрольованих запальних реакцій може бути коінфекція з *M. pneumoniae*, AdV.

Аналіз результатів біохімічного аналізу крові в групах порівняння свідчить про певні особливості їх динаміки, викликані наведеними вірусами. Зміни біохімічного статусу крові при вірусних пневмоніях, імовірно, обумовлені вираженими патогенетичними порушеннями за наявності міксінфекції, але ми не можемо дійти жодних висновків щодо впливу коінфекції мікоплазми і вторинних бактеріальних інфекцій.

Потрібні подальші дослідження з вивчення впливу коінфекції мікоплазми і вторинних бактеріальних інфекцій на клінічні особливості перебігу пневмоній, викликаних поширеними видами вірусів, та розвиток ускладнень. Для кращих результатів лікування ускладнень вірусних пневмоній за допомогою обраних антибіотиків необхідно зважати на географічні моделі резистентності.

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

Внесок авторів. Мокія-Сербіна С.А. — концепція та дизайн дослідження, збір та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Литвинова Т.В., Шелевицька В.А., Заболотня Н.І. — збір і обробка матеріалів.

Список літератури

1. Freeman A.M., Leigh T.R., Jr. *Viral Pneumonia*. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Jul 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513286>.
2. Shoar S., Musher D.M. *Etiology of Community-acquired pneumonia in adults: a systematic review*. *Pneumonia (Nathan)*. 2020. 12. 11. <https://doi.org/10.1186/s41479-020-00074-3>.
3. Murdoch D.R., O'Brien K.L., Driscoll A.J., Karron R.A. *Laboratory Methods for Determining Pneumonia Etiology in Children*. *Clinical Infectious Diseases*. 2012. 54. Iss. suppl_2. S146-S152. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1073>. https://academic.oup.com/cid/article/54/suppl_2/S146/376724.
4. Palacios G., Hanig M., Cistan D., Savji N., Bussetti A.V. *Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H₁N₁ pandemic influenza*. *Plos One*. 2009. 4(12). e8540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008540>.
5. Torres A., Lee N., Cilloniz C., Vila L., Van der Ferden M. *Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age*. *European Respiratory Journal*. 2016. 48. 1764-1778. doi: 10.1183/1399300301144-2016. <https://erj.ersjournals.com/content/48/6/1764>.
6. *Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: Evidence summaries*. (2014). Geneva: World Health Organization (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

7. Sethi B.S. *Aspiration Pneumonitis and pneumonia*. URL: <https://www.msd-manuals.com/professional/pulmonary-disorders/pneumonia/aspiration-pneumonitis-s-and-pneumonia>.
8. Mauro C., Reynolds C.F., Maercher A. *Prolonged grief disorder: clinical utility of ICG-11 diagnostic duidelenes*. *Psychol. Med.* 2019. 49(5). 861-867. doi: 10.1017/s0033291718001563.
9. Torres A., Cilloniz C., Niederman M.S. *Pneumonia*. *Not. Rev. Dis. Primers.* 2021. 7(1). 25. doi: 10.1038/s41572-021-00259-0.
10. Dichson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J. *The Microbiome and the Respiratory Tract*. *ARI.* 2015 Oktober 22. 13. 48. doi: 10.1146/annure-physiol-021115-105238.
11. Nathan A.M., Ju Teh C.S., Jabar K.A., Teong B.T., Thangaperumal A. *Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A Prospective cohort study*. doi: 10.1371/journal.pone.0228056; <https://journal.plos.org/plosone/article>.
12. Rueda Z.V., Aguilar Y., Maya M.A., Zopez L., Restepo A., Garces C. *Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents*. *BMC pediatrics.* 2022. 22(1). 1-14. doi: 10.1186/s12887-022-03235-z.
13. Хоменко В., Ємець О., Волосовець О., Кривопустов С., Мозирська О. *Етіологічний спектр пневмоній у дітей в Києві, Україна. Здоров'я дитини.* 2023. 18 (2). 73-79. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1565>.
14. Hong H.L., Hong S.B., Ko G.B. *Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia*. *PLOS One.* 2014 Apr 21. 9(4). e95865. doi: 10.1371/journal.pone.0095865.
15. Popovsky E.Y., Florin T.A. *Community-Acquired Pneumonia in Childhood*. 2022. <https://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC7458534/#:~:po=64.7436>. doi: 10.1016/B978-0-08-102723-3.00013-5.
16. *Comparison of acute pneumonia caused by SARS-COV-2 and other respiratory viruses in children: a retrospective multi-center cohort study during COVID-19 outbreak*. *Mil. Med. Res.* 2021. 8. 13. <https://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC7886299/>. doi: 10/1186/s40779-021-00306-7.
17. Ginsburg A.S., Lenahan J.L., Izadnegahdar R. *A Systematic Review of Tools to Measuring Respiratory Rate in Order to Identify Childhood Pneumonia*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018. 197(9). 1116-1127. doi: 10.1164/rccm.201711-2233CI.
18. Metersky M.L. *Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza*. *Int. J. Infect. Dis.* 2012. 16. 321-331. doi: 10.1016/j.ijid.2012.01.003.
19. Singh A., Zahn E. *Acute Bronchitis*. *Affiliations: UConn/Hartford Hospital (Last Update: March, 2019)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448067>. doi: 10.15574/SP.2019.100.18.
20. Longo D.L. *Community-acquired pneumonia*. *N. Engl. J. Med.* 2014. 371. 1619-28.
21. Meyer Sauter P.M., Unger W.W., Nadal D., Berger C., Vink C., van Rossum A.M. *Infection with and carriage of Mycoplasma pneumoniae in children*. *Front. Microbiol.* 2016. 7. 329. PMID: 27047456. PMID: PMC4803743. doi: 10.3389/fmicb.2016.00329.
22. Becker A., Kannan T.R., Taylor A.B., Pakhomova O.N., Zhang Y., Somarajan S.R. *Structure of CARDS toxin, a unique ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin from Mycoplasma pneumoniae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. 112. 5165-70. doi: 10.1073/pnas.1420308112.
23. Baroja-Mazo A., Martín-Sánchez F., Gomez A.I., Martínez C.M., Amores-Iniesta J., Compan V., et al. *The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response*. *Nat. Immunol.* 2014. 15. 738-48. doi: 10.1038/ni.2919.
24. Андрух В.С., Андрух В.Н. *Гострі пневмонії у повсякденній практиці педіатрів. Раціональна фармакотерапія.* 2017. 4(45). 48-54. <https://tpht.com.ua>.
25. Shim J.Y. *Current perspective on atypical pneumonia in children*. 2020 Dec. 63(12). 469-476. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7738772/>. doi: 10.3345/cep.2019.00360.
26. Kelly M.S. *The nasopharyngeal microbiota of children with respiratory infection in Botswana*. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2017. 36(9). e211-e218. doi: 10.1097/INF.0000000000001607.
27. Chang H.Y., Chang L.V., Shao P.L., Lee P.I., Chen J.M., Zee C.Y. *Comparison of realtime polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of Mycoplasma pneumonia infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia*. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2014. 47. 137-44.
28. Jose R.I., Periselneris J.N., Brown J.S. *Community-acquired pneumonia*. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015. 21(3). 212-8. doi: 10.1097/MCP.0000000000000150.
29. Li F., Kong S., Xie K. *Hing ratio of C-reactive protein/procalcitonin predict Mykoplasma pneumonia infection among adults hospitalized with community acquired pneumonia*. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 2021. 81(1). 65-71. doi: 10.1080/00365513.2020.185849.
30. Lipsett S.C. *Negative chest radiography and risk of pneumonia*. *Pediatrics.* 2018. 142(3). doi: 10.1542/peds.2018-0236. *American Academy of Pediatrics.*
31. *Позалікарняна пневмонія у дітей. Стандарти медичної допомоги. Наказ МОЗ України № 1380. 2 серпня 2022*. <https://moz.gov.ua>.
32. Pereda M.A., Chavez M.A., Hooper-Miele C.C. *Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis*. *Pediatrics.* 2015. 135. 714-722. doi: 10.1542/peds.2014-2833.
33. Medina J.L., Coalson J.J., Brooks E.L., Ze Saux C.J., Winter V.T., Chaparro A. *Mycoplasma pneumonia CARDS toxin exacerbates ovalbumin-induced asthma-like inflammation in BALB/c mice*. *PLOS One.* 2014. 9. e102613. doi: 10.1371/journal.pone.0102613.
34. Li F., Kong S., Xie K. *High ratio of C-reactive protein/procalcitonin predicts Mycoplasma pneumoniae infection among adults hospitalized with community acquired pneumonia*. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 2021. 81(1). 65-71. doi: 10.1080/00365513/2020.1858491.
35. Chow E.J., Beigi R.H., Riley L.E., Uyeki T.M. *Clinical Effectiveness and Safety of Antivirals for Influenza in Pregnancy*. *Open Forum Infect. Dis.* 2021 Jun. 8(6). ofab138. doi: <https://doi.org/10/1093/ofid/ofab138>.
36. Maldonado Y.A. *Recommendations for prevention and control of influenza in children*. 2019. 144(4). doi: 10.1542/peds.2019-2478. *American Academy of Pediatrics.*
37. Bandell R.A.M., Dekkers T., Semmekrot B.A., de Wildt S.N., Fleuren H.W., Warle-van Herwaarden M.F. *Macrolide prescription in Dutch children: compliance with guidelines*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019. 38. 675-81. doi: 10.1007/s10096-019-03473-7.
38. Vang E.A., Kang H.M., Rhim J.W. *Early corticosteroid therapy for Mycoplasma pneumonia irrespective of used antibiotics in children*. *J. Clin. Med.* 2019. 8. 726. doi: 10.3390/jcm8050726.
39. *Пневмонія у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах.* 2022. www.dec.gov.ua.
40. *Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia of Age: Clinical Practice Guideline*. <https://www1.health.nsw.gov.au/pols/Active/PDS/Documents/GL2015.005>.

Отримано/Received 07.01.2024

Рецензовано/Revised 17.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.01.2024 ■

Information about authors

Svitlana Mokia-Serbina, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mokia.s.v.@gmail.com; phone: +380 (96) 550-55-83

Tetyana Litvinova, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: litvinova_2008@ukr.net; phone: +380 (67) 633-90-39

Viktoriya Shelevytska, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: shelevika@gmail.com; phone: +380 (96) 515-40-62; <https://orcid.org/0000-0002-6941-6843>

Natalia Zabolotnya, Assistant at the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: natalia5090@ukr.net; phone: +380 (67) 916-48-56

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. S.O. Mokia-Serbina — concept and design of research, collection and processing of materials, analysis of received data, writing of the text; T.V. Litvinova, V.A. Shelevytska, N.I. Zabolotnia — collection and processing of materials.

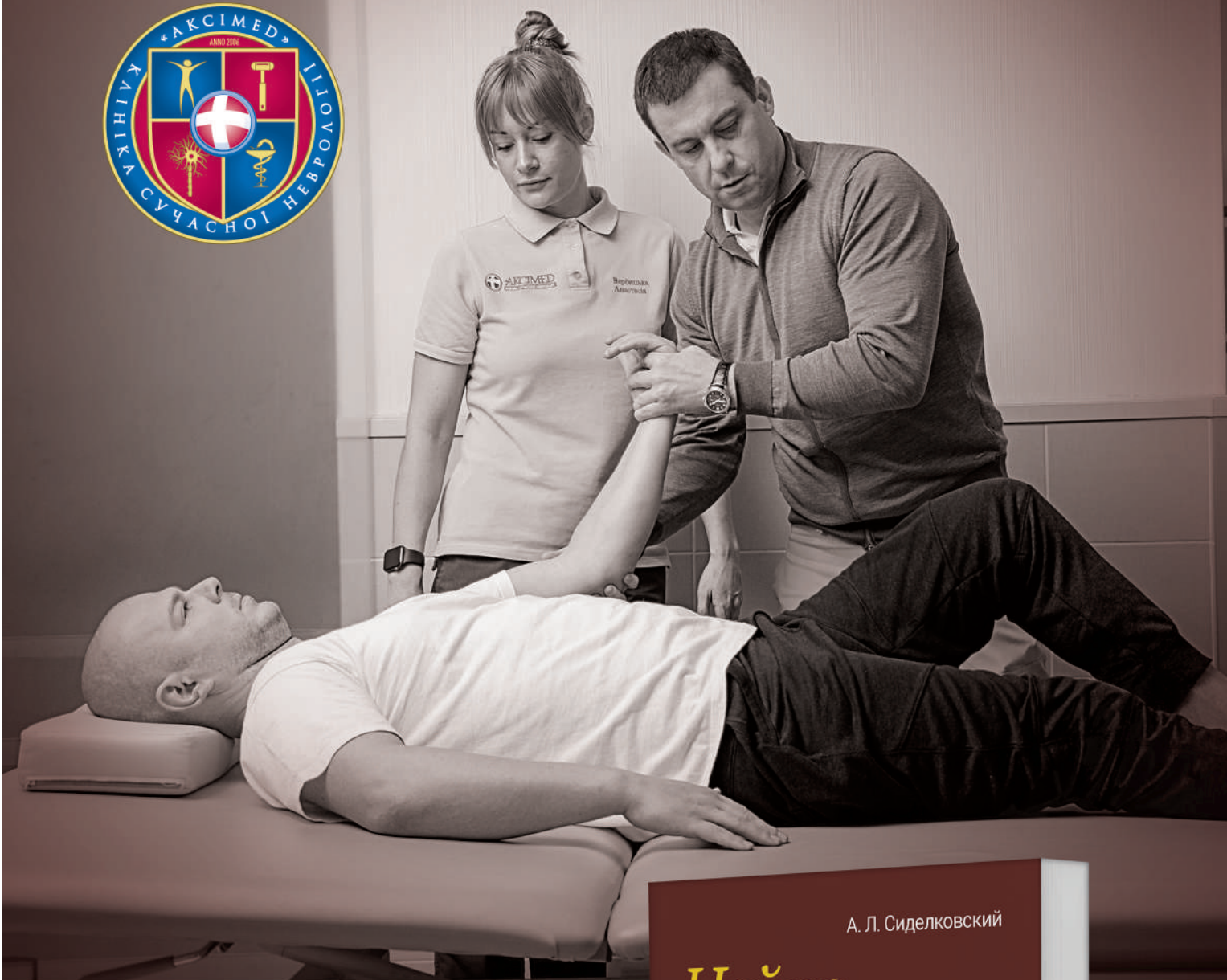
S.O. Mokia-Serbina, T.V. Litvinova, V.A. Shelevytska, N.I. Zabolotnia
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Viral pneumonia in preschool children: current aspects of clinical and paraclinical diagnosis and treatment

Abstract. Background. The article deals with the relevant problems of infectology pediatrics — viral pneumonias. Viral infections can be the cause of numerous disorders of the body, but respiratory complications are the most common, especially in preschool children. The purpose is to present the clinical and paraclinical features and treatment of pneumonia caused by common viral pathogens in preschool children based on a generalization of the available literature. **Materials and methods.** Modern domestic and foreign literary sources on clinical and paraclinical diagnosis and treatment of pneumonia caused by common viral pathogens were reviewed and analyzed. Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar databases were studied to search for literature sources. When determining the recommendations, a new, 11th revision of the International Classification of Diseases and the results of prospective and retrospective studies conducted in recent years were taken into account. **Results.** Modern epidemiological and etiological data on viral pneumonias in children are presented, their terminology base is updated, which contributes to the consolidation of this diagnosis in pediatric practice. In the context of the problem, based on the

analysis of the results of a multicenter retrospective examination, differences in clinical manifestations, laboratory parameters, and imaging results in pneumonia caused by common viral pathogens are presented. Clinical predictors for the presence of mycoplasma co-infections and secondary bacterial infection are highlighted. Wider implementation of modern methods of etiological diagnosis is recommended because of the risk of a high rate of co-infections in children with viral pneumonia. The issue of pneumonia treatment in preschool children is considered. **Conclusions.** The results of the analysis justify the existence of a significant dependence between the types of the pathogen and the features of viral pneumonia course in preschool children, increase the effectiveness of differential diagnosis in various clinical phenotypes and the assessment of laboratory activity of the disease. These data, with a high degree of probability, can ensure the choice of the optimal initial therapy, predict the disease course, and solve the issue of the need for hospitalization.

Keywords: review; pneumonia; adenovirus, respiratory syncytial, influenza, parainfluenza diagnosis; children



А. Л. Сиделковский

Нейро реабілітація



Основи теорії
і практики

*Вже
у продажі!*

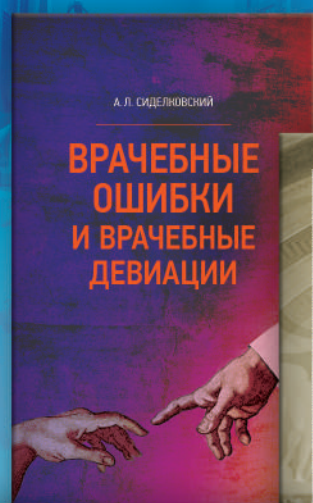
AKSIMED.UA • 044 390 00 55



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Лицензия МОЗ України, серія АГ, № 5990564 від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ