

9 771992 591005

ISSN 1992-5913

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

1(97)/2019

Подписной индекс 09850



Безперервна
медична освіта
(CME)

Група компаній
ME
МедЕксперт

Забезпечення
2-х credit units

Навчальні семінари
для лікарів різних
спеціальностей

15-16 Листопада 2019

Україна, Київ • Chamber Plaza • вул. Велика Житомирська, 33

NOVEMBER 15-16, 2019

Ukraine, Kyiv • Chamber Plaza • 33, Velyka Zhytomyrska Str.

2nd International Congress
RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS

ANTIBIOTIC



RESISTANCE

II Міжнародний Конгрес
РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ

ОРГАНІЗАТОРИ
ORGANIZERS



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ



ГО «УАДВА»

Українська асоціація за доцільне
використання антибіотиків



СХВАЛЕНО
APPROVED BY

ESCMID
EUROPEAN SOCIETY
OF CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

ОРГАНІЗАТОРИ CME
CME ORGANIZERS

siyemі

Група компаній
ME
МедЕксперт

antibiotic-congress.com

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**



Реклама медичних виробів Хьюмер 050 Гіпертонічний, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 150 для дітей. Декларації відповідності №Н050/01/UA* №Н150/01/UA.
Виробник - Лабораторія УРГО, Франція. Є протипоказання.

«Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» - переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 роках.

Читайте нас на сайте: <http://med-expert.com.ua>

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
BAKHTIYAROVA D.O.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

Chief Editor

Berezhniy V.V., *Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

Editor-in-Chief

Chernyshova L.I., *Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*
Valiulis A., *Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS-SP), Vilnius, Lithuania*

Chief Scientific Adviser

Antipkin Yu.G., *Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv*

Deputy Editor-in-Chief

Mamenko M.E., *Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine;*

Scientific Editor

Marushko R.V., *Doctor of Medical Sciences, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv*

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)
Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)
Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)
Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)
Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)
Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)
Veres Gabor (Budapest, Hungarian)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)
Geppe N.A. (Moscow, Russia)
Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus von Voss (Munich, Germany)
Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)
Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)
Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)
Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)
Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)
Kozlov R.S. (Smolensk, Russia)

Kozhyavkin V.I. (Kyiv, Ukraine)
Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)
Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)
Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)
Labbe A. (Clermont-Ferrand, France)
Livi P. (Florence, Italy)
Linne T. (Stockholm, Sweden)
Maidannik V.G. (Kyiv, Ukraine)
Mazur A. (Warsaw, Poland)
Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)
Mizernitskiy Yu.L. (Moscow, Russia)
Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)
Nakonechna A. (Liverpool, Gray Britain)
Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Osidak L.V. (St. Petersburg, Russia)
Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)
Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)
Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)
Puzievicz-Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)
Rosenthal M. (London, Grate Britain)
Simanis R. (Riga, Latvia)
Slabkoi G.A. (Uzhhorod, Ukraine)
Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)
Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)
Usonis V. (Vilnius, Lithuania)
Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)
Husain S. (London, Grate Britain)
Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)
Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)
Soder O. (Stockholm, Sweden)
Shyshko G.O. (Minsk, Belarus)
Shun'ko E.E. (Kyiv, Ukraine)
Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

PUBLISHERS GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration MM KB 15780-4252 IIP from 27.10.2009 y., the Published since December 2003 y.

Published with the scientific support of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Science of Ukraine»
Publishing frequency – 8 Times/Year

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Decree of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine No. 1222 from 07.10.2016
Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.2 from 13.02.2019

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol No.1 from 21.02.2019
Passed for printing 25.02.2019

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,
«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA»
p/b 80, Kiev, Ukraine, 04211
Tel./fax: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.26.02/01 from 26.02.2019
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

All articles are reviewed. Total or partial reproduction by any means of the materials published in this edition is allowed only by written permission of the publisher. Advertiser takes responsibility for the content of advertisements.

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2019
© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2019
© Bakhtiyarova D.O., 2019

Journal «SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» is reviewed by the Institute of Information Recording Problems of the National Academy of Science of Ukraine

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, PИИЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index, Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI.

Attention! Subscribe to journal «SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850

Kiev 2019

Читайте нас на сайте: <http://med-expert.com.ua>

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА
УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ
БАХТИЯРОВА Д.О.

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

Шеф-редактор

Бережной В.В., доктор мед. наук, профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Главный редактор

Чернышова Л.И., доктор мед. наук, профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Валиулис А., профессор, Генеральный директор клиники астмы, аллергии и хронических заболеваний легких, Генеральный директор EduCom (последипломное образование), Член Исполнительного комитета и казначей Европейской академии педиатрии (EAP/UEMS-SP), г. Вильнюс, Литва

Главный научный консультант

Антипкин Ю.Г., академик НАМН Украины, директор ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Заместитель главного редактора

Маменко М.Е., доктор мед. наук, профессор НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Научный редактор

Марушко Р.В., доктор мед. наук, ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Директор проекта Д.О. Бахтиярова

Выпускающий редактор И.А. Шейко

Верстка и дизайн В.С. Щербатых

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абагуров А.Е. (Днепр, Украина)
Аряев Н.Л. (Одесса, Украина)
Банадыга Н.В. (Тернополь, Украина)
Бекетова Г.В. (Киев, Украина)
Богмат Л.Ф. (Харьков, Украина)
Вайлделиене Л. (Каунас, Литва)
Вереш Габор (Будапешт, Венгрия)
Волоха А.П. (Киев, Украина)
Гепше Н.А. (Москва, Россия)
Горovenko Н.Г. (Киев, Украина)
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Германия)
Дудник В.М. (Винница, Украина)
Емец И.Н. (Киев, Украина)
Зайченко А.В. (Киев, Украина)
Зволинска Д. (Вроцлав, Польша)
Иванов Д.Д. (Киев, Украина)
Испаева Ж.Б. (Алмааты, Казахстан)
Квашнина Л.В. (Киев, Украина)
Козлов Р.С. (Смоленск, Россия)

Козьявкин В.И. (Киев, Украина)
Косаковский А.Л. (Киев, Украина)
Крамарев С.А. (Киев, Украина)
Куртяну А.М. (Кишинев, Молдова)
Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франция)
Ливи П. (Флоренция, Италия)
Линне Т. (Стокгольм, Швеция)
Майданник В.Г. (Киев, Украина)
Мазур А. (Варшава, Польша)
Марушко Ю.В. (Киев, Украина)
Мизерницкий Ю.Л. (Москва, Россия)
Моисеенко Р.А. (Киев, Украина)
Наконечная А. (Ливерпуль, Великобритания)
Няньковский С.Л. (Львов, Украина)
Овчаренко Л.С. (Запорожье, Украина)
Осидак Л.В. (С.-Петербург, Россия)
Охотникова Е.Н. (Киев, Украина)
Пагава К.И. (Тбилиси, Грузия)
Пилюсифф В. (София, Болгария)

Проданчук Н.Г. (Киев, Украина)
Пузинович-Змонарска А. (Вроцлав, Польша)
Розенталь М. (Лондон, Великобритания)
Симанис Р. (Рига, Латвия)
Слабкий Г.А. (Ужгород, Украина)
Смиян А.И. (Сумы, Украина)
Уманец Т.Р. (Киев, Украина)
Урбонас В. (Вильнюс, Литва)
Усонис В. (Вильнюс, Литва)
Хаджипанаис А. (Никосия, Кипр)
Хусаин Ш. (Лондон, Великобритания)
Чернышов В.П. (Киев, Украина)
Шадрин О.Г. (Киев, Украина)
Шедер О. (Стокгольм, Швеция)
Шишко Г.А. (Минск, Беларусь)
Шуныко Е.Е. (Киев, Украина)
Янковский Д.С. (Киев, Украина)

ИЗДАТЕЛЬ ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ МЕД ЭКСПЕРТ»

Свидетельство о государственной регистрации СМИ КВ № 15780-4252 ПР от 27.10.2009 г.

Издается при научной поддержке ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Издается с декабря 2003 г.

Периодичность выхода — 8 раз в год

Приказом МОН Украины № 1222 от 07.10.2016 журнал «Современная педиатрия» включен в перечень специализированных научных изданий Украины в области медицинских наук. В издании могут быть опубликованы основные результаты диссертационных работ

Утверждено ученым советом Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Протокол №2 от 13.02.2019 г.

Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол №1 от 21.02.2019 г.

Подписано к печати 25.02.2019 г.

Адрес для переписки:

ООО «Группа компаний Мед Эксперт»,

«Современная педиатрия»

а/я 80, г.Киев-211, Украина, 04211,

Тел./факс: +38 044 498-08-80

E-mail: pediatr@med-expert.com.ua

<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60×90/8. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 17. Уч.-изд. л. 13, 95.,

Общий тираж 8 000 экз.

Зак. № 26.02/01 от 26.02.2019

Отпечатано с готовых фотоформ

в типографии «Аврора-принт»,

г. Киев, ул. Причальная, 5, тел. (044) 550-52-44

Свидетельство субъекта издательского дела:

A00 № 777897 от 06.07.2009 г.

Все статьи рецензированы. Полная или частичная перепечатка и тиражирование каким-либо образом материалов, опубликованных в этом издании, допускается только по письменному разрешению редакции. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.

© Национальная медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 2019

© Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, 2019

© Бахтиярова Д.О., 2019

**Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия» Вы можете во всех отделениях связи Украины
Подписной индекс 09850**

Журнал «Современная педиатрия» реферировается Институтом проблем регистрации информации НАН Украины

Журнал «Современная педиатрия» включен в наукометрические, реферативные и поисковые базы данных:

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat,

РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index,

Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IlJIF, OAJI. Статьям журнала «Современная педиатрия» присваивается DOI

Киев 2019

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА
УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ

THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF UKRAINE
SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION
UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

1(97)/2019

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

Свербіж при вітряній віспі більше не проблема — допоможе гель Кучику® Вітряна віспа

6 **Itching caused by chickenpox is no longer a problem: Kuchikoo® Chickenpox relief gel will help**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Доброванов О., Кралинський К., Ковальчук В.
Ультразвуковий скринінг вроджених дефектів сечової системи та його перспективи у Словаччині (англ. яз.)

8 *Dobrovanov O. Kralinsky K., Kovalchuk V.*
Ultrasound screening of congenital urinary defects and its prospects in Slovakia (English)

Усачова О.В., Сіліна Є.А., Пахольчук Т.М., Конакова О.В., Дралова О.А., Пухір В.П., О.М. Фірюліна, Є.В. Зеленухіна
**Кір — керована інфекція!
Деякі епідеміологічні парадигми кору у Запорізькій області**

13 *Usachova O.V., Silina Ye.A., Pakholchuk T.N., Konakova O.V., Dralova O.A., Puhir V.P., Firyulina O.M., Zelenukhina E.V.*
**Measles — controlled infection!
Some epidemiological paradigm of measles in Zaporizhzhia region**

Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Січел Л.
Оптимізація лікування вірусіндукованих загострень бронхіальної астми у дітей із використанням лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V*

19 *Shadrin O.G., Hayduchuk G.A., Sichel L.*
Optimizing treatment of virus induced exacerbations of asthma in children using lysates of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V*

Хасанова С.С., Камілова А.Т.
Прогностическое значение фекального кальпротектина у недоношенных с гестационным сроком при рождении менее 32 недель

26 *Khasanova S.S., Kamilova A.T.*
The prognostic value of fecal calprotectin in preterm less than 32 weeks

Кирьянчук Н.В.
Моторные дисфункции желудка при сочетанных поражениях пищевода и органов гастроудоденальной зоны у детей

30 *Kiranchuk N.V.*
Gastric motility disorders in children with co-existing pathology of esophagus and organs of gastroduodenal area

Козакевич В.К., Козакевич О.Б., Зюзіна Л.С.
Оцінка ризику затримки мовленнєвого розвитку дітей, які народились з дуже і надзвичайно малою масою тіла

34 *Kozakevych V.K., Kozakevych O.B., Ziuzina L.S.*
Risk assessment of delayed speech development of children born with very low and extremely low body weight

*Починок Т.В., Стамболі Л.В.,
Сліпачук Л.В., Журавель О.В.*
**Порушення імунітету у дітей підліткового віку,
що страждають на часті гострі
респіраторні захворювання**

*Синоверська О.Б., Цимбаліста О.Л.,
Семкович Я.В., Фоменко Н.М., Вовк З.В.,
Березна Т.Г., Сем'янчук В.Б., Бобрикович О.С.*
**Ефективність об'єктивного структурованого
клінічного іспиту у післядипломній підготовці
лікарів-інтернів за спеціальністю «Педіатрія»**

ОБЗОРЫ

*Янковский Д.С., Дымент Г.С.,
Бережной В.В., Китам В.О., Химич Н.В.*
Виром человека

*Дудник В.М., Мантак Г.І., Андрікевич І.І.,
Звенигородська Г.Ю., Однорогова Г.Г.*
**Диференціальна діагностика
синдрому абдомінального болю у дітей**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Безруков Л.О., Ортеменка Є.П., Січка І.Б.
**Некласичний перебіг «класичної»
мутації гена муковісцидозного
трансмембранного регулятора
(клінічний випадок)**

ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Бережний В.В.
**Гострі респіраторні захворювання у дітей:
ранній стартовий підхід до терапії.
Доказова база даних (огляд)**

Квашніна Л.В., Ігнатова Т.Б., Майдан І.С.
**Своєчасна корекція порушень вегетативного
гомеостазу — профілактика розвитку
артеріальної гіпертензії у дітей**

*Мокия-Сербина С.А.,
Заболотня Н.І., Гордеева А.А.*
**Внегоспитальная пневмония у детей:
проблемы диагностики
на амбулаторном этапе**

*Крючко Т.О., Кушнерева Т.В.,
Харшман В.П., Кузьменко Н.В.*
**Обґрунтування симптоматичної терапії
респіраторно-вірусних інфекцій у дітей**

Марушко Ю.В., Асонов А.О., Гишак Т.В.
**Роль магнію в організмі людини та вплив
зменшеного вмісту магнію на якість життя
дітей із гастроєзофагеальною
рефлюксною хворобою**

Терлецький Р.В.
**Ефективність та безпечність застосування
спрея Стоматофіту А міні порівняно із
загальноприйнятими засобами
при стоматитах у дітей**

Свистільник В.О.
**Діагностика та сучасні підходи
до терапії прогресуючих м'язових дистрофій
у дітей (лекція)**

39 *Pochinok T.V., Stamboli L.V.,
Slipachuk L.V., Zhuravel O.V.*
**Impairment of immunity in children
of growing age suffering from recurrent
respiratory diseases**

46 *Synoverska O.B., Tsymbalista O.L.,
Semkovych Y.V., Fomenko N.M., Vovk Z.V.,
Berezna T.G., Semianchuk V.B., Bobrykovych O.S.*
**The efficiency of objective structured clinical
examination in the post-graduate preparation
of internship doctors specializing in pediatrics**

REVIEWS

49 *Yankovsky D.S., Dyment G.S.,
Berezhnoy V.V., Kitam V.O., Khimich N.V.*
Human Virome

75 *Dudnyk V., Mantak H., Andrikevych I.,
Zvenigorodska G., Odnorohova H.*
**Differential diagnosis
of abdominal pain in children**

CLINICAL CASE

82 *Bezrukov L.O., Ortemenka Ye.P., Sichkar I.B.*
**Nonclassical course of «classical» mutation
of the cystic fibrosis transmembrane
conductance regulator gene (clinical case)**

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

89 *Berezhnyi V.V.*
**Acute Respiratory Infections in Children:
an Early Start-up Approach to Therapy.
Evidence Database (review)**

102 *Kvashnina L.V., Ignatova T.B. Maydan I.S.*
**Timely correction of vegetative homeostasis
disorders is the prevention of hypertension
development among the children**

113 *Mokiya-Serbina S.A.,
Zabolotnya N.I., Gordeeva A.A.*
**Non-hospital pneumonia in children: problems
of diagnostics at the out-patient stage**

117 *Kryuchko T.O., Kushnerova T.V.,
Harshman V.P., Kuzmenko N.V.*
**Rationale for the symptomatic therapy
of respiratory viral infections in children**

124 *Marushko Iu.V., Asonov A.O., Hyschak T.V.*
**The role of magnesium in humans and the effect
of reduced magnesium on the quality of life
of children with gastro-esophageal reflux disease**

132 *Terletsky R.V.*
**The efficacy and safety of Stomatofit A mini spray
compared with conventional means
for stomatitis treatment in children**

138 *Svystilnyk V.*
**Diagnostics and contemporary approaches
of therapy for the progressive muscular
dystrophy in children**

Свербіж при вітряній віспі більше не проблема — допоможе гель Кучику® Вітряна віспа

Вітряна віспа — гостре інфекційне захворювання з повітряно-краплинним шляхом передачі, яке спричиняє вірус *Varicella zoster*, що належить до родини *Herpesviridae*. Вітряна віспа є одним із найпоширеніших інфекційних захворювань дитячого віку — щороку в світі реєструється 80–90 млн випадків захворювання. В Україні щороку на вітряну віспу хворіють близько 150 тис. дітей (С.О. Крамарьов, 2015). При цьому більшість випадків вітряної віспи реєструється у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку; дорослі та діти перших місяців життя хворіють набагато рідше.

Діагностика вітряної віспи зазвичай не становить труднощів для педіатрів. Як відомо, клінічно вітряна віспа проявляється типовим папуло-везикульозним висипом, гарячкою та нездужанням. Хворий стає контагіозним за 1–2 дні до появи висипу, а епідемічна небезпека для оточуючих зберігається доти, доки елементи висипу не стануть сухими або вкрийються кірками, як правило, це відбувається на 5–6 день від початку хвороби.

За винятком важкого перебігу вітряної віспи, коли в умовах стаціонару хворим призначається ацикловір, лікування залишається переважно симптоматичним: застосовують гігієнічні заходи, призначають жарознижувальні засоби, обробляють елементи висипу місцевими антисептиками з метою попередження приєднання вторинної бактеріальної інфекції. Проте всі ці заходи не впливають на один із ключових симптомів вітряної віспи, який найбільше непокоїть маленьких пацієнтів та

їхніх батьків, — сильний, часто нестерпний, шкірний свербіж. Саме через цей симптом, яким завжди супроводжується поява висипу при вітряній віспі, шкіру дитини надзвичайно важко вберегти від розчісувань. У результаті пошкодження шкіри значно підвищується ризик проникнення в організм патогенних збудників та розвитку ускладнень у вигляді інфекцій шкіри та м'яких тканин (піодермія, флегмона, абсцес, лімфаденіт тощо). Крім того, розчісування елементів висипу призводить до формування помітних косметичних дефектів шкіри — рубців, наявність яких у подальшому негативно позначається на психологічному стані дитини та знижує її самооцінку.

Що може порадижити сучасний педіатр батькам, які прагнуть полегшити стан своєї дитини, що страждає від шкірного свербіжу? Для догляду за ураженою вірусом вітряної швіспи шкірою можна застосувати гель **Кучику® Вітряна віспа**, що виробляється у Нідерландах. Місцеве нанесення гелю Кучику® Вітряна віспа вирішує одразу кілька клінічних завдань:

- зменшує свербіж;
- заспокоює та охолоджує подразнену шкіру;
- знижує інтенсивність місцевого запалення;
- запобігає вторинному інфікуванню шкіри;
- сприяє загоєнню елементів висипу на всіх його стадіях.

Секрет ефективності гелю Кучику® Вітряна віспа — у його комбінованому складі, що містить 98,8% інгредієнтів

натурального походження: екстракти з 12 лікарських рослин, цитраль та антисептики з ефірних олій. Екстракти ромашки лікарської, календули, нагідок та зерен вівса дозволяють значно зменшити свербіж та запалення шкіри. Виразний антисептичний ефект цих рослин посилюється екстрактами подорожника, моркви дикої та солодки, екстрактом алое, а також комплексом ефірних олій (з лаванди, пальмарози, квітів/листя чебрецю звичайного та ін.). Зокрема олія макадамії, що входить до складу Кучику® Вітряна віспа, здавна відома своїми унікальними лікувальними і зволожувальними властивостями та ідеально підходить для догляду за чутливою і подразненою дитячою шкірою. Олія насіння соняшника чинить регенеруючу дію на шкіру.

Гель Кучику® Вітряна віспа випускається у флаконах по 100 мл зі зручним дозатором, що достатньо на весь курс за різної інтенсивності висипань. Герметична конструкція флакона дозволяє зберег-

ти стерильність протягом усього періоду застосування засобу. Кучику® Вітряна віспа швидко всмоктується, не забруднюючи одяг. Засіб можна наносити на тіло та обличчя 2–3 рази на день або так часто, як це необхідно для полегшення свербіжу. Слід зазначити, що гель Кучику® Вітряна віспа не містить небезпечних речовин-консервантів, внаслідок чого його можна застосовувати у дітей із 6-місячного віку.

Висока якість гелю Кучику® Вітряна віспа відповідає вимогам Європейської Директиви про медичні вироби (93/42/ЕЕС) та системи якості ISO 13485. У Нідерландах протисвербіжний та заспокійливий гель для догляду за шкірою при вітряній віспі вже став «бестселером». І є всі підстави сподіватися, що українські лікарі та їхні пацієнти високо оцінять цей комбінований засіб, який дозволяє значно полегшити симптоми вітряної віспи у дітей і дорослих.

DMCU.KUC.19.03.01

SCHONEN

Кучику®
Kuchikoo®

**ПРОТИСВЕРБІЖНИЙ ТА
ЗАСПОКІЙЛИВИЙ ГЕЛЬ**

1-Й ЗАСІБ
для догляду за шкірою
ПРИ ВІТРЯНІЙ ВІСПІ*

- 1** Зменшує свербіж
- 2** Містить антисептичні компоненти
- 3** Містить інгредієнти натурального походження

*Під словом "1-й (перший)" ми розуміємо перший засіб медичного призначення для догляду за шкірою при вітряній віспі в лінійці Кучику.
Реклама медичного виробу Кучику® Вітряна Віспа Протисвербіжний та заспокійливий гель, декларація відповідності NPD0C 07 UKR від 26.06.2017.
Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

Кучику®
**ВІТРЯНА
ВІСПА**

Кучику®

**ПРОТИСВЕРБІЖНИЙ
ТА ЗАСПОКІЙЛИВИЙ ГЕЛЬ**

ОХОЛОДЖУЄ
ТА ЗАСПОКОЄ
ШКІРУ

МІСТИТЬ
РОСЛИННІ
ЕКСТРАКТИ

ЗМЕНШУЄ
СВЕРБІЖ

100 ml (ml)

6+
місяців

UDK 616.6-053.1-053.31:614.1:313.1

O. Dobrovanov^{1,2}, K. Kralinsky^{3,1,4}, V. Kovalchuk⁵

Ultrasound screening of congenital urinary defects and its prospects in Slovakia

¹3rd Children's Clinic of Slovak Medical University, General Hospital with Polyclinic, Lucenec, Slovakia

²St. Elizabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovakia

³2nd Children's Clinic of Slovak Medical University, Children Faculty Hospital with Polyclinic, Banska Bystrica, Slovakia

⁴Faculty of Health Care of Slovak Medical University in Bratislava, based in Banska Bystrica, Slovakia

⁵National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):8-12; doi 10.15574/SP.2019.97.8

The main purpose of the neonatal sonographic screening of the urinary system is to find defects that need to be resolved in the neonatal period or early infancy.

Objective: to establish the incidence and structure of congenital malformations in Slovakia and retrospectively determine the proportion of prenatal diagnostics in the revealing congenital malformations of the urinary system in the Slovak Republic during the last decade.

Materials and methods. In total 38,496 newborns were enrolled in the research, representing 66.5% of the total population of 57,969 newly-born children in 2017. In cooperation with the National Center for Health Information, we have found other statistical data.

Results. Grade 1 of the pelvicalyceal system dilatation according to Hofmann's classification occurred in 7%, grade 2 in 0.53%, grade 3 in 0.21%, and grade 4 in 0.1% of cases. One-sided agenesis occurred in about 0.1% of patients. Renal cysts of various etiologies revealed in about 0.05% of children. During the selected years, the proportion of the prenatal diagnosis of congenital developmental defects of the urinary system increased from 13.3% in 1995 to 29.1% in recent years (an average of 24.4%).

Conclusions. The incidence rate of congenital urinary malformations requiring nephrological and urological care and often intervention of urologist as early as in the neonatal period composes 31 out of 10,000 children. The prenatal diagnosis currently used in Slovakia finds only one quarter of congenital developmental defects of the urinary system. The high incidence rate, low-level coverage of prenatal diagnostic screening, history and physical examination, absence of a urinary infection in some forms and poor prognosis of the urinary pathology are clear arguments for the implementation of screening in all neonatal departments of the Slovak Republic.

Key words: incidence, newborn, kidneys, obstructive uropathy, screening, Slovakia, sonography.

Ультразвуковий скринінг вроджених дефектів сечової системи та його перспективи у Словаччині

O. Доброванов^{1,2}, К. Кралинський^{1,3,4}, В. Ковальчук⁵

¹Третя дитяча клініка Словацького медичного університету, м. Лученець, Словаччина

²Університет здоров'я і соціальних наук Святої Єлизавети, м. Братислава, Словаччина

³Друга дитяча клініка Словацького медичного університету, м. Банська Бистриця, Словаччина

⁴Факультет охорони здоров'я Словацького медичного університету в Братиславі, м. Банська Бистриця, Словаччина

⁵Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Основною метою неонатального ультразвукового скринінгу сечової системи є виявлення патології, яку необхідно усунути в неонатальному або ранньому дитячому віці.

Мета: встановити частоту та структуру вроджених вад розвитку сечової системи в Словаччині, а також ретроспективно визначити частку пренатальної діагностики.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 38 496 новонароджених, що становить 66,5% від загальної чисельності новонароджених (57 969 дітей) у 2017 році. У співпраці з національним центром медичної інформації були отримані й інші статистичні дані.

Результати. Дилатація чашково-мискової системи 1-го ступеня за класифікацією Гофманна становить 7%, 2 ступеня — 0,53%, 3 ступеня — 0,21% і 4 ступеня — 0,1%. Одностороння агенезія зустрічається приблизно у 0,1%. Ниркові кісти різної етіології зустрічаються приблизно у 0,05% дітей. За досліджувані роки частка пренатальної діагностики вроджених вад розвитку сечової системи збільшилася з 13,3% у 1995 році до 29,1% (у середньому 24,4%).

Висновки. Частота вроджених вад розвитку сечової системи, що вимагають нефрологічної та урологічної допомоги вже в неонатальному віці, становить 31:10 000. Наразі за допомогою пренатальної діагностики у Словаччині діагностується тільки чверть цих вад. Високий рівень захворюваності, низька частота виявлення на підставі пренатальної діагностики, анамнезу та фізикального огляду, відсутність у багатьох випадках інфекції сечової системи і поганий прогноз патології доводять необхідність скринінгу у всіх відділеннях новонароджених Словацької Республіки.

Ключові слова: захворюваність, нирки, новонароджений, обструктивна уропатія, скринінг, Словаччина, сонографія.

Ультразвуковой скрининг врожденных дефектов мочевой системы и его перспективы в Словакии

A. Dobrovanov^{1,2}, K. Kralinsky^{1,3,4}, V. Kovalchuk⁵

¹Третья детская клиника Словацкого медицинского университета, г. Лученец, Словакия

²Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, г. Братислава, Словакия

³Вторая детская клиника Словацкого медицинского университета, г. Банская Быстрица, Словакия

⁴Факультет здравоохранения Словацкого медицинского университета в Братиславе, г. Банская Быстрица, Словакия

⁵Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Основной целью неонатального ультразвукового скрининга мочевой системы является обнаружение патологии, которую необходимо устранить в неонатальном или раннем младенческом возрасте.

Цель: установить частоту и структуру врожденных пороков развития мочевой системы в Словакии и также ретроспективно определить вклад пренатальной диагностики.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 38 496 новорожденных, что составляет 66,5% от общей численности новорожденных (57 969 детей) в 2017 году. В сотрудничестве с Национальным центром медицинской информации были получены и другие статистические данные.

Результаты. Дилатация чашечно-лоханочной системы 1-й степени согласно классификации Гофманна составляет 7%, 2 степени — 0,53%, 3 степени — 0,21% и 4 степени — 0,1%. Односторонняя агенезия встречается примерно у 0,1%. Почечные кисты различной этиологии встречаются примерно у 0,05% детей. За исследуемые годы доля пренатальной диагностики врожденных пороков развития мочевой системы увеличилась с 13,3% в 1995 году до 29,1% (в среднем 24,4%).

Выводы. Частота врожденных пороков развития мочевой системы, требующих нефрологической и урологической помощи уже в неонатальном возрасте, составляет 31:10 000. В настоящее время при помощи пренатальной диагностики в Словакии диагностируется только четверть этих пороков.

Высокий уровень заболеваемости, низкая выявляемость на основании пренатальной диагностики, анамнеза и физикального осмотра, отсутствие во многих случаях инфекции мочевой системы и плохой прогноз патологии доказывают необходимость скрининга во всех отделениях новорожденных Словацкой Республики.

Ключевые слова: заболеваемость, новорожденный, обструктивная уропатия, почки, скрининг, Словакия, сонография.

Introduction

The nationwide sonographic screening of congenital developmental anomalies of the kidneys in newborns is very important and carried out for a long time in the Slovak Republic. The beginnings of screening for congenital developmental anomalies of the kidneys date back to 1986 [8]. Although the screening is nationwide, there are some problems at various stages of its implementation, and the administrative problem is the long-term lack of legislation. Changes in diagnostic and therapeutic options and prenatal diagnostics give rise to new issues related to the screening strategy.

The first screening algorithms of congenital malformations of the kidneys were proposed in 1996 and in 2013; their author, Ol'ga Cervenova, M.D., associate professor, Ph.D in Medicine, was awarded the Crystal Wing for the promotion of the nationwide neonatal screening program [7,8]. The algorithms have been modified and adapted to the current situation with the growing amount of data from practice and statistics [2,4,5].

The main purpose of the neonatal sonographic screening of the urinary system is to find defects that need to be addressed in the neonatal period or early infancy (renal position anomalies, agenesis, dysplasia, obstructive uropathy dilation of the pelvicalyceal system according to Hofmann's classification (DHS), and cystic changes).

The current situation in the diagnosis of congenital malformations in Slovakia has not been analyzed for a relatively long time — 12 years [3,6]; therefore, we carried out a new analysis (mapping) throughout the territory of Slovakia to underline the importance of the screening of congenital kidney malformations, find problems related to the screening and data updating.

The proportion of prenatal diagnostics in the revealing congenital anomalies of the urinary system in the Slovak Republic has not yet been analyzed in more detail [1]. We used data from the National Health Information Center to find statistics on the proportion of prenatal diagnostics,

which were retrieved and provided from the National Register of Congenital Defects.

Materials and methods

Using a questionnaire survey, we collected statistical data from the neonatal centers; than the data were statistically processed; based on the collected data, we compared the incidence and structure of congenital urinary developmental defects with the statistical data from previous years.

The statistical analysis and processing of the collected data was carried out using SPSS for Windows version 21.0 [9].

The collected data was analyzed at the level of statistical description using the following statistical values: quantitative estimate (N), arithmetic mean (AM), standard deviation (SD), standard error of estimate (SE), median (Mdn), modus, sample variance, coefficients of skewness and kurtosis, maximum values.

The descriptive statistical indicators for the subject variables are summarized in Tables 1–3.

In total 38,496 newborns were involved in the research, accounting for 66.5% of the total population of 57,969 newly-born children in 2017 (Fig. 1). Assuming the most strictly established criteria (99% confidence level and 1% confidence interval), the minimum size of the study group

Table 1

Descriptive statistical indicators for continuous variables (2017)

Statistical Indicators	Number of newborns	Normal ultrasound
Number of centers	32	22
Mean	1203.00	1029.50
Standard error	134.897	124.344
Median	1097.00	971.50
Modus	296	269
Standard deviation	763.092	583.225
Skewness	1.535	1.026
Kurtosis	3.345	2.117
Range	3504	2458
Minimum	296	269
Maximum	3800	2727
Sum	38496	22649

Descriptive statistical indicators for continuous variables (2017)

Statistical Indicators	DDS Grade I	DDS Grade II	DDS Grade III	DDS Grade IV
Number of centers	24	24	24	27
Mean	76.63	5.79	2.38	1.15
Standard error	20.053	1.144	0.446	0.281
Median	38.00	3.00	2.00	1.00
Modus	25	2	1	0
Standard deviation	98.238	5.603	2.183	1.460
Skewness	2.764	1.078	1.141	1.326
Kurtosis	9.202	0.114	0.841	0.866
Range	453	19	8	5
Minimum	1	0	0	0
Maximum	454	19	8	5

Table 2

Descriptive statistical indicators for continuous variables (2017)

Statistical Indicators	Agenesis	Suprarenal hemorrhage	Other (Cysts and other)
Number of centers	27	25	18
Mean	1.33	2.76	4.67
Standard error	0.256	0.466	1.221
Median	1.00	2.00	2.50
Modus	1	0	1
Standard deviation	1.330	2.332	5.179
Skewness	1.871	0.722	1.564
Kurtosis	5.114	0.327	2.138
Range	6	9	19
Minimum	0	0	0
Maximum	6	9	19

Table 3

should be 57,969 persons, the results of which can be generalized to a total population of 12,930 individuals. Since our study group included 38,496 individuals, we can generalize (extrapolate) the results for the entire population.

Furthermore, in cooperation with the National Center for Health Information (NCHI), we have obtained statistical data on the proportion of pre-natal diagnostics in revealing the congenital developmental defects of the urinary system for the

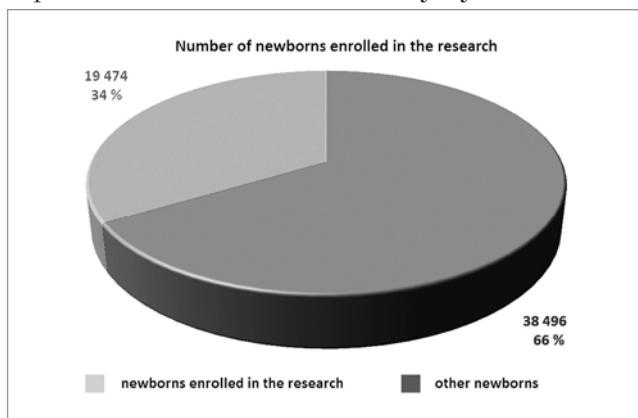


Fig. 1. Number of newborns enrolled in the research

years 1995, 2000, 2005, 2008 and 2013–2016. Data for the selected years was retrieved and provided from the National Register of Congenital Defects [10]. The statistics for 2017 and 2018 are not yet available, as data processing begins after the end of the calendar year and according to the World Health Organization (WHO), for children who were born in the current year, the diagnosis of the congenital developmental defects and reporting of the congenital defects is postponed upon reaching the child 12 months.

Results

In our study, we found that the number of neonatal departments decreased from 65 (in 1996) to 54 and we received statistical data from 33 (61.11%) neonatal departments.

According to our findings, ultrasound renal screening was performed in 100% neonatal departments that participated in our study.

The equipment of all study sites is suitable; the departments are provided with the modern ultrasound apparatuses.

However, 15 (27%) of neonatal centers did not record accurate statistics; some centers reported only grade 3 and 4 of the pelvicalyceal system dilation according to Hofmann's classification.

In 18 (33%) neonatal centers, the screening was performed by a radiologist or pediatrician because they had insufficient number of physicians or trained staff, and one department reported about the insurance company work requirement.

Some doctors emphasized that screening was not a mandatory examination and, therefore, it was done out of tradition, however they were trying to do it honestly.

Grade 1 of the pelvicalyceal system dilation was found in 4,057 (7%) newborns, grade 2 in 307 (0.53%), grade 3 in 121 (0.21%), and grade

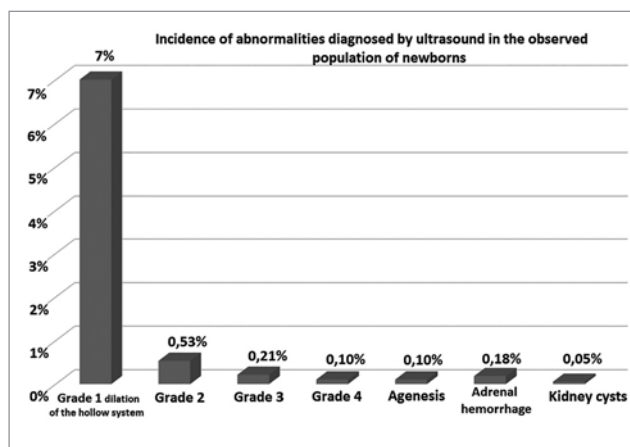


Fig. 2. Incidence of abnormalities diagnosed by ultrasound in the observed population of newborns

Table 4

Descriptive statistical indicators for continuous variables

Incidence of abnormalities	2017	2006
Grade I DHS	7%	6%
Grade II DHS	0.53%	1%
Grade III DHS	0.21%	0.30%
Grade IV DHS	0.10%	0.10%
Agenesis	0.10%	0.14%
Suprarenal hemorrhage	0.18%	
Other (such as cysts)	0.05%	0.05%

Table 5

Percentage proportion of prenatally diagnosed congenital urinary malformations

Year	Proportion (%) of prenatally diagnosed congenital defects of the urinary system (ICD Diagnosis: Q60-Q64)	mean, %
2013	23.0	24.4
2014	21.3	
2015	24.3	
2016	29.1	

Source: National Register of Congenital Defects, NCHI.

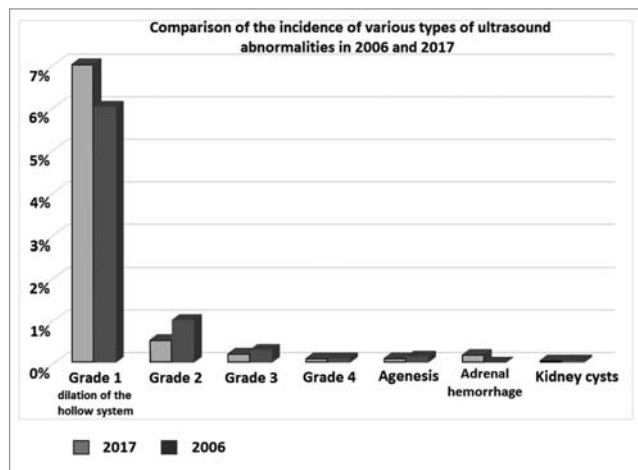
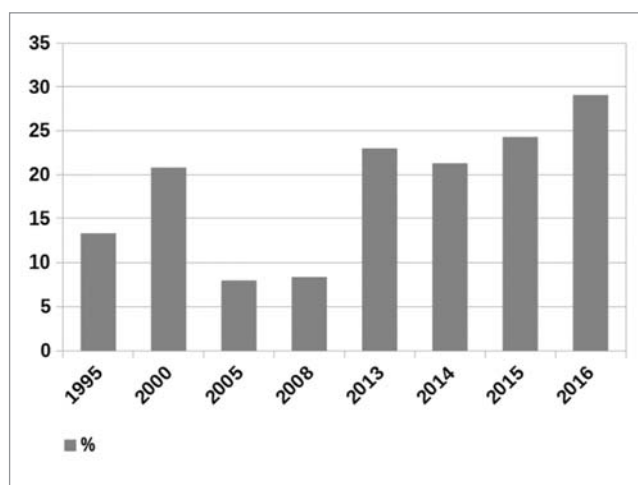


Fig. 3. Comparison of the incidence of various types of abnormalities revealed ultrasonically in 2006 and 2017



Source: National Register of Congenital Defects, NCHI.

Fig. 4. Proportion (%) of prenatal diagnosis of congenital urinary malformations in the period of 1995–2016

4 in 58 (0.1%) children. Unilateral agenesis occurred in about 0.1% (58 children). Kidney cysts of various etiologies occurred in 29 (0.05%) children (Figure 2, Table 4).

According to our findings, the structure of pelvicalyceal system dilations is not significantly different in 2017 versus the period of 1996–2006 (Fig. 3) [3,10].

The head physicians from 19 (almost 58%) neonatal departments reported that they have identical statistical data each year.

The study of prenatal diagnosis was completed and its results are shown in graphs and tables for better presentation. All congenital malformations of the urinary system, including combined defects, comprised in the statistics. The percentage of the prenatal diagnosis of the congenital urinary malformations is shown in Fig. 4.

The percentage of prenatally diagnosed congenital malformations of the urinary system in the period of 2013–2016 is provided in Table 5.

As we can see, the percentage of prenatally diagnosed congenital defects of the urinary system in recent years is only 24.4.

Since 1995, there has been an almost doubling of the prenatal diagnosis of congenital defects of the urinary system, which is a significant development.

According to the NCHI staff, we found out that the problem of registering congenital malformation is that with combined congenital defects, there is not 100% certainty, which congenital defects are prenatally diagnosed. This depends on the severity and the ability to visualize multiple congenital defects. Prenatal diagnosis of several congenital malformations indicates a higher level of prenatal diagnosis of combined congenital malformations, but it is not clear to what degree the congenital defects of the urinary system are visualized.

In any case, the number of prenatally diagnosed congenital malformations of the urinary system is increasing with respect only to the defects of the urinary system. The reporting modification to clarify these data in the near future is not yet possible since the reporting system is imperfect and the statistical data processing for 2018 is not yet complete.

Moreover, until 2012, the statistics on congenital urinary defects also included those determined in fetuses after maternal induced abortions, distorting the statistical data. Since 2012, statistics on abortions are recorded not in congenital defects, but in the abortion statistics reports.

Discussion and conclusion

The neonatal ultrasound screening of congenital malformations of the kidneys is the first stage in the diagnosis of severe kidney disease, the treatment of which then requires multidisciplinary collaboration, especially first-contact doctors, nephrologists and urologists.

According to our statistical data, in the Slovak Republic, the congenital urinary defects are diagnosed only in **one fourth** of children in the prenatal period. The level of prenatal screening in the different regions of Slovakia varies, as well as among the doctors themselves. Currently, the real and greatest advantage of a prenatal obstructive uropathy diagnosis is the possibility for early postnatal follow-up and appropriate treatment. The improvement of prenatal diagnosis in recent years has been an important step.

Due to the post-natal screening, we currently determine these anomalies before the clinical manifestations. According to our findings, the structure of the pelvicalyceal system dilations does not differ significantly compared to the data of 1996–2006. Severe congenital malformations of the urinary tract, requiring nephrological and uro-

logical care, and often intervention of urologist in infancy (particularly, the severe dilations of grade 3 and 4 according to Hoffmann's classification), affect about **31 out of 10,000** children.

The high incidence rate, low-level coverage of prenatal diagnostic screening, history and physical examination, absence of a urinary infection in some forms and poor prognosis of the urinary pathology are **clear arguments for the implementation of screening in all neonatal departments of the Slovak Republic** and congenital kidney malformations are still a pressing problem.

There are persisting problems with the training of personnel; there is a lack of doctors in the pediatric and neonatal care sector who would be capable of regularly carrying out this screening. Also, to avoid any misunderstandings, the ultrasound screening of congenital kidney developmental defects should be included in the group of recommended or mandatory screening examinations in the form of the expert guidance by the Ministry of Health or the guideline by the corresponding society of specialists to close the gap with the missing legislation.

The author does not declare any conflicts of interest.

References

1. Cisarik F. (2017). Sucasny prenatalny skringing a moznosti prenatalnej diagnostiky, In Vitro, Reprodukcia medicina. 2: 28–31.
2. Cervenova O, Cernianska A et al. (2003). Diagnosticke postupy pri obstrukcnych uropatiach v detskom veku. Lek Obzor. 52; 11: 324–327.
3. Cervenova O, Cernianska A, Miklovicova D et al. (2008). Ultrasonograficky skringing v roku 2006 v SR. In: 29. pracovni dny detske nefrologie. Abstract Book. Dolni Morava: 2.
4. Cervenova O, Cernianska A. (2008). Obstrukcne uropatie a ich diagnostika v novorodeneckom veku. Pediatr Prax. 9;4: 225–226.
5. Cervenova O, Cernianska A. (2008). Standardne postupy pri obstrukcnych uropatiach. Detsky lekar. 4: 95–96.
6. Cervenova O, Cernianska A. (2018). Algoritmy vysetreni pri vrodenych vyvojovych chybach obliciek. In: XXVIII. Getlikov den — novinky pediatrii. Abstrakty. Pediatria (Bratisl.). 1; 13: 26–27.
7. Cervenova O, Payer J, Zatlukalova A et al. (1996). Algoritmy vysetreni obstrukcnych uropatii v novorodeneckom veku. Slov Radiol. 3: 129–131.
8. Dobrovanov O, Kralinsky K, Babel'a R, Mamrilla R. (2018). Dolezitosť skringingu obstrukcnych uropatii u novorodencov. Pediatria (Bratisl.). 13;1:17–20.
9. Field A. (2013). Discovering statistics using IBM SPSS statistics (4th edition). London: Sage: 915.
10. National Register of Congenital Defects (NCZI).

Сведения об авторах:

Доброvanов Александр Евгеньевич — врач-педиатр, неонатолог, зав. третьей детской клиники Словацкого медицинского университета в г. Лученец, докторант Высшей школы здравоохранения и социальных дисциплин святой Елизаветы в Братиславе, MBA — Master of Business Administration. Адрес: Словакия, г. Лученец, III Детская клиника, ул. Площадь республики, 2373/15; тел.: +421(047)4311263;

Карол Кралинский — врач-педиатр, неонатолог, детский анестезиолог, д.мед.н. (philosophiae doctor), профессор педиатрии, ведущий педиатр Банскобыстрицкого края, ведущий педиатр второй детской клиники факультативной больницы с поликлиникой в Банской Быстрице (Словакия), профессор на факультете здравоохранения Словацкого медицинского университета в Братиславе с филиалом в г. Банская Быстрица. Адрес: Словакия, г. Банская Быстрица, II Детская клиника, ул. Площадь Ludvika Svobody, 6818/4; тел.: +421(048)4726580.

Ковальчук Валентин Петрович — д.мед.н., проф., зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 26.10.2018 г.; принята в печать 29.01.2019 г.

ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua** / или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж.
Подписной индекс журнала «СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ» — **09850**

УДК 1 616.915-036.22 (477)

**О.В. Усачова¹, Є.А. Сіліна¹, Т.М. Пахольчук¹, О.В. Конакова¹,
О.А. Дралова¹, В.П. Пухір¹, О.М. Фірюліна², Є.В. Зеленухіна³**

Кір — керована інфекція! Деякі епідеміологічні парадигми кору у Запорізькій області

¹Запорізький державний медичний університет, Україна²КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької ОДА», Україна³ДУ «Запорізький ОЛЦ ДСЕСУ», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):13-18; doi 10.15574/SP.2019.97.13

Мета: провести порівняльний аналіз охоплення вакцинацією проти кору, стану популяційного специфічного імунітету та захворюваності на кір у Запорізькій області у 2009–2018 роках.

Матеріали і методи. Використані методології ретроспективного та оперативного епіданалізів зі статистичною обробкою цифрових даних основних звітних форм із вакцинації за період 2009–2018 рр.; проведена оцінка стану колективного імунітету дітей до вірусу кору за 2008–2017 рр. Проаналізовані 1494 проб сироваток крові дітей віком до 18 років та вагітних — мешканців Запорізької області та 1157 — мешканців м. Запоріжжя. Проаналізовано стан популяційного імунітету населення до вірусу кору за 10 років. Додатково оцінювали рівень IgG у сироватці крові методом ІФА з 2011 р. Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням методів варіаційної статистики.

Результати. У 2017 р. відмічено потужний підйом захворюваності на кір. Випадки захворювання на кір у 2017 р. реєструвалися однаково серед дітей (102 випадки) та дорослих (100 випадків). 88% дітей старше року, що хворіли на кір, були не вакциновані (показник захворюваності — 35,4 на 100 тисяч). У Запорізькій області у 2010, 2013, 2016 та 2017 рр. охоплення першою дозою вакцини КПК становило менше 50%, а у 2011, 2014, 2015 та 2018 рр. — 70–80%; охоплення другою дозою за останні десять років становило понад 50%, а в 2010 р. та 2016 р. — нижче за 20%. У м. Запоріжжя переважна більшість вагітних впродовж останнього десятиріччя була захищена від кору; діти 1–2-го років життя, які повинні були отримати першу дозу вакцини, найгірше були захищені від кору у 2008–2012 рр. та у 2016 р. (менше 50% мали антитіла до вірусу кору). Схожа тенденція відмічена і у групі дітей віком 7 та 15 років. Серед мешканців Запорізької області у всіх вікових групах захищеність протикоревими антитілами була нижчою, ніж мешканців м. Запоріжжя (серед вагітних у 2008, 2014, 2015, 2016 та 2017 рр. менше ніж 60% мали достатній рівень антитіл).

Висновки. У 2017–2018 рр. в області мав місце підйом захворюваності на кір, обумовлений збільшенням неімунного прошарку, що пов'язано з незадовільним охопленням щепленням проти кору у 2009–2016 роках. Напруження епідемічного процесу підтримується великою кількістю невакцинованих дітей (88% серед перехворілих дітей старше року).

Ключові слова: кір, охоплення вакцинацією, захворюваність, популяційний імунітет проти кору, діти.

Measles — controlled infection! Some epidemiological paradigm of measles in Zaporizhzhia region

O.V. Usachova¹, Ye.A. Silina¹, T.N. Pakholchuk¹, O.V. Konakova¹, O.A. Dralova¹, V.P. Puhir¹, O.M. Firyulina², E.V. Zelenukhina³

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine²KU «Regional Infectious Clinical Hospital of Zaporizhzhia Regional State Administration», Ukraine³SI «Zaporizhzhia Regional Laboratory center of the Ministry of Health of Ukraine»

The aim: to conduct a comparative analysis of the coverage of measles vaccination, the status of specific immunity of population and measles morbidity in the Zaporizhzhia region in 2009–2018.

Material and methods. We carried out retrospective epidemiological analysis with statistical processing of data obtained from reporting forms for vaccination for the period of 2009–2018. It was done assessment of the state of collective immunity in children to the measles virus for 2008–2017. The analysis of 1494 blood serum samples of children under the age of 18 years and pregnant women, residents of Zaporizhzhia region, and 1157 — of city Zaporizhzhya. The state of herb immunity to the measles virus for 10 years was analyzed. Additionally, the level of Ig G in blood serum was estimated by the IFA method from 2011. Statistics were carried out with using the methods accepted in medicine.

Results. In 2017 a significant increase in the incidence of measles was noted. Cases of measles in 2017 were reported in both children (102 cases) and adults (100 cases). 88% of children older than one year with measles were not vaccinated (the incidence rate — 35.4 per 100.000). In 2010, 2013, 2016 and 2017 the coverage of the first measles vaccination at the age of one year was 50%, whereas in 2011, 2014, 2015 and 2018 — 70–80%. Coverage of the second measles vaccination at the age of 6 year over the past ten years was 50%, but in 2010 and 2016 — 20%. Among the residents of Zaporizhzhya city, the vast majority of pregnant women during the last decade are protected against measles; children 1–2 years of age — who were supposed to receive the first dose of the vaccine, were protected from measles worst of all in 2008–2012 and in 2016 (less than 50% had antibodies to measles virus). A similar tendency has been observed in a group of children aged 7 and 15 years.

The anti-measles virus antibody titers among inhabitants of Zaporizhzhia region in all age groups were lower than those in Zaporozhzhya city (only less than 60% of the pregnant women in 2008, 2014, 2015, 2016 and 2017 had sufficient antibody titers).

Conclusions. In 2017–2018, there was a rise in measles morbidity due to unsatisfactory coverage of the measles vaccine in 2009–2016. The epidemic situation continue to be tense because a large number of unvaccinated children (88% of children >12 months of age who were hospitalized with measles were not vaccinated).

Key words: measles, coverage of vaccination, morbidity, herb immunity against measles, children.

Корь — управляемая инфекция! Некоторые эпидемиологические «парадигмы» кори в Запорожской области

Е.В. Усачева¹, Е.А. Силина¹, Т.Н. Пахольчук¹, О.В. Конакова¹, А.А. Дралова¹, В.П. Пухир¹, О.М. Фирюлина², Е.В. Зеленухина³

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина²КП «Областная инфекционная клиническая больница Запорожской ОГА», Украина³ГП «Запорожский ОЛЦ ГСЕСУ», Украина

Цель: провести сравнительный анализ охвата вакцинацией против кори, состояния популяционного иммунитета и заболеваемости корью в Запорожской области в 2009–2018 годах.

Материалы и методы. Использованы методологии ретроспективного и оперативного эпиданализов со статистической обработкой цифровых данных основных отчетных форм по вакцинации за период 2009–2018 гг., проведена оценка состояния коллективного иммунитета детей к вирусу кори за

2008–2017 гг. Проанализировано 1494 пробы сывороток крови детей в возрасте до 18 лет и беременных — жителей Запорожской области и 1157 — г. Запорожья. Проанализированы состояние популяционного иммунитета населения к вирусу кори за 10 лет. Дополнительно оценивали уровень IgG в сыворотке крови методом ИФА с 2011 г. Статистическая обработка полученных результатов проведена методами вариационной статистики, принятыми в медицине.

Результаты. В 2017 г. был отмечен значительный подъем заболеваемости корью. Случаи заболеваемости корью в 2017 г. регистрировались одинаково среди детей (102 случая) и взрослых (100 случаев). 88% заболевших детей старше года были не вакцинированы (показатель заболеваемости составил 35,4 на 100 тысяч). В Запорожской области в 2010, 2013, 2016 и 2017 гг. охват первой дозой КПК составил меньше 50%, а в 2011, 2014, 2015 и 2018 гг. — 70–80%; охват второй дозой за последние десять лет — более 50%, а в 2010 г. и 2016 г. — меньше на 20%. В г. Запорожье преимущественное большинство беременных в течение последнего десятилетия защищены против кори; дети 1–2-го года жизни, которые должны были получить первую дозу вакцины, хуже всего были защищены от кори в 2008–2012 гг. и в 2016 г. (меньше 50% имели антитела к вирусу кори). Похожая тенденция отмечена и в группе детей в возрасте 7 и 15 лет. Среди жителей Запорожской области во всех возрастных группах защищенность противокоревыми антителами была ниже, чем жителей г. Запорожья (среди беременных в 2008, 2014, 2015, 2016 и 2017 гг. менее 60% имели достаточный уровень антител).

Выводы. В 2017–2018 гг. в области имел место подъем заболеваемости корью, что обусловлено увеличением неиммунной прослойки, связанным с неудовлетворительным охватом вакцинацией против кори в 2009–2016 годах. Напряжение эпидемического процесса поддерживается большим количеством невакцинированных детей (88% среди переболевших детей старше года).

Ключевые слова: корь, охват вакцинацией, заболеваемость, популяционный иммунитет против кори, дети.

Вступ

Однією з основних характеристик кору за наявності сприйнятливої популяції є циклічність епідемічного процесу зі спалахами кожні 5–6 років [1]. З огляду на небезпеку кору, ВООЗ визначила її елімінацію пріоритетною метою у чотирьох регіонах світу, у тому числі Європейському. Критерієм елімінації кору вважається рівень захворюваності не більше одного випадку на мільйон населення. Елімінацію кору в Європейському регіоні, як пріоритетне завдання, було внесено до резолюції 55-ї сесії Регіонального комітету ВООЗ [7].

Завдяки зусиллям ВООЗ протягом 2000–2008 рр. рівень смертності від кору у світі знизився на 78%, усі регіони ВООЗ повідомили про зменшення кількості випадків захворювання на кір. Однак після періоду швидко прогресуючого зниження цього показника у 2007 р. ця тенденція призупинилася [5].

На початку 2000-х рр. у Європі, зокрема в Іспанії, Великобританії, Франції, переважала циркуляція генотипу D4.2, звідки вірус поширювався далі. Встановлено, що цей субгенотип більше поширений у країнах із недостатнім охопленням щепленням [6].

Останніми роками змінились циркулюючі генотипи вірусу кору у країнах Європи. За останні 5 років виділяються генотипи B3, D4, D6, D8, D9, G3 і H1. Швидка генетична еволюція призводить до появи варіантів, які уникають імунного нагляду, обумовленого проведенням вакцинації [3].

За даними ВООЗ, у 2017 р. у країнах Європи стрімко зросла кількість хворих на кір, захворіло 21315 осіб (порівняно з 5273 хворими у 2016 р.), зареєстровано 35 летальних випадків [4].

За останні 20 років підйом захворюваності на кір в Україні спостерігався тричі — у 2001,

2006 та 2012 роках. У 2001 р. захворіло близько 17 тис. мешканців України, а в 2006 р. — близько 45 тис., що становило 83% від загальної кількості хворих на кір у Європейському регіоні [2]. У 2012 р. захворіли близько 13 тисяч людей. У ці роки захворюваність зростала в десятки і сотні разів. Останній потужний підйом захворюваності на кір в Україні розпочався у 2017 році. За оперативними даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, загалом за 2018 р. захворіло понад 54000 людей, з яких 34000 — діти.

Ріст захворюваності в Україні останніми роками насамперед пов'язаний із низьким рівнем вакцинації. Так, у 2016 р. лише 45% дітей в нашій країні зробили перше щеплення від кору. Повторну дозу вакцини отримали лише 30% дітей. У 2018 р. кількість дітей, які вчасно отримали першу дозу КПК, становить 84,1%, дві дози — 83,9% [4].

Отже, в останні десятиріччя спостерігається тенденція до зворотного хвилеподібного перебігу епідемічного процесу кору у світі та Європі. Найбільше це проявляється в Україні — країні з низьким охопленням вакцинацією.

Мета роботи: провести порівняльний аналіз охоплення вакцинацією проти кору, стану популяційного специфічного імунітету та захворюваності на кір у Запорізькій області у 2009–2018 роках.

Матеріал і методи дослідження

Нами були використані методології ретроспективного та оперативного епіданалізів зі статистичною обробкою цифрових даних основних звітних форм захворюваності за 1990–2017 рр., по вакцинації — за період 2009–2018 років.

Також проведена оцінка стану колективного імунітету дітей до вірусу кору (ДУ «Запорізький ОЛЦ МОЗ України») за період 2008–2017 роки.

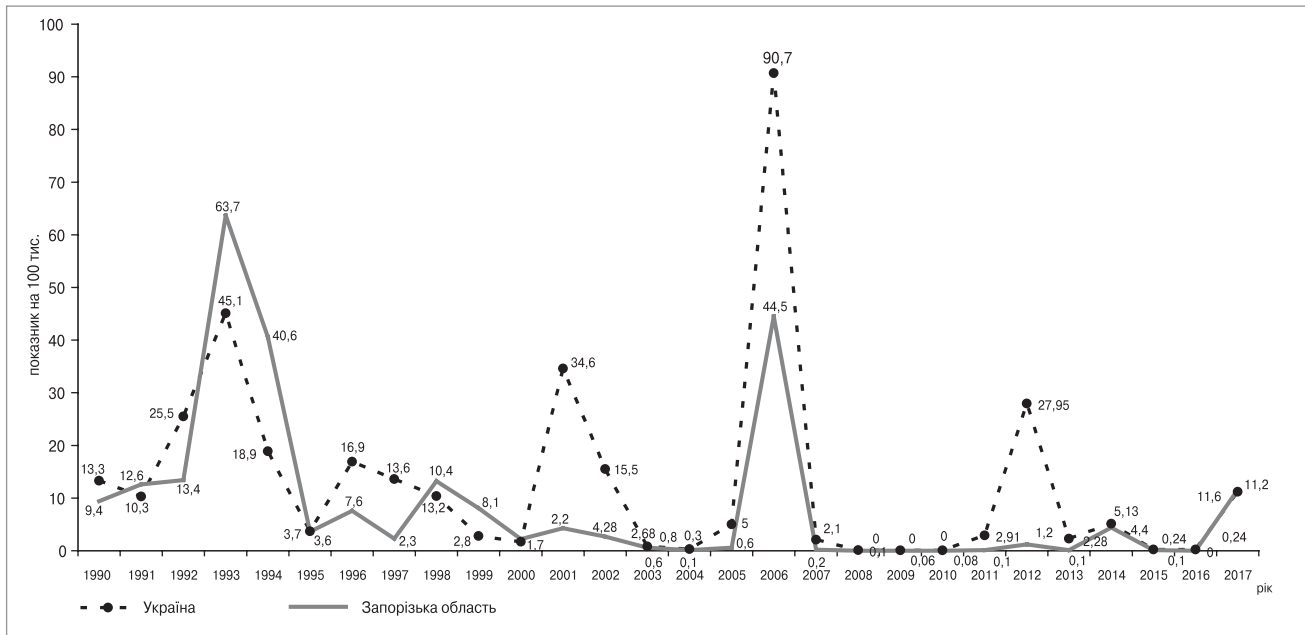


Рис.1. Захворюваність на кір в Україні і Запорізькій області за період 1990-2017 рр. (на 100 тис. населення)

Проаналізовано 1494 проби сироваток крові дітей віком до 18 років та 89 вагітних, що мешкають у Запорізькій області, та 1157 дітей і 73 вагітних з м. Запоріжжя. За результатами цих досліджень було проаналізовано стан популяційного імунітету населення до вірусу кору за 10 років. Специфічні антитіла визначали в реакції пасивної гемаглютинації. При цьому титр антитіл 1:10–1:20 оцінювали як низький; 1:40–1:160 – як середній, 1:320 і вище – високий рівень антитіл. Із 2011 р. додатково оцінювали виявлення імуноглобуліну класу IgG у сироватці крові методом ІФА. Отримані дані порівняли із динамікою захворюваності на кір в області за відповідні роки.

Статистична обробка отриманих результатів проведена методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду вагітних жінок та батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз багаторічної динаміки захворюваності на кір у Запорізькій області дозволяє зробити висновки, що після введення вакцинації проти кору (планова вакцинація в 1 рік з 1973 р., перед цим – тури масової імунізації), окрім значного зниження захворюваності, відмічається наступне (рис.1):

– змінилася циклічність епідемічного процесу – інтервали між підйомами збільшились до 8–12 років;

– у 1993 р. мав місце епідемічний підйом захворюваності (показник 63,3 на 100 тис.);

– після 2000 р. (введення другої дози вакцинації проти кору в Запорізькій області) захворюваність навіть у періоди епідемічних підйомів не перевищувала 44,5 на 100 тис.;

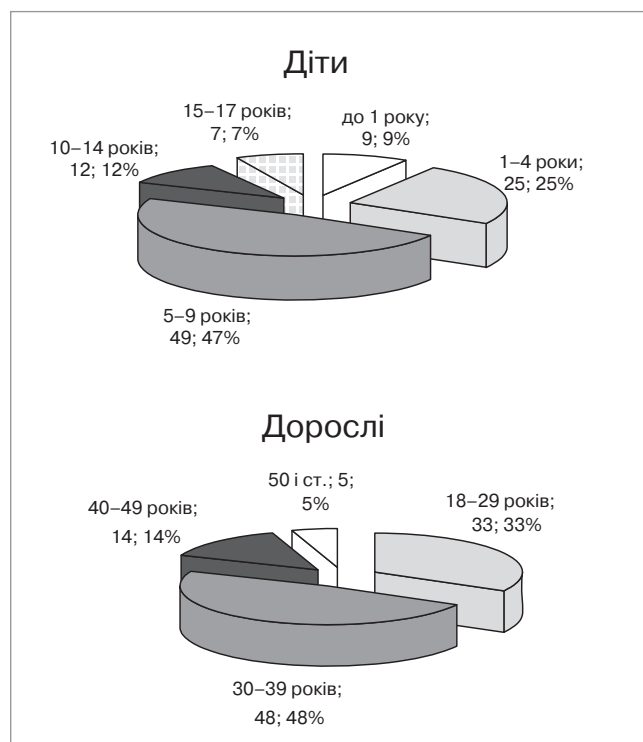


Рис. 2. Вікова структура захворілих на кір дітей і дорослих у Запорізькій області за 2017 рік

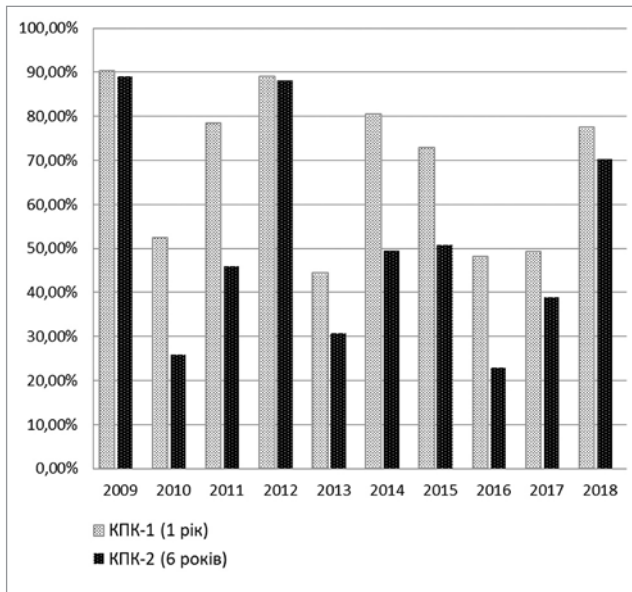


Рис. 3. Виконання плану охоплення вакцинацією проти кору мешканців Запорізької області (2009–2018 рр.)

— загальна тенденція захворюваності на кір в області збігалася із середніми показниками по Україні, але з нижчими показниками захворюваності, окрім 1993 р.;

— у 2017 р. показник захворюваності на кір в області (11,6 на 100 тис.) дорівнює середньому по Україні (11,2 на 100 тис.).

У цілому у 2017 р. випадки захворювання на кір (рис. 2) розподілились порівну серед дітей (102 випадки) та дорослих (100 випадків). Показник захворюваності дитячого населення склав 35,4 на 100 тисяч. Із максимальною інтенсивністю захворюваність розповсюджувалась у вікових групах: 5–9 років — 63,0 на 100 тис. (49 випадків), до 1 року — 49,9 на 100 тис. (9 випадків) та 1–4 роки — 34,8 на 100 тис. (25 випадків). Отже, питома вага дітей віком від 1 року до 9 років від усіх захворілих на кір дітей склала 72%, що, відповідно, вказує на низьке охоплення вакцинацією.

На рис. 3 видно, що в області, як і в Україні в цілому, мають місце суттєві проблеми з проведення планової вакцинації проти кору. Так, у 2010, 2013, 2016 та 2017 роках охоплення першою дозою вакцини КПК у віці одного року складало менше 50%, а в 2011, 2014, 2015 та 2018 роках — 70–80%. Ще гірша ситуація щодо охоплення другою дозою у віці 6 років: за останні 10 років відповідний показник не перевищував 50%, а в 2010 р. та 2016 р. навіть був нижчим за 20%. Отже, наведені дані свідчать про те, що впродовж останніх дев'яти років серед населення накопичувався суттєвий неімунний щодо кору прошарок.

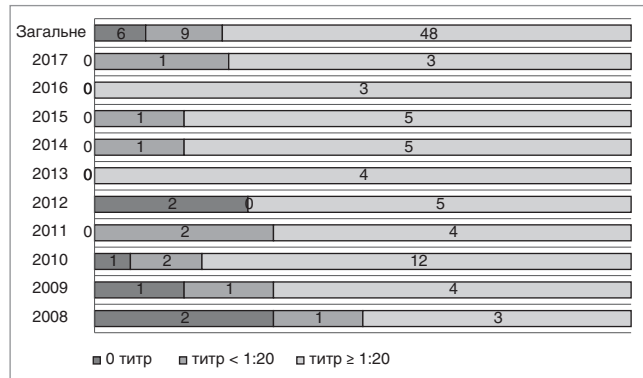


Рис. 4. Результати визначення напруження імунної відповіді протівірусу кору вагітних м. Запоріжжя

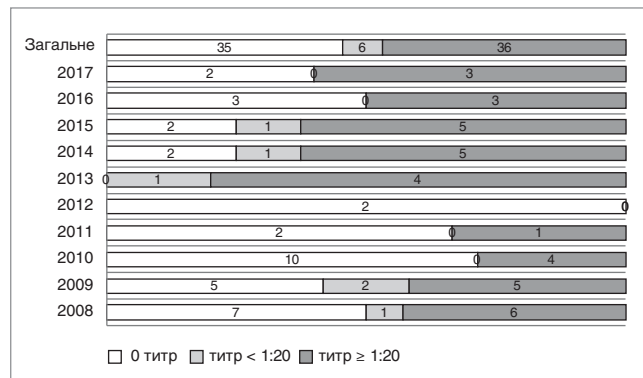


Рис. 5. Результати визначення напруження імунної відповіді проти вірусу кору дітей 12–15 місяців м. Запоріжжя

У подальшому ми оцінили стан популяційного імунітету мешканців Запорізької області. Згідно з чинним календарем щеплень, у віці одного року дитина повинна отримати першу дозу вакцини проти кору, тому першою контрольною віковою групою, у якій було оцінено стан імунітету до вірусів кору, стала діти 12–15 місяців. Другою контрольною групою стали діти семи років, які вже повинні були б отримати ревакцинацію (другу дозу вакцини), третьою — 15–18 років, четвертою — вагітні, з огляду на важливість забезпечення вродженим імунітетом новонароджених.

На рис. 4–7 відображений стан популяційного імунітету проти кору в м. Запоріжжі за 10 років.

Слід зазначити, що переважна більшість вагітних упродовж останнього десятиріччя є захищеними проти кору (рис. 4), що вказує на адекватну попередню систему імунізації. При цьому, як видно на рис. 5, діти першого-другого років життя м. Запоріжжя, які повинні були отримати першу дозу вакцини, найгірше були захищені від кору у 2008–2012 рр. та у 2016 р. (менше 50% мали антитіла до вірусу кору). Схожа тенденція відмічена і у групі дітей віком 15 років. Що ж до вікової категорії

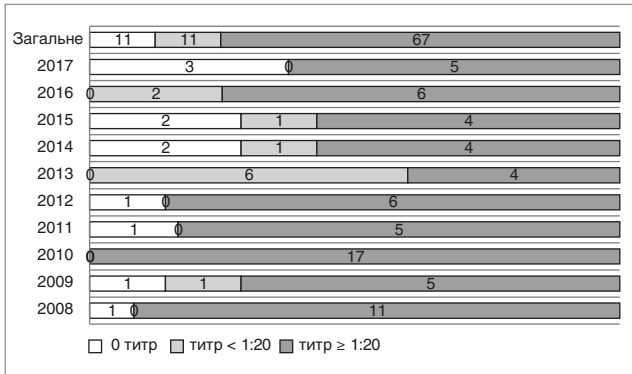


Рис. 6. Результати визначення напруження імунної відповіді проти вірусу кору 7-річних дітей м. Запоріжжя

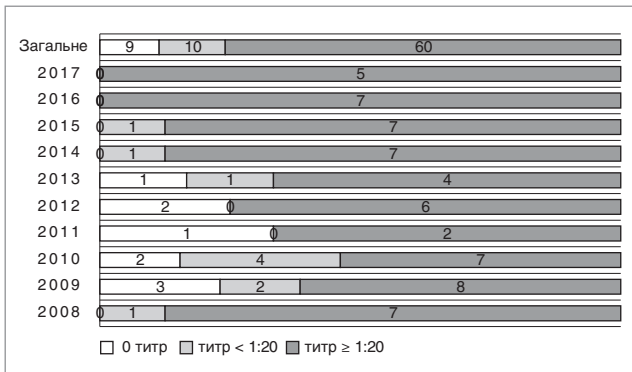


Рис. 7. Результати визначення напруження імунної відповіді проти вірусу корі дітей 15-ти років м. Запоріжжя

7 років (рис. 6), то у 2013, 2014, 2015 роках достатню напруженість протикорового імунітету мали не більше 50% обстежених дітей, які повинні були отримати другу дозу вакцини.

Найкраще протикоровим імунітетом були забезпечені вагітні (рис. 4), де рівень антитіл понад 1:20 мали понад 60% у кожному році. Проте і в цій групі у 2008, 2009, 2011, 2012 ро-

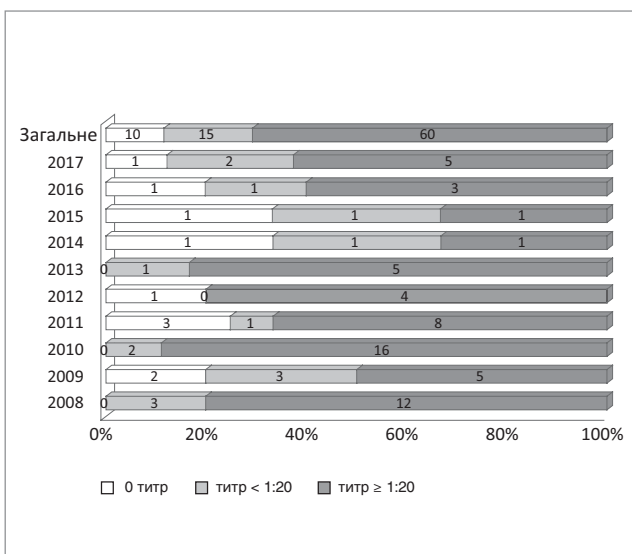


Рис. 8. Результати визначення напруження імунної відповіді проти вірусу кору вагітних сільських мешканок Запорізької області

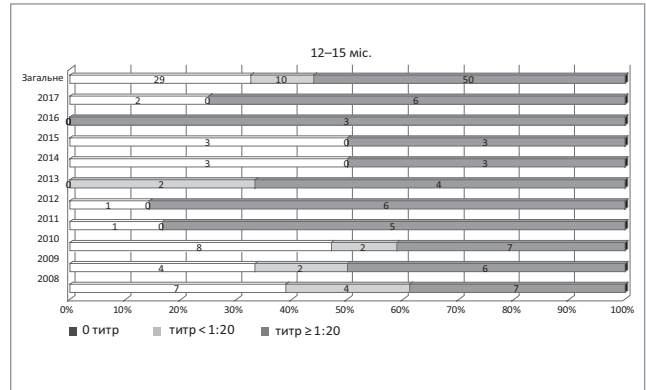


Рис. 9. Результати визначення напруження імунної відповіді проти вірусу кору дітей 12–15 місяців — сільських мешканців із сільської місцевості Запорізької області

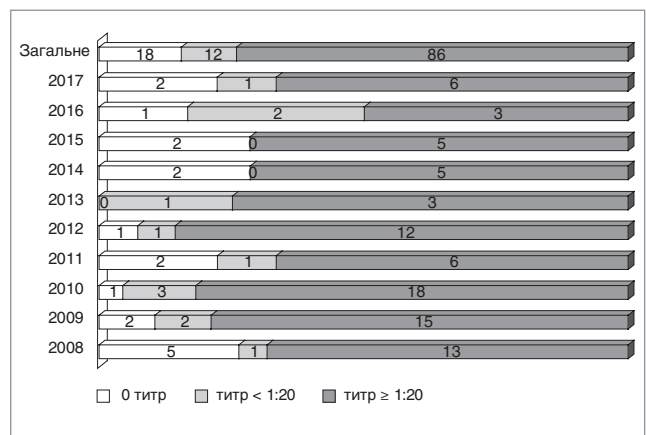


Рис. 10. Результати визначення напруження імунної відповіді проти вірусу кору 7-річних дітей — сільських мешканців Запорізької області

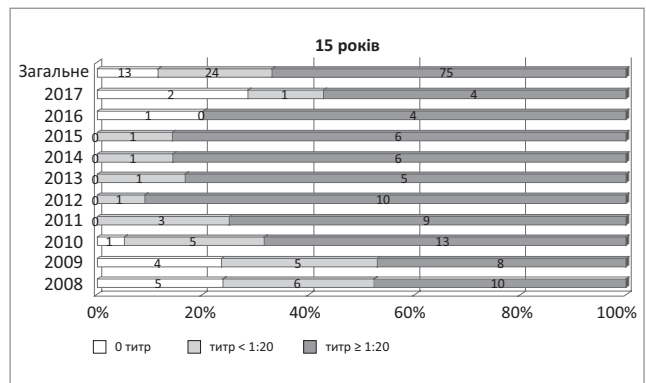


Рис. 11. Результати визначення напруження імунної відповіді проти вірусу корі дітей 15-ти років — сільських мешканців Запорізької області

ках забезпеченість протикоровими антитілами була недостатньою.

Ще гірші результати визначення напруженості імунної відповіді проти вірусу кору ми отримали при аналізі визначення відповідних показників у мешканців сільської місцевості Запорізької області (рис. 8–11).

У всіх вікових групах захищеність протикоровими антитілами була нижчою за таку у мешканців м. Запоріжжя. Навіть серед вагіт-

них у 2008, 2014, 2015, 2016 та 2017 роках лише менше 60% мали достатній для захисту від захворювання рівень антитіл, що найбільш небезпечно.

Висновки

1. У 2017–2018 рр. у Запорізькій області був зареєстрований черговий циклічний підйом захворюваності на кір, попередній реєструвався 11 років тому.

2. Виникнення епідпідйому було пов'язано зі збільшенням неімунного прошарку, чому насамперед сприяло незадовільне охоплення щепленнями проти кору у 2009–2016 роках.

3. Напруження епідемічного процесу підтримується великою кількістю невакцинованих дітей (88% серед перехворілих дітей старше року).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Крамарьов СО, Виговська ОВ, Шпак ІВ та ін. (2013). Сучасний перебіг кору у дітей. Дитячий лікар. 3(24):26-31.
2. Трихліб ВІ, Шур АБ, Грушкевич ВВ та ін. (2018). Особливості клінічних проявів та перебігу кору. Актуальна інфектологія. 6;3:25-30.
3. Antona D, Lйvy-Bruhl D, Baudon C et al. (2013). Measles elimination effort sand 2008-2011 outbreak, France. Emerg Infect Dis. 19:357-364.
4. <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2018/measles-cases-hit-record-high-in-the-european-region>
5. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles>
6. Stephan Arenz, Richela Fische, Manfred Wildner et al. (2009). Measles outbreak in Germany / Clinical presentation and outcome of children hospitalized for measles in 2006. Pediatr Infect Dis J. 11:1030-1032.
7. World Health Organization Regional Office for Europe (WHO/Europe). 4th Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). Copenhagen: WHO/Europe; 2015. http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0011/304958/4th-RVCmeeting

Сведения об авторах:

Усачёва Елена Витальевна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Силина Елизавета Андреевна — к.мед.н., ассистент каф. детских инфекционных болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Пахольчук Татьяна Николаевна — к.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Конакова Ольга Владимировна — к.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Дралова Александра Анатольевна — к.мед.н., ассистент каф. детских инфекционных болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Пухир В.П. — студентка 6 курса медицинского факультета Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Фирюлина Ольга Михайловна — зав. отделением КУ «Областная инфекционная клиническая больница Запорожского областного совета».

Адрес: г. Запорожье, Гвардейский б-р, 142.

Зеленухина Елена Викторовна — зав. вирусологической лабораторией отдела исследований биологических факторов ГУ «Запорожский областной лабораторный центр МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, ул. Рекордная, 27.

Статья поступила в редакцию 18.10.2018 г.; принята в печать 11.02.2019 г.



Under the auspices:



4th BALTIC PAEDIATRIC CONGRESS

May 16-18, 2019, Vilnius



Dear Colleagues,

It is a great pleasure and an honor to extend to you a warm invitation to attend the 4th Baltic Paediatric Congress, to be held May 16–18 in Vilnius, Lithuania.

This biannual Congress is organized by Lithuanian Paediatric Society, Latvian Paediatric Association, Estonian Paediatric Association with official participation of Polish Paediatric Society and Ukrainian Academy of Paediatrics. The Congress is organized under the auspices of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS-SP).

CONTACTS

Permanent Secretariat

- Phone +370 699 85185
- arunas.valiulis@mf.vu.lt

Conference PCO Kongreslita

- Phone +370 687 34393
- info@bpc2019.eu

More information: <http://bpc2019.eu>

УДК 616.248-053.2-08:615.37

О.Г. Шадрин¹, Г.А. Гайдучик¹, Л. Сичел²

Оптимізація лікування вірусіндукованих загострень бронхіальної астми у дітей із використанням лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V*

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна
²Pure Research Products, LLC, Boulder, Colorado, USA

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):19-25; doi 10.15574/SP.2019.97.19

Мета: вивчення ефективності застосування лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* у дітей із вірусіндукованими загостреннями бронхіальної астми.

Матеріали і методи. Обстежено 35 пацієнтів віком від 3 до 16 років із загостренням бронхіальної астми на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції. 25 дітей основної групи у складі комплексної терапії вірусіндукованого загострення астми отримували лізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* (Дел-Імун V®) у дозі 1 капсула 2 рази на день за 30 хвилин до їжі протягом 20 днів, а 10 пацієнтів групи порівняння — стандартну терапію. Використовували загальноклінічні, імунологічні, алергологічні та статистичні дослідження.

Результати. Призначення лізатів клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* у складі комплексної терапії дітям із вірусіндукованим загостренням бронхіальної астми призвело до достовірного зменшення частоти та важкості бронхообструктивного синдрому, що підвищує ефективність лікування. В основній групі відмічено достовірне підвищення концентрації IFN-γ та зниження концентрації цистеїнілових лейкотрієнів у сироватці крові, підвищення концентрації sIgA слини у динаміці лікування порівняно з показниками дітей групи порівняння.

Висновки. Комплексна терапевтична дія лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V*, відсутність побічних ефектів та алергічних реакцій обґрунтовують доцільність їх включення у комплексну терапію вірусіндукованих загострень астми.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, вірусіндукований фенотип, лізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V*, Дел-Імун V®.

Optimizing treatment of virus induced exacerbations of asthma in children using lysates of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V*

O.G. Shadrin¹, G.A. Hayduchik¹, L. Sichel²

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv
²President of Pure Research Products, LLC, PhD; Boulder, Colorado, USA

Objective. To study the effectiveness of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V* in children with virus-induced exacerbations of bronchial asthma.

Materials and methods. Were examined 35 patients aged 3 to 16 years old with exacerbation of bronchial asthma in the background of acute respiratory infections.

Twenty five children of the main group were in the complex therapy of virus induced asthma exacerbation and were treated by lysate of the Lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V* (Del-Immune V®) at a dose of 25 mg 1 capsule 2 times a day 30 minutes before meals for 20 days. Ten patients were in the comparison group and obtained standard therapy.

General clinical, immunological, allergic and statistical studies were used.

Results. Use of Del-Immune V® in the complex treatment of children with virus-induced exacerbation of asthma, has led to a significant decrease in the frequency and severity of bronchial obstruction syndrome, which increases the effectiveness of treatment. In the main group, there was a significant increase in the concentration of IFN-γ and a decrease in the concentration of cysteine leukotrienes in serum, and an increase in the concentration of a saliva IgA in the dynamics of treatment compared with the children in the comparison group.

Conclusions. Observed integrated therapeutic effect of Del-Immune V® use, no side effects and allergic reactions, justifying the appropriateness of Del-Immune V® inclusion in the complex therapy of virus-induced asthma exacerbations.

Key words: children, bronchial asthma, virus — induced phenotype, lysate of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V*, Del-Immune V®.

Оптимизация лечения вирусиндуцированных обострений бронхиальной астмы у детей с использованием лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V*

О.Г. Шадрин¹, Г.А. Гайдучик¹, Л. Сичел²

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

²Pure Research Products, LLC, Boulder, Colorado, USA

Цель: изучение эффективности применения лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V* у детей с вирусиндуцированными обострениями бронхиальной астмы.

Материалы и методы. Обследовано 35 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет с обострением бронхиальной астмы на фоне острой респираторной вирусной инфекции. 25 детей основной группы в составе комплексной терапии вирусиндуцированного обострения астмы получали лизат молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V* (Дел-Имун V®) в дозе 1 капсула 2 раза в день за 30 минут до еды в течение 20 дней, а 10 пациентов группы сравнения — стандартную терапию. Использовали общеклинические, иммунологические, алергологические и статистические исследования.

Результаты. Назначение лизатов клеток штамма молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V* в составе комплексной терапии детям с вирусиндуцированным обострением бронхиальной астмы привело к достоверному уменьшению частоты и тяжести бронхообструктивного синдрома, что повысило эффективность лечения. В основной группе отмечено достоверное повышение концентрации IFN-γ и снижение концентрации цистеиниловых лейкотриенов в сыворотке крови, повышение концентрации sIgA слюны в динамике лечения по сравнению с показателями детей группы сравнения.

Выводы. Комплексное терапевтическое действие лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V*, отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций обосновывают целесообразность их включения в комплексную терапию вирусиндуцированных обострений астмы.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, вирусиндуцированный фенотип, лизат молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V*, Дел-Имун V®.

Вступ

Численні епідеміологічні дослідження останніх років свідчать про збільшення захворюваності на бронхіальну астму (БА) в усьому світі, у тому числі серед дитячого населення [1,6,10,18]. Існує прямий зв'язок між загостренням БА у дітей та гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), відзначається прямий кореляційний зв'язок між сезонним підйомом захворюваності на ГРВІ і частотою госпіталізацій з приводу загострень астми [6,15,16,19].

Результати низки клініко-епідеміологічних досліджень підтверджують, що приблизно у 80–85% усіх випадків загострення астми у дітей та у 60–75% у дорослих основними тригерами є респіраторні віруси [6,10,15,16]. За даними С.С. Мургау та співавт., найчастішою причиною загострень БА у дорослих і дітей старшого віку є риновіруси — до 80% випадків, віруси грипу — до 15%, ентеровіруси — 4%, а також метапневмовірус і РСВ — 2% випадків усіх вірусіндукованих загострень. Сприяють розвитку бронхіальної обструкції також аденовіруси, віруси парагрипу 1-го і 3-го типу, коронавіруси [8,10]. Наукові дані засвідчують більш важкий ступінь порушення вентиляційної функції легень у хворих на астму із симптомами ГРВІ.

Незважаючи на розроблену та впроваджену комплексну базисну терапію БА, повного контролю над перебігом захворювання під впливом інгаляційних глюкокортикоїдів (ІГКС) досягти не вдалося. Гострі респіраторні вірусні інфекції, як тригери частих загострень астми, значно погіршують перебіг і прогноз захворювання, знижуючи при цьому ефективність базисної терапії.

На сьогодні єдиного погляду на патофізіологічний механізм вірусіндукованого загострення БА немає. З одного боку, внаслідок «еозинофільного» запалення дихальних шляхів, що прогресує при реплікації респіраторних вірусів, відбувається збільшення секреції ацетилхоліну парасимпатичною нервовою системою. У пацієнтів з БА респіраторні віруси блокують функцію М2-рецепторів за допомогою вірусної нейрамінідази, крім того, блокада функції цих рецепторів може бути також зумовлена еозинофілами, які виділяють основний білок — МВР (від англ. major basic protein), що є ендogenous антагоністом для М2-холінорецепторів. У такому випадку високі рівні ацетилхоліну взаємодіють з М1 і М3 мускари-

новими рецепторами, що призводить до скорочення гладкої мускулатури бронхів і, відповідно, проявляється виразним бронхоспазмом. З іншого боку, респіраторні віруси здатні посилювати запальний процес за рахунок безпосередньої альтерації епітелію бронхів, а також шляхом виділення еозинофілами та лімфоцитами ряду прозапальних цитокінів та хемокинів: інтерлейкінів, чинників активації тромбоцитів, TNF- α , нейтрофільних протеаз, гістаміну і, що найважливіше, цистеїнових лейкотрієнів (С4, D4 і E4), які є не тільки потужними бронхоконстрикторами, але й впливають на активацію еозинофілів, гіпертрофію гладкої мускулатури бронхів і депозицію колагену, беруть участь у підвищенні проникності судин і гіперсекреції слизу [10,14,16].

Часті респіраторні інфекції у дітей сприяють гіперпродукції IgE, зниженню синтезу інтерферону, розвитку гіперреактивності бронхів і сенсibiliзації організму до неінфекційних алергенів. Дітям з БА притаманне зниження противірусного і протимікробного захисту, що певною мірою обумовлено наявністю дизрегуляторних порушень у системі інтерферону, причому ступінь пригнічення інтерферогенезу корелює зі ступенем важкості захворювання [2,10].

Висока частота захворюваності на ГРВІ та особливості реабілітації дітей з БА диктують необхідність пошуку нових схем терапії, які впливатимуть на відновлення імунної резистентності, насамперед інтерферонового статусу.

Наукові дослідження останніх років довели ефективність використання як пробіотиків, так і їх ферментативних лізатів у профілактиці та лікуванні алергічних захворювань [3,4,9,13].

Біологічні компоненти клітинних стінок лактобактерій здатні ініціювати цілу низку реакцій, спрямованих на зменшення алергічного запалення: стимулювати генерацію цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кілерів, активувати систему комплемента, цитостатичну та цитотоксичну активність макрофагів, регулювати продукцію імунорегуляторних цитокінів і, відповідно, вивільнення медіаторів запалення, у тому числі лейкотрієнів [8,10,11,17].

Природне походження, цитокініндукуюча (стимуляція інтерферогенезу) та противірусна активність ферментативних лізатів молочнокислих бактерій обґрунтовують можливість їх застосування у лікуванні дітей із загостренням БА на тлі ГРВІ.

Сьогодні в Україні зареєстрована дієтична добавка «Дел-Імун V®», яка у своєму складі

містить 25,0 мг ліофілізованого ферментативного лізату клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* і не містить живих клітин, тваринних білків, компонентів пшениці, сої, генетично модифікованих компонентів, глютену, лактози. Фрагменти клітинних стінок молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* (DV-штам) — мурамилпептиди та ДНК, отримані в результаті природної ферментації, виступають особливими імунними активаторами. За показаннями прийом дієтичної добавки сприяє нормалізації функціонування органів шлунково-кишкового тракту та забезпечує імуномодельючий вплив: підвищує активність натуральних кілерів, посилює продукцію натурального інтерферону, оптимізує утворення протизапальних цитокінів. Результати досліджень засвідчили високу ефективність застосування дієтичної добавки у лікуванні як інфекційних захворювань вірусної, бактеріальної та грибкової етіології, так і алергічної патології [9,10].

Швидкість імунної відповіді організму обумовлена тим, що фрагменти ДНК та пептидогліканові структури (активні компоненти Дел-Імун V®) виступають у якості МАРМ (microbial-associated molecular patterns) та взаємодіють із рецепторами вродженого імунітету (PRR — Pattern recognition receptors), а для цієї взаємодії характерна негайна реакція без формування імунної пам'яті [11,13].

Відмічений вплив Дел-Імун V® на різні ланки (специфічні та неспецифічні) як вродженого, так і набутого імунітету, за рахунок регуляції координації імунної відповіді за Th1 або Th2 шляхами залежно від стану імунного статусу організму. Компоненти пептидогліканів клітинних стінок містять олігосахариди, амінокислоти, пептиди, тейхоеві кислоти, які при потрапленні до організму рег ос здатні активувати натуральні кілери та збільшувати продукцію IL-1, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , IFN- α/β , IL-10, NK-cells. Мурамилпептиди клітинних стінок стимулюють імунні клітини — макрофаги та моноцити та виступають у якості регуляторів синтезу каскаду цитокінів, які взаємодіють із патогенними факторами, нейтралізуючи їх дію на організм [11–13].

Власне цей факт і наштовхує на думку, що призначення хворим з астмою лізату лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus V* в епідемічно напружені щодо ГРВІ та грипу періоди зможе зменшити клінічні прояви захворювання і запобігти виникненню загострень.

Метою роботи було вивчення ефективності застосування лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* у дітей з вірусіндукованими загостреннями бронхіальної астми.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 35 пацієнтів віком від 3 до 16 років із загостренням БА на тлі ГРВІ, які знаходились на лікуванні у клініках ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Методом простої рандомізації пацієнти були поділені на дві групи: основна група — 25 дітей, які у складі комплексної терапії вірусіндукованого загострення астми отримували дієтичну добавку «Дел-Імун V®» у дозі 1 капсула 2 рази на день за 30 хвилин до їжі протягом 20 днів; група порівняння — 10 дітей, які отримували стандартну терапію (β 2-агоністи короткої дії, ІГКС). Клінічне дослідження проводилось в епідемічний за грипом та вірусними інфекціями період.

Діагноз БА встановлено відповідно до класифікації захворювання, затвердженої XII з'їздом педіатрів (12–14 жовтня 2010 р.) [1,7]. Пацієнти включалися у дослідження після отримання письмової інформованої згоди обох батьків.

Критеріями включення до клінічного дослідження були діти дошкільного та шкільного віку із загостренням БА на тлі ГРВІ. Комплексне обстеження хворих включало:

- загальноклінічне обстеження;
- виявлення антигенів вірусів у носовому слизу для ідентифікації етіологічного фактору загострення астми;
- визначення концентрацій INF- γ та цистеїнілових лейкотрієнів (C4, D4 і E4) у сироватці крові методом імуоферментного аналізу (ІФА);
- оцінка стану місцевого імунітету шляхом визначення концентрації sIg A у слині методом ІФА.

Результати одержаних даних обробляли статистично. Достовірність різниці оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та методом кутового перетворення Фішера. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Клінічна ефективність застосування лізату лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus V* у складі комплексної терапії вірусіндукованого загострення астми оцінювалась у динаміці за інтенсивністю клінічних проявів (кількість днів загострення астми, потреба у збільшенні доз β 2-агоністів короткої дії), показників прозапальної активації синтезу IFN- γ , цистеїніло-

вих лейкоцитів (цис-ЛТ) С4, D4, E4 та факторів неспецифічного місцевого імунного захисту.

Групи були порівнянними за статтю, віком та важкістю захворювання. Діти з легкою персистуючою БА отримували базисну терапію монтелукастом, а пацієнти із середньоважким персистуючим перебігом захворювання – флутиказону пропіонат у вікових дозах.

Усі пацієнти основної групи отримали повний курс лікування дієтичною добавкою «Дел-Імун V®».

Результати дослідження та їх обговорення

В основній групі 64,0% пацієнтів мали легкий персистуючий перебіг астми, 36,0% – середньоважкий персистуючий перебіг. Супутній алергічний риніт діагностований у 52,0% хворих основної групи, atopічний дерматит – у 32,0%. У групі порівняння 40,0% дітей мали середньоважкий персистуючий перебіг БА, а 60,0% – легкий персистуючий. Супутня алергічна патологія зареєстрована у 70,0% дітей (у 40,0% – алергічний риніт, у 30,0% – atopічний дерматит). Діти обох груп спостереження мали як клінічні, так і лабораторні ознаки atopії (підвищення рівня загального IgE та алергенспецифічних IgE, наявність сенсibiliзації до різноманітних алергенів за результатами шкірних прік-тестів).

Клінічна характеристика обстежених наведена у таблиці 1.

З метою виявлення етіологічних чинників вірусного загострення астми проведено вірусологічне дослідження змивів носового слизу на предмет ідентифікації антигенів вірусів. Етіологічна структура ГРВІ у дітей із загостренням БА наведена у таблиці 2.

Найчастіше тригером загострення БА у дітей основної групи був риновірус – у 44,0%, що збігається з даними інших дослідників щодо ролі риновірусної інфекції у патогенезі вірусіндукованих загострень БА. Антигени РС-вірусу виявлені у 28,0% обстежених основної групи

Таблиця 2

Етіологічна структура ГРВІ у дітей із загостренням БА, абс. (%)

Вірус	Основна група (n=25)	Група порівняння (n=10)
Грип	3 (12,0)	1 (10,0)
Парагрип	2 (8,0)	2 (20,0)
Риновірус	11 (44,0)	3 (30,0)
РС-вірус	7 (28,0)	4 (40,0)
Аденовірус	2 (8,0)	0 (0,0)

та у 40,0% дітей групи порівняння. Найменшу частку у дітей обох груп спостереження становили антигени вірусів грипу (12,0% та 10,0%) та парагрипу (8,0% та 0%).

Згідно з критеріями включення, у дослідження увійшли діти з діагнозом БА, у яких відмічалось підвищення температури тіла $\geq 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ та наявність щонайменше одного катарального симптому (кашлю, риніту, почервоніння, болю у горлі) та одного із симптомів інтоксикації (зниження апетиту, нудоти, головного болю, млявості, болю у м'язах, пітливості або ознобу).

Усі пацієнти отримували лікування згідно з чинними протоколами та необхідну симптоматичну терапію з урахуванням клінічних симптомів ГРВІ.

Оцінка клінічної ефективності включення лізату лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus* V до схем терапії загострень БА на тлі ГРВІ здійснювалася за низкою критеріїв: тривалість підвищеної температурної реакції, інтоксикаційного, катарального та бронхообструктивного синдрому, наявність бактеріальних ускладнень, які вимагали додаткового призначення антибактеріального препарату.

Клінічна картина типового перебігу ГРВІ характеризувалась гострим початком захворювання, наявністю синдрому інтоксикації, катарального синдрому та розвитком загострення у вигляді БОС з 1-го (або 2-го) дня захворювання. Призначення лізату лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus* V пацієнтам основної

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених дітей

Клініко-параклінічні параметри	Основна група (n=25)	Група порівняння (n=10)
Вік, роки	4,8 \pm 1,5	5,6 \pm 1,7
Хлопчики, абс. (%)	11 (44,0)	5 (50,0)
Дівчатка, абс. (%)	14 (56,0)	5 (50,0)
Тривалість БА, роки	2,8 \pm 0,7	3,2 \pm 1,1
Алергічний риніт, n (%)	13 (52,0)	4 (40,0)
Атопічний дерматит, n (%)	8 (32,0)	3 (30,0)

Таблиця 3

Динаміка тривалості клінічних синдромів у дітей із вірусіндукованим загостренням астми на тлі лікування, кількість днів

Клінічний синдром	Основна група (n=25)	Група порівняння (n=10)
Катаральний	3,2 \pm 1,1	6,1 \pm 1,7
Інтоксикаційний	2,5 \pm 0,3	5,2 \pm 2,1
Температурна реакція	2,8 \pm 0,5	6,4 \pm 2,3
Бронхообструктивний	4,2 \pm 1,7	7,2 \pm 1,4

Таблиця 4

Динаміка концентрації IFN- γ у сироватці крові дітей із вірусіндукованим загостренням БА на тлі лікування (M \pm m)

Показник	Контроль (n=10)	Основна група (n=25)		Група порівняння (n=10)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
IFN- γ , пг/мл	920,74 \pm 207,75	549,73 \pm 119,05	956,61 \pm 112,5*	583,33 \pm 114,4	624,52 \pm 112,8*

Примітка: * – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування, p<0,05.

групи сприяло нормалізації температури тіла у 2,5 разу та ліквідації БОС удвічі швидше, ніж у групі порівняння (табл. 3). Менша тривалість бронхообструкції у пацієнтів основної групи, відповідно, вимагала скорочення удвічі частоти призначення β 2-агоністів короткої дії, що позитивно вплинуло на терапію загострення астми. Тривалість катарального та інтоксикаційного синдромів на тлі прийому дієтичної добавки також була вдвічі нижчою, ніж у групі порівняння. У цілому, у дітей основної групи вдалося запобігти розвитку бактеріального ускладнення (жоден пацієнт не отримувал антибактеріальну терапію під час даного загострення астми) порівняно з дітьми контрольної групи, де двоє дітей отримували антибактеріальну терапію.

Отже, на підставі проведеного аналізу літератури та власних спостережень щодо ролі респіраторних вірусів у провокації загострень астми у дітей та можливостей сучасної противірусної терапії можна зробити висновок про доцільність включення лізатів лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus* V у комплексну терапію лікування ГРВІ у дітей з хронічною алергічною патологією.

Враховуючи наявність дисбалансу між окремими ланками системи інтерферону у пацієнтів з БА та повідомлення про можливий вплив лізатів лактобактерій на інтерферогенез, нами проведене визначення концентрації IFN- γ у сироватці крові дітей із вірусіндукованим загостренням БА у динаміці лікування (табл. 4).

Аналіз отриманих результатів виявив достовірне зниження рівня IFN- γ у сироватці крові пацієнтів із вірусіндукованим загостренням астми порівняно з контрольною групою здорових дітей. Однак у динаміці лікування через 20 днів у пацієнтів основної групи відмічено достовірне підвищення концентрації IFN- γ у сироватці крові, яке досягло рівня здорових

дітей, на відміну від пацієнтів групи порівняння, де рівень IFN- γ збільшився, але несуттєво. Отримані результати демонструють виразний позитивний вплив лізатів лактобактерій на інтерфероновий статус, що сприяє відновленню імунної резистентності.

Дітям обох груп спостереження проводилось визначення концентрації sIgA слини як маркера «місцевого імунітету» до та після лікування (табл. 5).

Спостерігалось зниження концентрації sIgA слини у пацієнтів з астмою, що характерно для atopії. Середнє значення концентрації sIgA слини до лікування становило (83,6 \pm 1,6) мг/л в основній групі та (75,3 \pm 1,8) мг/л у групі порівняння. Після закінчення курсу лікування у пацієнтів основної групи спостереження виявлено достовірне збільшення концентрації sIgA слини, що вказує на напруженість факторів місцевого імунного захисту.

Однак у пацієнтів основної групи відмічено достовірно більше підвищення концентрації sIgA слини у динаміці лікування, ніж у дітей групи порівняння (196,2 \pm 5,3 мг/л проти 98,8 \pm 2,1 мг/л), що свідчить про інтенсивнішу активацію факторів неспецифічного імунного захисту на тлі прийому лізатів лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus* V у складі комплексної терапії вірусіндукованого загострення БА.

Провідна роль у патогенезі БА належить ліпідним медіаторам – цис-ЛТ [7,8], які чинять виразний констрикторний вплив на гладенькі м'язи дихальних шляхів [9,10]. Отже, концентрація цис-ЛТ у сироватці крові обстежених дітей покаже активність запального процесу, у т.ч. виразність бронхообструктивного синдрому, та дозволить оцінити ефективність терапії.

Середній рівень цис-ЛТ (C4/D4/E4) до лікування був достовірно вищим у пацієнтів основної та групи порівняння ((778,7 \pm 92,1) пг/мл

Таблиця 5

Динаміка концентрації секреторного IgA у слині дітей із вірусіндукованим загостренням БА на тлі лікування (M \pm m)

Показник	Основна група (n=25)		Група порівняння (n=10)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
sIgA слини, мг/л	83,6 \pm 1,6	196,2 \pm 5,3*	75,3 \pm 1,8	98,8 \pm 2,1*

Примітка: * – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування, p<0,05.

Таблиця 6

Концентрації цистеїнілових лейкотрієнів сироватки крові обстежених пацієнтів із вірусіндукованим загостренням БА у динаміці лікування, (M±m)

Показник	Контроль (n=10)	Основна група (n=25)		Група порівняння (n=10)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Цистеїнілові лейкотрієни, пг/мл	396,7±47,3 [^]	778,7±92,1 [^]	356,61±92,5 [*]	825,08±57,8 [^]	624,52±112,8 [*]

Примітка: * — різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування, p<0,05; ^ — різниця достовірна порівняно з контрольною групою (p<0,05)

та (825,08±57,8) пг/мл відповідно) порівняно з групою контролю (396,7±47,3 пг/мл) (табл. 6).

Про протизапальний ефект проведеної терапії свідчили рівні цис-ЛТ до початку і після лікування. Виявлено достовірне (p<0,05) зниження концентрації цис-ЛТ сироватки крові у дітей основної групи (356,61±92,5 пг/мл) у динаміці лікування порівняно з дітьми, які не отримували лізат лактобактерій у складі комплексної терапії (624,52±112,8 пг/мл), що свідчить про більш інтенсивний протизапальний ефект лікування дітей основної групи. Отже, встановлено позитивний вплив лізатів лактобактерій на інтенсивність бронхообструкції, що проявляється у достовірному зниженні рівнів цис-ЛТ і, відповідно, бронхоспастичного компоненту та пояснює удвічі меншу тривалість бронхообструктивного синдрому у пацієнтів основної групи (4,2±1,7 дня) на тлі лікування.

Таким чином, призначення пацієнтам основної групи лізатів лактобактерій не тільки достовірно зменшує частоту та важкість БОС у пацієнтів з вірусіндукованим загостренням БА, але й активує приховані резерви противи-

русного захисту, що підвищує ефективність як лікувальних, так і профілактичних заходів. Індивідуальна переносимість дієтичної добавки була хорошою у всіх 25 дітей основної групи. У процесі виконання дослідження не було відмічено алергічних або інших негативних реакцій на тлі її прийому.

Висновки

1. Призначення лізатів клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V (Дел-Імун V®) дітям із вірусіндукованим загостренням БА призводить до зменшення частоти та важкості бронхообструктивного синдрому, що підвищує ефективність лікування та дозволяє рекомендувати її застосування у складі комплексної терапії вірусіндукованих загострень астми і для профілактики їх виникнення в епідемічно несприятливий щодо ГРВІ та грипу сезон.

2. Прийом лізатів клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V (Дел-Імун V®) по 1 капсулі двічі на день за 30 хвилин до їжі протягом 20 днів є ефективним у складі комплексної терапії вірусіндукованих загострень астми у дітей віком від 3 до 16 років.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР. (2010). Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей. Здоров'я України. 3(14):39—41.
2. Белова ОИ. (2003). Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов (интерлейкин-4, 'гамма'-интерферон) при бронхиальной астме у детей. Москва:27.
3. Калюжин ОВ. (2012). Пробиотики как современные средства укрепления противоинфекционной защиты: миф или реальность? Русский медицинский журнал. 20(28): 1395—1401.
4. Калюжин ОВ. (2013). Безопасность и физиологичность действия пробиотиков как средств иммунокоррекции. Российский аллергологический журнал.3:45—56.
5. Калюжин ОВ. (2014). Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика, иммунотерапия. Медицинские информационные технологии. Москва: 40—43.
6. Клименко ВА и соавт. (2011). Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути решения. Астма та алергія.4:50—57.
7. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 №868. (2013). http://www.dec.gov.ua/mtd/_ba.html
8. Таточенко ВК. (2004). Острые респираторные заболевания у детей — антибиотики или иммуномодуляция. Вопросы современной педиатрии. 3:2:35.
9. Урсова НИ. (2015). Иммунологическая функция интестинальной микрофлоры, ее нарушения и возможности коррекции. Альманах клинической медицины.40: 35—47.
10. Фещенко ЮІ, Островський ММ, Варунків ОІ. (2016). Бронхіальна астма, вірус-індуковані загострення: погляд на проблему через призму метаболізму лейкотрієнів. Укр пульмонологічний журнал. 3:59—63.

11. Coulombe F, Fiola S, Akira S, Cormier Y, Gosselin J. (2012). Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection. *PLoS One*.7(5):e36734.
12. Fitzgerald KA. (2010). NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation. *European Journal of Immunology*.40(3):595—598.
13. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A et al. (2003). Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*. 278(8): 5509—5512.
14. Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P. (2014). Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *European Journal of Clinical Microbiology*. 34:38.
15. Kling S, Clare H, Donninger H, Williams Z et al. (2005). Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin Exp Allergy*. 35(5):672—678.
16. Mohapatra S. (2008). Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Clin Microbiol Rev*. 21;3:495—504.
17. Montuschi P. (2010). Role of Leukotrienes and Leukotriene Modifiers in Asthma Pharmaceuticals. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 3(6):1792—1811.
18. Nafstad P, Clare A Skrondal, Nystad P. (2005). Early Respiratory Infections, Asthma, and Allergy: 10-Year Follow-up of the Oslo Birth Cohort Brunekreef Bert. *Pediatrics*. 116;2:e255-e262.
19. Xatzipsalti M, Clare F Psarros, Konstantinou G et al. (2007). Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment. *Contrib Microbiol*. 14:33—41.

Сведения об авторах:

Шадрин Олег Геннадиевич — д.мед.н., проф., зав. отделением проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044)483-81-17.

Гайдучик Галина Андреевна — к.мед.н., с.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044)484-18-71.

L. Sichel — President of Pure Research Products, LLC, PhD; Boulder, Colorado, USA.

Статья поступила в редакцию 08.10.2018 г.; принята в печать 11.02.2019 г.

ВНИМАНИЕ!

Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49-53.

Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.

УДК 616.34-002.32

С.С. Хасанова¹, А.Т. Камилова²

Прогностическое значение фекального кальпротектина у недоношенных с гестационным сроком при рождении менее 32 недель

¹Республиканский перинатальный центр МЗ Республики Узбекистан, г. Ташкент

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ Республики Узбекистан, г. Ташкент
SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):26-29; doi 10.15574/SP.2019.97.26

Во всем мире категория детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении определяет высокую смертность, заболеваемость и формирование инвалидизирующей патологии среди детского населения. В связи с переходом Республики Узбекистан на регистрацию детей с весом при рождении 500 г и сроком беременности 22 недели это приобретает особое значение.

Цель — определить прогностическое значение фекального кальпротектина (ФК) у недоношенных детей с гестационным сроком при рождении менее 32 недель.

Материалы и методы. Было проведено проспективное исследование 108 недоношенных детей, рожденных в сроке от 22 до 32 недель гестации, и 27 доношенных новорожденных, которые составили контрольную группу. Недоношенные дети были разделены на две группы. Средний гестационный возраст в первой группе составил 25,9±0,4 недели (22,4–28), во второй группе — 29,9±0,1 недели. Помимо общепринятого обследования, на 3–4-й день жизни проводили анализ кала на кальпротектин методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы PhiCal®.

Результаты. Выявлено, что уровень ФК и С-реактивного белка (СРБ) в первой группе был достоверно выше, чем во второй, и достигал 137,20±12,9 мкг/г против 95,85±6,73 мкг/г. В первой группе отмечена положительная корреляционная зависимость между уровнем ФК и уровнем лейкоцитов сыворотки при рождении ($r=0,71$), уровнем СРБ ($r=0,63$), продолжительностью неинвазивной респираторной поддержки ($r=0,61$). Кроме того, положительная связь выявлена с задержкой начала стабильной прибавки массы тела ($r=0,51$).

Выводы. Определение ФК является объективным и неинвазивным тестом, который может быть использован в качестве скрининга, а также предиктора неязвенного энтероколита у детей, рожденных в сроке до 28 недель. Рациональная стратегия диагностики на начальных этапах заболевания будет способствовать своевременной профилактике и лечению осложнений.

Ключевые слова: фекальный кальпротектин, недоношенные дети.

The prognostic value of fecal calprotectin in preterm less than 32 weeks

S.S. Khasanova¹, A.T. Kamilova²

¹Republican Perinatal Center, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Worldwide, the category of newborns with very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) determines the high mortality, morbidity and the formation of disabling pathology among the child population. In connection with the transfer of the Republic of Uzbekistan to registration with a birth weight of 500 g and a period of gestation of 22 weeks, this is of particular relevance.

The goal is to determine the prognostic value of FC in preterm less than 32 weeks.

Materials and methods. A prospective study was conducted of 108 premature babies born between 22 and 32 weeks of gestation and 27 full-term newborns who formed the control group. In addition to the generally accepted examination, on the 3rd-4th day of life, fecal calprotectin was analyzed by enzyme immunoassay using PhiCal®.

Results. We found that the level of FC, as well as CRP in the first group was significantly higher than in the second and reaches values up to 137.20±12.9 mcg/g versus 95.85±6.73 mcg/g. In the first group there is a positive correlation dependence of the level of PK with the level of serum leukocytes at birth ($r=0.71$), the level of CRP ($r=0.63$), the duration of non-invasive respiratory support ($r=0.61$). In addition, a positive relationship was found with a delay in the onset of stable weight gain ($r=0.51$).

Findings. The definition of FC is an objective and non-invasive test that can be used as a screening, as well as a predictor of NEC in children born up to 28 weeks. A rational diagnosis strategy at the initial stages of the disease will contribute to the timely prevention and treatment of complications.

Key word: fecal calprotectin, preterm babies.

Прогностичне значення фекального кальпротектину у недоношених з гестаційним терміном при народженні менше 32 тижнів

С.С. Хасанова¹, А.Т. Камілова²

¹Республіканський перинатальний центр МОЗ Республіки Узбекистан, м. Ташкент

²Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр педіатрії МОЗ Республіки Узбекистан, м. Ташкент

У всьому світі категорія дітей з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні визначає високу смертність, захворюваність та формування інвалідизуючої патології серед дитячого населення. У зв'язку з переходом Республіки Узбекистан на реєстрацію дітей з вагою при народженні 500 г і терміном вагітності 22 тижні це набуває особливого значення.

Мета — визначити прогностичне значення фекального кальпротектину (ФК) у недоношених дітей з гестаційним терміном при народженні менше 32 тижнів.

Матеріали і методи. Було проведено проспективне дослідження 108 недоношених дітей, народжених у терміні від 22 до 32 тижнів гестації, і 27 доношених новонароджених, які склали контрольну групу. Недоношені діти були розподілені на дві групи. Середній гестаційний вік у першій групі склав 25,9±0,4 тижні (22,4–28), у другій групі — 29,9±0,1 тижні. Крім загальноприйнятого обстеження, на 3–4-й день життя проводили аналіз калу на кальпротектин методом імуноферментного аналізу із застосуванням тест-систем фірми PhiCal®.

Результати. Виявлено, що рівень ФК і С-реактивного білка (СРБ) у першій групі був достовірно вищим, ніж у другій, та досягав 137,20±12,9 мкг/г проти 95,85±6,73 мкг/г. У першій групі відмічена позитивна кореляційна залежність між рівнем ФК та рівнем лейкоцитів сироватки при народженні

($r=0,71$), рівнем СРБ ($r=0,63$), тривалістю неінвазивної респіраторної підтримки ($r=0,61$). Крім того, позитивний зв'язок виявлений із затримкою початку стабільної прибавки маси тіла ($r=0,51$).

Висновки. Визначення ФК є об'єктивним і неінвазивним тестом, що може застосовуватися у якості скринінгу, а також предиктора невиразкового ентероколіту у дітей, народжених у терміні до 28 тижнів. Раціональна стратегія діагностики на початкових етапах захворювання сприятиме своєчасній профілактиці і лікуванню ускладнень.

Ключові слова: фекальний кальпротектин, недоношені діти.

Введение

В последние годы выхаживание глубоко недоношенных детей стало актуальным направлением в педиатрии Узбекистана. Это связано с переходом с 1 июля 2014 г. на рекомендуемую ВОЗ регистрацию детей с массой тела при рождении от 500 г и сроком гестации от 22 недель. Развитие технологий выхаживания глубоко недоношенных детей привело к снижению смертности и увеличению выживаемости детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Однако именно эта категория детей определяет высокую смертность, заболеваемость и формирование инвалидизирующей патологии среди детского населения [2]. Некротический энтероколит (НЭК) является одним из заболеваний недоношенных, имеющих воспалительный компонент в этиологии, и снижает выживаемость таких детей. По данным исследований M.S. Caplan (2017), летальность при НЭК составляет 41% [5].

В последнее время большие надежды возлагаются на внедрение в практику исследований, основанных на определении биологических маркеров воспаления, одним из которых является фекальный кальпротектин (ФК) [4,6]. Полученный непосредственно из кишечника, ФК объективно указывает на наличие или отсутствие воспаления, также по его уровню можно судить о степени выраженности воспалительного процесса. Кальпротектин является важным провоспалительным посредником в реакциях острого и хронического воспаления [9,13]. В современных исследованиях показана его высокая чувствительность, специфичность и прогностическая ценность при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [13].

Как потенциальный маркер локального воспаления в кишечнике, ФК имеет ряд преимуществ: он не подвержен воздействию протеолитических ферментов, его концентрация не изменяется даже при хранении кала в течение семи дней при комнатной температуре [8].

Цель исследования: определить прогностическое значение ФК у недоношенных детей с гестационным сроком при рождении менее 32 недель.

Материал и методы исследования

Было проведено проспективное исследование 108 недоношенных детей, рожденных в сроке от 22 до 32 недель гестации, и 27 доношенных новорожденных, которые составили контрольную группу. Недоношенные дети были разделены на две группы. Средний гестационный возраст в первой группе составил $25,9 \pm 0,4$ недели (22,4–28), во второй группе – $29,9 \pm 0,1$ недели (28,2–32). Характеристика обследованных новорожденных представлена в таблице 1.

Помимо общепринятого обследования, включающего лабораторные анализы крови, мочи, кала, рентгенографию грудной клетки и брюшной полости, УЗИ печени, почек, головного мозга, а также количественный метод определения С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), на 3–4-й день жизни проводили анализ кала на кальпротектин.

Для определения ФК применяли стандартные наборы реактивов, предназначенные для количественного определения методом иммуноферментного анализа, фирмы PhiCal®.

Таблица 1
Характеристика обследованных новорожденных

Признак	1 группа (n=32), M±m	2 группа (n=76), M±m
Гестационный возраст (недель)	25,9±0,4 (22,4–28)	29,9±0,1* (28,2–32)
Вес при рождении (г) Колебания	974±60,3 (803–1138)	1452±58,5* (820,0–2106,0)
Длина при рождении (см) Колебания	32,4±0,8 (27–36)	36,5±0,3*
Соотношение мальчиков и девочек (М/Д): абс. %	5/11 31,2/68,8	17/31 44,7/55,3
От 1 беременности (n/%)	10 (31,2%)	34 (44,7%)
От 2 беременности	6 (18,7%)	10 (13,1%)
3-я и более беременности	16 (50%)	32 (42,2%)
Длительность безводного периода (ч)	12,7±6,6 (0–96)	16,6±7,0 (0–192)
Презклампсия тяжелой степени у матери	8 (25%)	22 (29%)
Не получили антенатальную стероидную профилактику или она не была завершена	4 (12,5%)	22 (29%)*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей первой и второй групп.

Таблица 2

Значения маркеров воспаления в исследуемых группах

Показатель	1 группа	2 группа	Контроль
Уровень ФК	137,20±12,90*	95,85±6,73*	50,12±5,91 мкг/г
СРБ	15,6±1,3*	14,4±1,2*	8,23±1,12
ЛИИ	0,06±0,00	0,06±0,00	0,05±0,01

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей с контрольной группой.

Расчет концентрации ФК осуществляли с помощью калибровочной кривой. Концентрацию ФК выражали в мкг калпротектина на 1 г фекалий.

Расчеты производились с использованием пакета статистических программ StatSoft STATISTICA-6. Корреляционный анализ проводили на основе линейного коэффициента корреляции Пирсона r .

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Результаты исследования

Нами выявлено, что уровень ФК, так же, как СРБ, в первой группе детей был достоверно выше, чем во второй (табл. 2) и достигал значений до 137,20±12,9 мкг/г против 95,85±6,73 мкг/г.

Методом однофакторного регрессионного анализа осуществлено определение корреляционной зависимости содержания ФК от клинических и лабораторных показателей. В первой группе имеется положительная зависимость уровня ФК с уровнем лейкоцитов сыворотки при рождении ($r=0,71$), уровнем СРБ ($r=0,63$), продолжительностью неинвазивной респираторной поддержки ($r=0,61$). Кроме того, положительная связь выявлена с задержкой начала стабильной прибавки массы тела ($r=0,51$), то есть воспалительный фон, проявляющийся повышением ФК и СРБ, способствует задержке физического развития детей и удлиняет продолжительность дыхательных расстройств.

Во второй группе положительная корреляционная связь имеется с уровнем ЛИИ ($r=0,38$). Кроме того, выявлено, что повышение уровня ФК, так же, как в первой группе, приводит к задержке прибавки массы тела после 7-го дня жизни ($r=0,34$).

Мы сравнили лабораторные маркеры воспаления в зависимости от развития у детей

Таблица 3

Значения маркеров воспаления у новорожденных в зависимости от наличия некротического энтероколита

Маркеры воспаления	1 группа (n=32)		
	без НЭК (n=26)	НЭК (n=6)	p
СРБ	12,00±2,27	36,00±12,00	<0,05
ЛИИ	0,08±0,01	0,06±0,01	>0,05
ФК	85,50±35,67	214,75± 38,25	<0,05
2 группа (n=76)			
	Без НЭК (n=64)	с НЭК (n=12)	
СРБ	14,74±1,66	14,00±2,00	>0,05
ЛИИ	0,06±0,00	0,06±0,01	>0,05
ФК	100,86±17,90	95,70±5,41	>0,05

Примечание: p – достоверность различий при сравнении групп детей с НЭК и без НЭК.

в последующем НЭК. В первой группе НЭК диагностировали на 10,4±5,32 день жизни у 6 (18,7%) детей. При сравнении показателей воспаления в группах было установлено, что значения ФК и СРБ были достоверно выше у детей, у которых в последующем развился НЭК.

Во второй возрастной группе НЭК развился на 8,5±5,43 дня жизни у 15,8%, однако значения ФК, СРБ и ЛИИ не выявило достоверных различий между сравниваемыми группами (табл. 3).

Обсуждение

Известно, что ФК составляет до 60% белка цитоплазмы нейтрофилов, обладает бактериостатическими и фунгицидными свойствами, сопоставимыми с минимальными ингибирующими концентрациями антибиотиков, а также участвует во взаимодействии лейкоцитов с клетками эндотелия, стимулирует приток лейкоцитарных клеток в очаг воспаления в слизистой кишечника, определяя воспалительный ответ [9–11].

Так, в исследовании С.С. Chen и соавт. (2012) показано, что уровень ФК существенно выше при бактериальных инфекциях (сальмонеллез, кампилобактериоз) по сравнению с вирусными (аденовирусная, норовирусная, ротавирусная) [7]. В недавних исследованиях было подтверждено, что ФК существенно возрастает при бактериальных кишечных инфекциях [9] и может быть рекомендован для ранней дифференциальной диагностики бактериального и вирусного гастроэнтерита.

Нами установлено, что содержание ФК зависит от гестационного возраста. При этом концентрации ФК в образцах стула у детей со сроком гестации 22–27 недель превышали его значения у детей со сроком гестации 28–32 недель почти в 1,5 раза. Характерно, что рост значений ФК был сопоставим со значениями СРБ в сыворотке крови в возрастной группе до 28 недель. Отсутствие описанных

параллелей у недоношенных детей более старшего гестационного возраста (28–32 недели) диктует необходимость поиска других предикторов развития таких грозных осложнений, как НЭК.

По мнению ряда авторов, наличие ФК в просвете кишечника пропорционально количеству нейтрофильных гранулоцитов, и его оценка может быть надежным биомаркером бактериального воспаления [8,12].

И.К. Кессаева и соавт. выявили связь концентрации ФК с уровнем СРБ и количеством лейкоцитов в образцах стула, что свидетельствует о патогенетической роли ФК и возможности его использования для ранней докультуральной верификации бактериальных диарей [3]. Наши данные согласуются с данными

Г.Б. Алтынбаевой, которая выявила, что ФК является неинвазивным маркером НЭК у недоношенных с малым к гестационному сроку весом [1].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что определение ФК является объективным и неинвазивным тестом, который может быть использован в качестве предиктора НЭК для недоношенных, рожденных в сроке до 28 недель. Рациональная стратегия диагностики на начальных этапах заболевания будет способствовать своевременной профилактике неблагоприятных исходов заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтынбаева ГБ, Божбанбаева НС, Овсянников ДЮ. (2018). Опыт применения экспресс-тестов в диагностике некротического энтероколита у недоношенных детей. Педиатрия. 97 (5): 170–175.
2. Архипова МЮ, Захарова СЮ. (2016). Оценка состояния здоровья глубоко недоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1:32–36.
3. Кессаева ИК, Калоева ЗД, Барычева ЛЮ, Голубева МВ. (2015). Информативность фекального кальпротектина в диагностике острых кишечных инфекций у детей. Фундаментальные исследования. 1–1: 87–91.
4. Татьяна ОФ, Потапов АС, Намазова ЛС и др. (2008). Фекальный кальпротектин — маркер кишечного воспаления при заболеваниях кишечника у детей. Педиатрическая фармакология. 5;3:13–19.
5. Caplan MS, Fanaroff A. (2017). Necrotizing: A historical perspective. Seminars in perinatology. WB Saunders. 41;1:2–6.
6. Carroccio A, Jacono G, Cottone M. (2003). Diagnostic Accuracy of Fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. Clinical Chemistry. 49:861–867.
7. Chen CC. et al. (2011). Usefulness of fecal lactoferrin in predicting and monitoring the clinical severity of infectious diarrhea. J. Gastroenterol. 17; 37: 4218–4224.
8. Grover M, Herfarth H. (2009). The functional-organic dichotomy: postinfectious irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease-irritable bowel syndrome. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 7;1: 48–53.
9. Nakatani Y, Mikami M. (2003). Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 26;6: 753–760.
10. Striz I, Trebichavsky I. (2004). Calprotectin — pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. Physiological Research. 53; 3: 245–253.
11. Stroncek DF, Shankar RA, Skubitz KM. (2005). The subcellular distribution of myeloid-related protein 8 (MRP8) and MRP14 in human neutrophils. Journal of Translational Medicine. 3: 36.
12. Sykora J et al. (2010). Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis. Acta Paediatr. 99; 9: 1389–1395.
13. Weh J, et al. (2013). Discriminatory potential of C-reactive protein, cytokines, and fecal markers in infectious gastroenteritis in adults. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 77;1: 79–84.

Сведения об авторах:

Хасанова Саида Сабировна — к.мед.н., зам. директора Республиканского перинатального центра РУз. Адрес: г. Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Боги-Шамол, 223а; тел +998712602871.

Камилова Алтиной Турсуновна — д.мед.н., проф., руководитель отдела гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. Адрес: г. Ташкент, ул. Чимбай 2, проезд Талант,3.

Статья поступила в редакцию 01.11.2018 г.; принята в печать 29.01.2019 г.

УДК [616.329/.33+616.342]-002-053.2

Н.В. Кирьянчук

Моторные дисфункции желудка при сочетанных поражениях пищевода и органов гастродуоденальной зоны у детей

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):30-33; doi 10.15574/SP.2019.97.30

Цель — изучение состояния моторной функции желудка у детей с сочетанным поражением пищевода и органов гастродуоденальной зоны.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 57 детей в возрасте от 12 до 17 лет с сочетанными заболеваниями пищевода и гастродуоденальной зоны. Диагноз верифицировали на основании данных эзофагогастродуоденоскопии. С целью изучения моторной функции желудка всем детям проведена электрогастрография.

Результаты. Моторные дисфункции желудка у детей с сочетанным поражением пищевода и органов гастродуоденальной зоны представлены преимущественно гипокINETической дискинезией ($p < 0,05$). У детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с поражением слизистой пищевода гипокINETические дискинезии желудка встречались достоверно чаще ($p < 0,5$) по сравнению с детьми, у которых слизистая пищевода не изменена. Частота гипокINETических дискинезий желудка зависит от степени выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выводы. Результаты исследования подтверждают необходимость дифференцированного подхода к коррекции моторно-эвакуаторных нарушений у детей с хронической гастродуоденальной патологией с целью снижения частоты возникновения на ее фоне гастроэзофагеального рефлюкса.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастродуоденальная патология, дети, моторная функция желудка.

Gastric motility disorders in children with co-existing pathology of esophagus and organs of gastroduodenal area

N.V. Kirianchuk

V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Objective — to study gastric motility in children with co-existing pathology of esophagus and organs of gastroduodenal area.

Material and methods. 57 children aged from 12 to 17 years with co-existing pathology of esophagus and organs of gastroduodenal area were observed. Diagnosis was verified by upper endoscopy. For studying gastric motility electrogastrography was carried out.

Results. Hypokinetic gastric motility disorder exceeds ($p < 0,05$) hyperkinetic in children with co-existing pathology of esophagus and organs of gastroduodenal area.

Incidence of hypokinetic gastric motility disorders is higher ($p < 0,5$) in children with GERD with affection of mucous membrane of esophagus in compare to children with GERD with normal mucous membrane of esophagus. Incidence of hypokinetic dyskinesia of stomach depends on excessiveness of inflammation of mucous membrane of stomach and duodenum.

Conclusions. Research shows that children with chronic gastroduodenal pathology need correction of motility of stomach for prevention of GERD.

Key words: GERD, gastroduodenal pathology, children, gastric motility.

Моторні дисфункції шлунка у дітей з поєднаним ураженням стравоходу та органів гастродуоденальної зони

Н.В. Кіріячук

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Мета — вивчення стану моторної функції шлунка у дітей з поєднаним ураженням стравоходу та органів гастродуоденальної зони.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилось 57 дітей віком від 12 до 17 років із поєднаним ураженням стравоходу та органів гастродуоденальної зони. Діагноз верифіковано за даними езофагогастродуоденоскопії. З метою вивчення моторної функції шлунка усім дітям проведено електрогастрографію.

Результати. Моторні дисфункції шлунка у дітей з поєднаним ураженням стравоходу та органів гастродуоденальної зони представлено здебільшого гіпокINETичними дискінезіями ($p < 0,05$). У дітей з гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою з ураженням стравоходу гіпокINETичні дискінезії шлунка зустрічались частіше, ніж у дітей без змін слизової стравоходу ($p < 0,5$). Частота гіпокINETичних дискінезій шлунка залежить від ступеня виразності запальних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Висновки. Результати дослідження підтверджують необхідність диференційованого підходу до корекції моторно-евакуаторних порушень у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією з метою зниження частоти виникнення на її тлі гастроэзофагеального рефлюксу.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, гастродуоденальна патологія, діти, моторна функція шлунка.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в настоящее время рассматривается как обусловленное нарушениями моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся спонтанным и/или регулярным забросом в пищевод желудочного и дуоденального содержимого, что приводит к поражению дистального отдела пищевода [5]. Частота ГЭРБ в популяции

составляет от 7% до 60%, а у детей, по данным различных авторов, колеблется от 2–4% до 8,7–49% [6]. В педиатрической практике в большинстве случаев наблюдается одно-временное вовлечение в патологический процесс пищевода и органов гастродуоденальной зоны [1]. Так, при хронических гастродуоденитах ГЭРБ встречается в 38,1% случаев, а при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК) эзофагит встречается практически у всех детей [9,11].

По мнению большинства авторов, нарушение моторики верхних отделов пищеварительного тракта создает условия для более высокой заболеваемости ГЭРБ среди детей, страдающих патологией гастродуоденальной зоны [3,4,7,13]. Длительное существование нарушений гастродуоденальной моторики и координации сокращений пилорического сфинктера ведет к развитию гастропареза (ослаблению моторно-эвакуаторной функции желудка), на фоне которого у значительного числа больных эпизоды гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) развиваются даже при нормальных показателях давления нижнего пищеводного сфинктера [8,12,15]. Механизм ГЭР в данном случае связан с высоким градиентом давления между желудком и пищеводом. У части пациентов играет роль распространение градиента давления из ДПК. Кроме того, у части пациентов вследствие нарушений моторной функции желудка пища плохо перемешивается с его содержимым и формируется «озерцо» кислоты вблизи кардии. Этот механизм играет роль в возникновении постпрандиальных рефлюксов [2]. В то же время ряд авторов считают, что вопрос о значении моторной дисфункции желудка для возникновения ГЭРБ является спорным. Некоторые исследователи указывают на наличие гипомоторной дисфункции желудка лишь у 50% лиц с симптомами рефлюкса [14]. У других авторов этот показатель варьирует от 8 до 38% без четкой связи с тяжестью эзофагита [10]. Таким образом, дальнейшее исследование моторной функции желудка при сочетанном поражении пищевода у детей остается целесообразным.

Цель настоящего исследования — изучение состояния моторной функции желудка у детей с сочетанным поражением пищевода и органов гастродуоденальной зоны.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 57 детей в возрасте от 12 до 17 лет с сочетанными заболеваниями пищевода и гастродуоденальной зоны (ГЭРБ и хронический гастродуоденит). Диагноз был верифицирован с помощью эзофагогастродуоденоскопии.

У всех детей проводилось изучение моторной функции желудка с помощью регистрации миоэлектрической активности желудка, которая отражала способность гладкой мускулатуры к сокращению. По величине суммарного потенциала действия желудка (СПДЖ) судили

о состоянии моторной функции органа. Результаты предварительного изучения миоэлектрической активности у 30 практически здоровых детей показали, что значение СПДЖ у них составляло от 0,14 мВ до 0,18 мВ и соответствовало нормальной моторной функции желудка [13]. При регистрации СПДЖ ниже 0,14 мВ у наблюдаемых нами детей констатировали гипокинетический вариант дискинезии желудка. Гиперкинетический вариант моторной дисфункции желудка диагностировали у детей со значением СПДЖ выше 0,18 мВ

С целью изучения влияния моторной дисфункции желудка на состояние слизистой пищевода дети были разделены на группы: у детей с сочетанием ГЭРБ и ХГП имели место эрозивный (19 детей) и катаральный эзофагит (19 детей); у части детей (19 детей) имела место ГЭРБ без эзофагита.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Статистическую обработку полученных результатов проводили согласно рекомендаций С. Гланц и А. Бююль (2002). Статистические данные представлены в виде средних значений и их ошибок ($M \pm m$). Для сравнения количественных данных использовали критерий Стьюдента, Ньюмана—Кейсла. Качественные показатели сравнивали с помощью непараметрических методов (критериев χ^2 , Фишера). С целью выявления степени связи между параметрами применяли корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона.

Таблица 1

Частота моторных дисфункций желудка у детей с сочетанным поражением пищевода и органов гастродуоденальной зоны

Клинический вариант сочетанного поражения пищевода и гастродуоденальной зоны	Частота встречаемости моторной дисфункции желудка, n (% \pm m)
Сочетание ГЭРБ с эрозивным эзофагитом и ХГП (n=19)	9 (47,4 \pm 6,6)
Сочетание ГЭРБ с катаральным эзофагитом и ХГП (n=19)	15 (78,9 \pm 5,4)*
Сочетание ГЭРБ без эзофагита и ХГП (n=19)	10 (52,6 \pm 11,5)

Примечание: * — статистически значимое различие ($p < 0,05$) частоты встречаемости моторных дисфункций у детей с ГЭРБ с катаральным эзофагитом по сравнению с детьми с ГЭРБ с эрозивным эзофагитом и детьми с ГЭРБ без эзофагита.

Таблица 2

Частота моторных дисфункций желудка у детей с сочетанным поражением пищевода и органов гастроудоденальной зоны

Состояние моторной функции желудка	Сочетание ГЭРБ с эрозивным эзофагитом и ХГП (n=19)		Сочетание ГЭРБ с катаральным эзофагитом и ХГП (n=19)		Сочетание ГЭРБ без эзофагита и ХГП (n=19)	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
Гиперкинетическая дискинезия желудка	0	—	2	10,5±7,3	5	26,3±10,1
Гипокинетическая дискинезия желудка	9	47,4±10,1*	13	68,4±10,6***	5	26,3±10,1
Нормальная моторная функция желудка	10	52,6±11,5	4	21,05±9,4	9	47,4±11,4

Примечания: * — статистически значимое различие ($p < 0,05$) частоты гипокинетических дискинезий желудка и гиперкинетической дискинезии желудка у детей с эрозивными и катаральными эзофагитами на фоне ХГП; *** — статистически значимое различие ($p < 0,05$) частоты встречаемости гипокинетических дискинезий желудка у детей с катаральными эзофагитами по сравнению с группой детей с ГЭР без эзофагита.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что нарушение миоэлектрической активности желудка имело место у 34 (59,6±6,5%) пациентов. С максимальной частотой увеличение СПДЖ отмечалось у детей с катаральным эзофагитом, сочетанным с хронической гастроудоденальной патологией (ХГП) (табл.1).

Из общего числа детей с сочетанным поражением пищевода и органов гастроудоденальной зоны гипокинетическая дискинезия желудка встречалась у 27 (47,3±6,6%) детей, что достоверно ($p < 0,05$) превышало частоту гиперкинетической (7 детей; 12,3±4,4%). У 24 (42,1±6,5%) детей регистрировались нормальные показатели СПДЖ.

Нами было изучено состояние моторной функции у детей в зависимости от характера поражения слизистой пищевода. У детей с сочетанием ГЭРБ и ХГП имели место эрозивный и катаральный эзофагит (табл. 2). У части детей слизистая пищевода была без изменений.

Гипокинетическая дискинезия желудка достоверно чаще ($p < 0,05$) встречается у детей с ГЭРБ с катаральным эзофагитом, а также

у детей с ГЭРБ с эрозивным эзофагитом ($p > 0,05$) по сравнению с детьми с ГЭР без эзофагита.

Анализ показателей миоэлектрической активности желудка у детей с различным характером поражения пищевода показал следующее. Средние значения СПДЖ у детей с гипокинетической дискинезией и эрозивным или катаральным эзофагитом были достоверно ($p < 0,001$) ниже по сравнению с данными показателями у детей с ГЭР на фоне гастроудоденальной патологии без поражения слизистой пищевода (табл. 3).

Нами также было изучено состояние моторной функции желудка у детей в зависимости от характера поражения слизистой желудка и ДПК, выявленного при эндоскопическом исследовании. Из общего числа обследованных нами детей у 38,6% (22 больных) ГЭР и эзофагит развивались на фоне умеренно выраженной эритематозной гастроудоденопатии. У данной подгруппы пациентов имели место с одинаковой частотой как гипокинетическая дискинезия желудка (7 больных, 31,8±10,3%), так и гиперкинетическая дискинезия (5 больных, 22,7±8,9).

Таблица 3

Состояние миоэлектрической активности желудка у детей с сочетанной патологией пищевода и органов гастроудоденальной зоны (СПДЖ, мВ)

Состояние моторной функции желудка	Сочетание ГЭРБ с эрозивным эзофагитом и ХГП (n=19)		Сочетание ГЭРБ с катаральным эзофагитом и ХГП (n=19)		Сочетание ГЭРБ без эзофагита и ХГП (n=19)	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Гиперкинетическая дискинезия желудка	0	—	2	0,19±0,01*	5	0,2±0,01*
Гипокинетическая дискинезия желудка	9	0,09±0,008***	13	0,08±0,002***	5	0,11±0,01*
Нормальная моторная функция желудка				0,16±0,002		

Примечания: * — статистически значимое различие ($p < 0,001$) средних значений СПДЖ у детей с сочетанным поражением пищевода и гастроудоденальной зоны по сравнению с контрольной группой; *** — статистически значимое различие ($p < 0,001$) средних значений СПДЖ у детей с ГЭРБ с эрозивным эзофагитом и у детей с ГЭРБ с катаральным эзофагитом по сравнению с детьми с ГЭР без эзофагита.

У детей с эритематозной гастропатией с лимфоидной гиперплазией (24 случая; 42,1%) моторная дисфункция желудка была представлена преимущественно гипокинетической дискинезией. Встречалась она у 11 (45,8±10,7%) детей, что статистически значимо ($p < 0,05$) превышало частоту гиперкинетической дискинезии, которая имела место только у 2 (8,3±5,6%) детей.

Из 11 (19,2%) больных с деструктивными поражениями слизистой ДПК гипокинетические дискинезии желудка отмечались у 8 (72,7±15,7%) больных, что превышало частоту гиперкинетических дискинезий (3 больных; 37,5±17,1%), однако это различие не является статистически значимым ($p > 0,05$).

Таким образом, у детей с сочетанными поражениями пищевода и органов гастродуоденальной зоны моторные дисфункции желудка представлены преимущественно гипокинетическими дискинезиями. Частота их зависит от степени выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и ДПК. Снижение сократительной способности гладкой мускулатуры желудка приводит к замедленной эвакуации пищи, что в дальнейшем способствует повышению внутрижелудочного давления,

формированию ГЭР и поражению слизистой пищевода у детей. Об этом свидетельствует тот факт, что гипокинетические дискинезии желудка более часто встречались у пациентов с катаральным и эрозивным эзофагитом.

Результаты исследования подтверждают необходимость дифференцированной коррекции моторно-эвакуаторных нарушений у детей с ХГП с целью снижения частоты возникновения на ее фоне ГЭРБ.

Выводы

1. У детей с сочетанным поражением пищевода и органов гастродуоденальной зоны наиболее часто встречаются гипокинетические дискинезии.

2. У детей с ГЭРБ с поражением слизистой пищевода гипокинетические дискинезии желудка встречались достоверно чаще по сравнению с детьми, у которых слизистая пищевода не изменена.

3. Гипокинетические дискинезии желудка зависят от степени выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и ДПК.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Белоусов ЮВ. (2012). Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы у детей. *Здоровье ребенка*. 1:134–136.
- Бордин ДС, Колбасников СВ. (2012). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к лечению. *Лечащий врач*. 7:34–37.
- Буторина НВ, Вахрушев ЯМ, Запруднов АМ. (2010). Постпрандиальное исследование моторной функции желудка у детей с ГЭРБ. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*, 5, Прил. №36:6.
- Голубь ИВ, Пасечников ДВ, Удовиченко ТГ. (2010). Нарушение моторики желудка у больных с ГЭРБ, имеющих симптомы диспепсии. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 5, Прил. №36:8.
- Зубаренко ОВ, Кравченко ТЮ. (2013). Сучасний погляд на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей. *Перинатологія і педіатрія*. 1:17–19.
- Крючко ТО, Несіна ІМ. (2013). Особливості позастравохідних проявів гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей. *Здоровье ребенка*. 4:16–19.
- Ливзан МА, Костенко МБ. (2012). Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патофизиологический и клинический перекрест. *Лечащий врач*. 1:80.
- Пасечников ДВ, Булгаков СА, Пасечников ВД. (2010). Существует ли зависимость между нарушениями моторики пищевода и желудка у больных ГЭРБ? *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 5, Прил. №36:14.
- Старец ЕА, Трухальская ВВ. (2014). Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс у детей: этиологические факторы и прогнозирование течения. *Достижения биологии та медицини*. 1:50–54.
- Фадеевко ГД, Чирва ОВ. (2014). Синдром перекреста функциональных заболеваний органов пищеварения: некоторые вопросы патогенеза и коррекции. *Сучасна гастроентерологія*. 3:9–15.
- Шадрин ОГ. (2015, Март 27) Педиатрические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Здоров'я України*. <http://health-ua.com/article/3678.html>
- Юлиш ЕИ, Чернышева ОЕ, Кривушев БИ, Глинская ЕВ. (2013). Нарушения моторно-эвакуаторной деятельности пищеварительного тракта у детей и их коррекция. *Современная педиатрия*. 2:17–19.
- Kushch IG, Zimnytska TV, Voloshin KV, Kamarchuk LV, Rakovskaya LA, Korenev NM, Belousova OJu. (). Gastric and Colonic Myoelectrical Activity in Children with Overlapping Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *Pediatr Neonatal Nurs Open Access*. 2(4). doi 10.16966/2470-0983.118.
- Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G, McCallum RW, Bharucha AE, Mayer EA, Hamilton F. (2009). Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 22(2):113–33.
- Yeh AM, Golianu B. (2014). Integrative treatment of reflux and functional dyspepsia in children. *Children (Basel)*. 2 (1): 119–33.

Сведения об авторах:

Кирьянчук Наталия Валерьевна — ассистент каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ имени В.Н. Каразина. Адрес: г. Харьков, просп. Юбилейный, 52а.
Статья поступила в редакцию 15.10.2018 г.; принята в печать 12.02.2019 г.

УДК 616-053.32-056

В.К. Козакевич, О.Б. Козакевич, Л.С. Зюзіна

Оцінка ризику затримки мовленнєвого розвитку дітей, які народились з дуже і надзвичайно малою масою тіла

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):34-38; doi 10.15574/SP.2019.97.34

Мета: встановити клініко-генетичні детермінанти формування затримки мовленнєвого розвитку (МР) дітей, які народилися з дуже та надзвичайно малою масою тіла, та розробити алгоритм прогнозування вказаного стану.

Матеріали і методи. Проведено когортне проспективне дослідження, в яке включено 155 дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла. Вивчено їх МР у 6, 12, 18, 24 та 36 місяців життя та встановлені детермінанти, що його визначають.

Результати та висновки. Виявлено, що у 24 місяці скорегованого віку затримку МР мають 30,9% дітей, у 36 місяців — майже 25% дітей, які народилися з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла. Важливими модулями, які сприяють затримці мовленнєвого розвитку, виявилися важкі внутрішньоплощадкові крововиливи, перенесена анемія на першому році життя, фізичний розвиток, соціально-економічний статус родини. Розроблена модель прогнозування затримки МР у ранньому віці у дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні.

Висновки. Запропонована модель має високу специфічність (84,88%) та помірну чутливість (55,88%), що свідчить про можливість її застосування у практичній медицині.

Ключові слова: прогнозування, мовленнєвий розвиток, дуже мала маса тіла, надзвичайно мала маса тіла, передчасно народжені діти.

Risk assessment of delayed speech development of children born with very low and extremely low body weight

V.K. Kozakevych, O.B. Kozakevych, L.S. Ziuзина

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Aim. To establish the clinical and genetic determinants of the formation of delayed speech development in infants with very low and extremely low birth weight and to develop a prediction algorithm for this condition.

Materials and methods. A cohort prospective study was conducted, which included 155 infant with very low and extremely low birth weight. Their speech development in 6, 12, 18, 24 and 36 months of life was studied and determinants determined.

Results. It was found that 30.9% of children at the adjusted age of 24 months and almost 25% of children born with low and extremely low body weight at the age of 36 months have delayed speech. Important factors that promote delayed speech turned out to be severe intraventricular hemorrhages, postponed anemia in the first year of life, physical development and socio-economic status of the family. Forecasting model for delayed speech in early age for children born with low and extremely low body weight is devised.

Conclusion: proposed model has high specificity (84.88%) and restrained sensitivity (55.88%) that testifies about ability to use it in practical medicine.

Key words: forecasting, speech development, very low body weight, extremely low body weight, premature children.

Оценка риска задержки речевого развития детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела

В.К. Козакевич, О.Б. Козакевич, Л.С. Зюзіна

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Цель: определить клинико-генетические детерминанты формирования задержки речевого развития (РР) детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, разработать алгоритм прогнозирования указанного состояния.

Материалы и методы. Проведено когортное проспективное исследование, в которое включено 155 детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Изучено их РР в 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев жизни и установлены определяющие его детерминанты.

Результаты. Виявлено, що в 24 місяця скорректированного возраста задержку РР имеют 30,9% детей, в 36 месяцев — почти 25% детей, родившихся с очень и экстремально низкой массой тела. Важными модулями, способствующими задержке РР, оказались тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния, перенесенная анемия на первом году жизни, физическое развитие, социально-экономический статус семьи. Разработана модель прогнозирования задержки РР в раннем возрасте у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Выводы. Предложенная модель имеет высокую специфичность (84,88%) и умеренную чувствительность (55,88%), что свидетельствует о возможности ее применения в практической медицине.

Ключевые слова: прогнозирование, речевое развитие, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, преждевременно рожденные дети.

Вступ

Удосконалення акушерської та неонатальної допомоги, як у світі, так і в Україні, сприяло значному зниженню смертності дітей з дуже малою масою тіла (ДММТ) і надзвичайно малою масою тіла (НММТ) при народженні [1,7,9–12,14,17]. Але зі зростанням рівнів виживання збільшився відсоток дітей із когнітивними розладами [15,16,18,19]. Психічні розлади, у тому числі затримка мовленнєвого розвитку (МР), в свою чергу, призвели до збільшення витрат на реабілітацію та соціальну адаптацію лібіоко недоношених дітей [5,10–12,20].

Особливо важливо вчасно виявити групи ризику щодо несприятливого прогнозу розвитку мовлення у вкрай недоношених дітей для раннього втручання з метою профілактики порушень і уникнення формування інвалідизації у майбутньому [4,9]. Тому побудова валідних клінічних прогностичних моделей на основі вивчення впливу значущих соціальних, клініко-генетичних факторів у розвиток затримки МР у даній когорти дітей може стати підґрунтям для створення комплексної профілактичної програми раннього втручання.

У роботах зарубіжних та вітчизняних учених доведено роль генів сімейства глутатіон-S-трансфераз (GST), ренін-ангіотензинової системи (ACE, AGT2R1) та eNOS у розвитку патологічних станів на ранніх етапах онтогенезу та в розвитку важкої перинатальної патології [2,8,20]. Нашими попередніми роботами доведено внесок поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз у розвиток порушення фізичного розвитку вкрай недоношених дітей та дітей з бронхолегеневою дисплазією [5,6]. Тому ми припустили, що поліморфізм зазначених генів може впливати й на розвиток затримки мовлення передчасно народжених дітей.

Метою даного дослідження стало встановити клініко-генетичні детермінанти формування затримки мовленнєвого розвитку дітей, які народилися з дуже та надзвичайно малою масою тіла, та розробити алгоритм прогнозування вказаного стану.

Дослідження виконане у рамках науково-дослідницької роботи «Розробити методики підбору контингенту для роботи, пов'язаної з біологічною безпекою на підґрунті виявлення індивідуальних особливостей генотипу». Реєстраційний номер 0114U000785.

Матеріал і методи дослідження

Для досягнення мети проведено мультицентрове когортне проспективне дослідження, що включало 155 дітей, які спостерігалися у центрі розвитку дитини Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні. Оцінювання МР проводили у 6, 12, 18, 24 та 36 місяців як хронологічного віку (ХВ), так і скорегованого віку (СВ) згідно з наказом МОЗ України від 20.03.2008 р. № 149 «Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [3].

Дослідження проводилось згідно із стандартами біоетики. Методики клінічних і генетичних досліджень доповідалися на засіданні біоетичної комісії Української медичної стоматологічної академії. Батьки усіх дітей дали згоду на дослідження та збір даних щодо з'ясування соціально-економічного статусу родини.

Дітей категоризували на: «затримку МР» (І група) — у разі відставання появи навиків на 3 місяці у дітей віком 24 місяці ХВ і СВ та на «нормальний МР» (ІІ група) — у разі відсутності такого відставання (відповідно 68 та 87 дітей).

Досліджували внесок у порушення МР таких детермінант: демографічні характеристики (n=9), соціально-економічний статус родини (n=6), особливості антенатального та інтра-

натального періодів (n=9), стан дитини відразу після народження та обсяги первинної реанімації (n=4), діагнози та обсяги лікування на стаціонарному та позастаціонарному етапах (n=23), особливості харчування (n=10), а також внесок генетичних моделей: співставлення «+» vs. «-» генів GSTT1 та GSTM1; доміантних моделей: (GG+AG vs. AA) гена *GSTP1*, (DD+DI vs. II) гена *ACE*; (CA+AA vs. AA) гена *AGT2R1* та (aa + ab vs. bb) гена *e NOS*.

Матеріалом для генетичного дослідження слугувала периферична венозна кров. Збір проводили протягом перших трьох діб після народження у кількості 0,25 мл у пробірці закритої системи «Моноветт». Для визначення поліморфних варіантів після процедури виділення зразків ДНК з отриманого матеріалу, яку виконували за допомогою комерційного набору реагентів «ДНК-сорб-В», проводили молекулярно-генетичне дослідження з використанням методів полімеразної ланцюгової реакції [13].

Статистичний аналіз проводили з використанням програми STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США). Відношення шансів (ВШ) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) були використані для ідентифікації факторів ризику. Порівняння відносних або виражених у відсотках величин здійснювалося за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат). Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Прогнозування наслідків (затримка/нормальний мовленнєвий розвиток) виконували за допомогою простого та покрокового множинного логістичного регресійного аналізу, шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ), 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) та предиктивних значень (коефіцієнта β) досліджуваних змінних. Операційні характеристики клінічної прогностичної моделі визначали за розрахунками чутливості, специфічності, позитивного предиктивного значення (ППЗ) та негативного предиктивного значення (НПЗ). Для оцінювання діагностичної точності моделі застосовували показник AUC (area under the curve) — площу під ROC кривою.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз МР дітей упродовж катамнестичного спостереження засвідчив, що у 6 місяців, як ХВ, так і СВ, майже всі діти мали затримку МР. До 12 місяців, як ХВ, так і СВ, частки дітей із затримкою МР зменшувалися та становили 83,2% і 51,1% відповідно (рис. 1). У подальшому у 24 місяці, як ХВ, так і СВ, порівняно

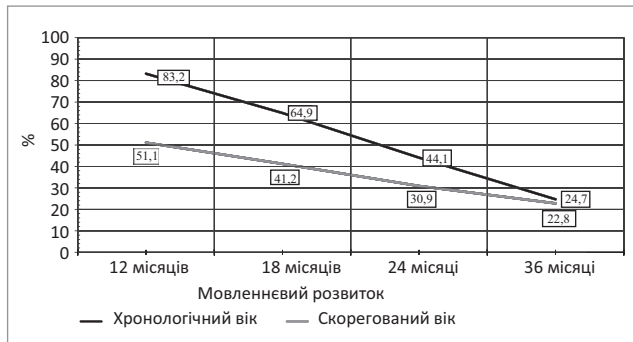


Рис. 1. Динаміка кількості дітей із затримкою мовленнєвого розвитку

з 12 місяцями, частка таких дітей зменшувалася, але це зменшення не мало статистичної значущості ($p=0,029$). Як видно з рис. 1, кількість дітей із затримкою МР у 24 місяці ХВ становила 44,1%, а у 24 місяці СВ – 30,9%. У 36 місяців частки дітей із затримкою МР зменшилися (відповідно $p=0,001$ та $p=0,058$), але залишалися високими, – 24,7% та 22,8% дітей.

Дані зміни у МР не суперечать даним літератури щодо повільного його розвитку у зазначеного контингенту немовлят [7,11,21].

Для з'ясування ролі окремих чинників, які можуть потенційно впливати на затримку МР у передчасно народжених дітей, був проведений простий логістичний регресійний аналіз. Незалежною перемінною обрано затримку мовлення у 24 місяці, залежними постійними перемінними – масу та гестаційний вік при

народженні, тривалість штучної вентиляції легень (ШВЛ), залежними дихотомічними змінними – чоловічу стать, деякі захворювання, тривалість грудного вигодовування та групу соціально-економічних факторів.

Проведене дослідження показало, що важливими модулями, які сприяють затримці МР, є важкі внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК), тривала респіраторна підтримка, стан дитини відразу після народження, тривалість грудного вигодовування та соціально-економічний статус родини (табл. 1). Дослідження показало, що жоден з імовірних чинників, які характеризували перебіг вагітності та пологів, не асоціювався із розвитком затримки МР у обстежених дітей.

Зважаючи на отримані дані й для з'ясування ролі генетичної детермінанти у затримці мовленнєвого розвитку обстежених, дітей ми вивчали асоціації між поліморфізмом генів сімейства глутатіон-S-трансфераз, домінантних моделей генів *ACE*; *AGT2R1*, *e NOS* та затримкою МР у обстежених дітей у 24 місяці життя. Результати дослідження засвідчили відсутність достовірного зв'язку між делеційним поліморфізмом генів *GSTT1* або гена *GSTM1* та затримкою МР; між делеційним поліморфізмом гена *ACE*; (*CA+AA* vs. *AA*) гена *AGT2R1* (*aa + ab* vs. *bb*) або гена *e NOS* та затримкою МР у 24 місяці. Проте нами встановлено, що домінантна генетична модель (*GG+AG* vs. *AA*)

Таблиця 1

Зв'язок між затримкою мовлення обстежених дітей та окремими клінічними прогностичними змінними

Прогностичні змінні	I група (n=68)	II група (n=87)	P	ВШ (95% ДІ)	P
Маса тіла при народженні (г) Me (Q1–Q3)	1180 (960–1300)	1270 (1090–1400)	0,007	0,99 (0,996–0,999)	0,010
Зріст (см), Me (Q1–Q3)	38 (35–40)	38 (36–39)	0,919	0,99 (0,90–1,09)	0,906
Чоловіча стать, n (%)	35 (51,47)	36 (41,36)	0,256	1,5 (0,79–2,85)	0,212
Мешканець міста, n (%)	36 (52,94)	52 (59,77)	0,394	0,75 (0,39–1,44)	0,395
Низький рівень матеріального забезпечення, n (%)	18 (26,47)	6 (6,9)	0,001	4,86 (1,8–13,06)	0,002
Середня освіта матері	27 (39,71)	31 (35,6)	0,603	1,19 (0,62–2,28)	0,603
Робітниця, n (%)	22 (32,35)	16 (18,39)	0,045	2,12 (1,01–4,46)	0,047
Неповна родина, n (%)	23 (33,82)	17 (19,54)	0,044	2,10 (1,01–4,37)	0,046
ШВЛ	40 (58,82)	54 (62,07)	0,682	0,87 (0,45–1,67)	0,682
Тривалість ШВЛ (діб), Me (Q1–Q3)	10 (5–20)	5 (2–8)	0,0001	1,1 (1,03–1,17)	0,002
Дихальні розлади, n(%)	49 (72,06)	57 (65,52)	0,385	1,35 (0,68–2,71)	0,385
Важкий РДС, n (%)	21 (30,88)	15 (17,2)	0,046	2,14 (1,0–4,57)	0,048
Сепсис неонатальний n (%)	10 (14,71)	7 (8,05)	0,188	1,97 (0,7–5,48)	0,194
ВУІ, n (%)	23 (33,8)	23 (26,4)	0,318	1,42 (0,7–2,84)	0,319
Менінгіт вроджений, n (%)	4 (5,88)	1 (1,15)	0,116	5,37 (0,58–49,24)	0,137
ВШК, n (%)	30 (44,12)	26 (29,9)	0,067	1,85 (0,9–3,59)	0,069
у т.ч. ВШК III–IV ст.	18 (26,47)	4 (4,6)	0,000	7,47 (2,4–23,2)	0,001
Анемія у 12 місяців	27 (39,71)	15 (17,2)	0,002	3,12 (1,5–6,61)	0,002
Анемія у 24 місяці	4 (5,9)	4 (4,6)	0,720	1,29 (0,3–5,38)	0,700
Грудне вигодовування до 12 міс.	7 (10,29)	27 (31,03)	0,002	0,25 (0,1–0,63)	0,003

Таблиця 2

Асоціації між затримкою мовленнєвого розвитку обстежених дітей та поліморфізмом GST генів і генів ренін-ангіотензинової системи (ВШ; 95%ДІ)

Залежні перемінні	ВШ	95%ДІ	Р
GSTP1 (GG+AG vs. AA)	4,64	1,04–21,44	0,021
GSTT1 «-»	0,18	0,002–5,54	0,274
GSTM1 «-»	0,75	0,04–14,06	0,622
ACE DD+ID	3,4	0,20–202,1	0,332
AGT2R1 CA+CC	1,5	0,10–21,3	0,765
e NOS 4ab+aa	0,19	0,01–2,81	0,184

GSTP1 гена у понад чотири рази підвищує вірогідність затримки МР (табл. 2).

Для створення алгоритму прогнозування розвитку затримки МР застосовано множинний логістичний регресійний аналіз. Після корекції конфаундингів при множинному регресійному аналізі нами виявлено чотири предиктори затримки МР: важкі ВШК, перенесена анемія на першому році життя, соціально-економічний статус родини (вид праці матері — робітниця) та значна затримка постнатального фізичного розвитку (ЗПФР) дитини у шість місяців (табл. 3).

Тому в клінічну прогностичну модель затримки МР нами включено такі дихотомічні прогностичні змінні: важкі ВШК ($\beta=1,73$), анемія на першому році життя ($\beta=0,85$), соціально-економічний статус, а саме вид праці матері —

робітниця ($\beta=0,86$) та значна ЗПФР у 6 місяців життя ($\beta=1,51$) (табл. 4).

Операційні характеристики прогностичної моделі, що включає саме ці чотири фактори, були такими, зокрема чутливість становила 55,88%, специфічність — 84,88%, ППЗ — 74,51%, НПЗ — 70,87% та площа під ROC-кривою — 0,7505 (рис. 2).

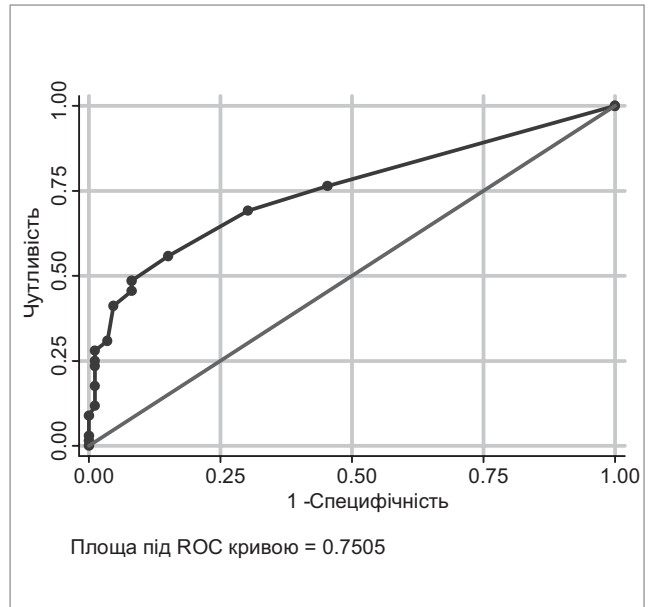


Рис. 2. ROC-крива прогностичної моделі, що включає чотири фактори ризику розвитку затримки мовлення

Таблиця 3

Асоціації між затримкою мовленнєвого розвитку обстежених дітей та визначеними факторами ризику при множинному логістичному регресійному аналізі

Фактор ризику	ВШ	95% ДІ	Р
Маса тіла при народженні (г)	1,001	0,99–1,005	0,297
Незадовільне матеріальне забезпечення	1,02	0,18–5,73	0,979
Вид праці матері — робітниця	2,36	1,02–5,47	0,046
Виховання в неповній родині	2,27	0,55–9,31	0,254
Незадовільні умови проживання	3,26	0,35–30,5	0,299
Доба переведення дитини на повне ентеральне харчування	1,04	0,95–1,13	0,363
Важкі ВШК	5,66	1,68–19,15	0,005
Маса тіла <10 перцентиля при виписці	3,16	0,64–15,62	0,157
Грудне вигодовування при виписці	1,88	0,46–7,62	0,374
Анемія на першому році життя	2,52	1,01–5,43	0,047
Функціональні розлади травлення у 6 місяців	2,73	0,15–3,59	0,698
Функціональні розлади травлення у 12 місяців	1,38	0,38–4,91	0,618
Підвищена захворюваність на гострі інфекційні захворювання органів дихання	2,71	0,61–12,03	0,186
Значна ЗПФР у 6 місяців	4,54	1,86–11,26	0,001

Таблиця 4

Прогностична модель розвитку затримки мовленнєвого розвитку у передчасно народжених дітей та її операційні характеристики

Прогностична змінна	В	М	ВШ (95% ДІ)	Р	ROC
Вид праці матері — робітниця	0,86	0,43	2,36 (1,02–5,47)	0,046	
Значна ЗПФР у 6 місяців	1,51	0,46	4,57 (1,86–11,25)	0,001	
ВШК III–IV ст.	1,73	0,62	5,66 (1,68–19,15)	0,005	
Анемія на 1 року життя	0,85	0,43	2,5 (1,01–5,43)	0,047	
_cons	-1,26	0,27		0,000	0,7505

Висновки

1. За результатами аналізу, у 24 місяці скорегованого віку затримку мовленнєвого розвитку мають 30,9% дітей, у 36 місяців — майже 25% дітей, які народилися з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла.

2. Важливими модулями, які сприяють затримці МР, виявилися важкі ВШК, перенесена анемія на першому році життя, фізичний розвиток та соціально-економічний статус родини.

3. Запропонована нами модель прогнозування затримки МР у ранньому віці у дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні має високу специфічність (84,88%) та (55,88%), що свідчить про можливість застосування розробленої моделі прогнозування в практичній медицині (відділеннях виходжування передчасно народжених дітей та на дільниці) для своєчасного застосування комплексу профілактичних втручань.

На нашу думку, ефективність програм катamnестичного спостереження покращиться тоді, коли до них будуть своєчасно включатися діти з групи ризику, які мають предиктори виникнення порушень розвитку.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на: а) виявлення специфічних генів-кандидатів, які беруть участь у розвитку порушень МР на більшій когорті передчасно народжених та дітей з дуже малою і надзвичайно малою масою тіла для остаточного доведення ролі генетичних механізмів у порушеннях розвитку вкрай недоношених дітей та коригуючого внеску системи катamnестичного спостереження у їх розвиток; б) розробку нових підходів до оцінки ризику розвитку порушень мовленнєвого розвитку передчасно народжених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла та індивідуалізованого підходу до їх профілактики та лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Аряев НЛ, Котова НВ. (2011). Реалии и перспективы выхаживания детей с экстремально малой массой тела при рождении в мире и в Украине. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. I; 1:102—107.
- Горовенко НГ, Знаменська ТК, Ковальова ОМ та ін. (2010). Генетичний моніторинг новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії (наприклад і генів сімейства глутатіон-S-трансфераз). Методичні рекомендації. Полтава:35.
- Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років: наказ МОЗ України №149 від 23.03.2008. (2008). Офіційний вісник України: 67.
- Козакевич ОБ. (2016). Фізичний розвиток вкрай недоношених дітей упродовж перших трьох років життя та фактори ризику, що впливають на його значну затримку. Современная педиатрия. 4 (76):36.
- Коржинський ЮС, Слівінська-Курчак ХБ. (2013). Стан здоров'я дітей раннього віку, які в неонатальному періоді перебували на пролонгованій ШВЛ. Клінічна та експериментальна патологія. XII; 2(44):96—99.
- Похилько ВІ, Козакевич ОБ, Калюжка ОО. (2015). Вплив поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз на розвиток та захворюваність передчасно народжених дітей з бронхолегеневою дисплазією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1 (15):75—80.
- Ріга ОО. (2016). Результати катamnестичного спостереження за дітьми групи ризику Лікарська справа. Врачебное дело. 1—2: 96—101.
- Росоха ЗІ. (2007). Роль генетичних та середовищних факторів у розвитку патологічних станів на ранніх етапах онтогенезу: автореф. дис. Київ:149.
- Шунько ЄЄ, Белова ОО, Лакша ОТ та ін. (2016). Аналіз перинатальної патології дітей, які народилися з дуже малою масою тіла, і стану здоров'я їх матерів. Здоровье женщины. 1 (107): 176—179.
- Шунько ЄЄ, Лакша ОТ, Белова ОО та ін. (2010). Шляхи розвитку неонатології в Україні у XXI столітті — впровадження світових стандартів надання медичної допомоги глибоко недоношеним дітям та їх подальша медико-соціальна реабілітація. Современная педиатрия. 1(29):10—12.
- Яблонь ОС, Власенко ДЮ. (2014). Надзвичайно мала маса тіла при народженні катamnез якості життя. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. IV;2(12):62—68.
- Яблонь ОС, Власенко ДЮ, Антоненко ТІ та ін. (2013). Наш досвід вирішення проблемних питань збереження життя і здоров'я надзвичайно недоношених немовлят. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. III;2(8):25—30.
- Arand M, Muhlbauer R, Hengstler J et al. (1996). A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms. Analytical Biochemistry. 236:184—186.
- Gladstone M, White S, Kafulafula G et al. (2011). Post-neonatal Mortality, Morbidity, and Developmental Outcome after Ultrasound Dated Preterm Birth in Rural Malawi: A Community-Based Cohort Study. PLoS Med. 8(11):1001—1121.
- Iwata S, Nakamura T, Hizume E et al. (2012). Qualitative Brain MRI at Term and Cognitive Outcomes at 9 Years After Very Preterm Birth. Pediatrics. 129(5): 1138—1147.
- Kumar P, Shankaran S, Kendrick DE et al. (2013). Characteristics of extremely low birth weight infant survivors with unimpaired outcomes at 30 months of age. J Perinatol. 33;10:800—805.
- Linda D Breaman, Julia Jaekel, Nicole Baumann, Peter Bartmann. (2015). Preterm Cognitive Function Into Adulthood. Pediatrics. 136 (3): 415—422. <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/08/05/peds.2015>
- Moore T, Hennessy EM, Myles J et al. (2012). Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. BMJ. 345:7961.
- Orchinik LJ, Taylor HG, Espy KA et al. (2011). Cognitive Outcomes for Extremely Preterm/Extremely Low Birth Weight Children in Kindergarten. J Int Neuropsychol Soc. 17(6):1067—1079.
- Salminen LE, Schofield PR, Pierce KD et al. (2014). Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults. Age (Dordr). 36;4:9664.
- Spittle A, Orton J, Anderson P et al. (2012, Dec 12). Early developmental intervention programmes post-hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 12:CD005495. doi 10.1002/14651858.CD005495.pub3.

Сведения об авторах:

Козакевич Вероника Клавдиевна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 с пропедевтикой и неонатологией Украинской медицинской стоматологической академии.

Адрес: Полтава, ул. Шевченко, 23.

Зюзиана Лариса Степановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 с пропедевтикой и неонатологией Украинской медицинской стоматологической академии.

Адрес: Полтава, ул. Шевченко, 23.

Козакевич Елена Борисовна — к.мед.н., преподаватель медицинского колледжа Украинской медицинской стоматологической академии.

Адрес: г. Полтава, ул. Н. Дмитриева, 6.

Статья поступила в редакцию 05.11.2018 г.; принята в печать 05.02.2019 г.

УДК 616.2-036.11-053.6:612.017.1

Т.В. Починок¹, Л.В. Стамболі², Л.В. Сліпачук¹, О.В. Журавель¹
**Порушення імунітету у дітей підліткового віку,
що страждають на часті гострі
респіраторні захворювання**

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):39-45; doi 10.15574/SP.2019.97.39

Мета: визначити діагностичну цінність параметрів імунологічної резистентності у дітей, що страждають на часті гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), провести аналіз мікрофлори слизових оболонок ротової порожнини у даній категорії дітей.

Пацієнти і методи. Обстежено 60 дітей віком 10–16 років. Основну групу склали 30 дітей з частими ГРЗ (6–8 раз на рік), контрольну — 30 дітей, які хворіють епізодично (2–4 рази на рік). У всіх дітей оцінювався фізичний розвиток за методом центильних стандартів, проведені загальноклінічні обстеження, аналіз даних анамнезу дітей та їхніх батьків, мікробіологічне дослідження матеріалу з поверхні слизових оболонок ротової порожнини і зіва. Дослідження стану імунологічної реактивності включало визначення показників функціональної активності нейтрофілів периферичної крові за даними фагоцитозу і НСТ-тесту, вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), визначення концентрації імуноглобулінів класу G, A, M, секреторного імуноглобуліну A (sIgA) і лізоциму методом радіальної імунодифузії у гелі, а концентрацію інтерлейкіну 6 (IL-6) та інтерлейкіну 4 (IL-4) — імуноферментним методом.

Результати. Встановлено, що діти основної групи значно частіше хворіли на фарингіт, ларингіт, тонзиліт. У них на тлі підвищення частоти виявлення умовно-патогенної флори порівняно з даними контрольної групи відмічається пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів — достовірне зниження активності фагоцитозу і зменшення резервних можливостей нейтрофілів в умовах їх стимуляції ($p < 0,01$). У дітей основної групи встановлено достовірне підвищення концентрації IgG, ЦІК і лізоциму у сироватці крові ($p < 0,05$). Верифіковано достовірне зниження параметрів місцевого імунітету (IgA, лізоциму) на тлі підвищення рівня IgG у слині ($p < 0,01$). У дітей основної групи концентрація IL-6 перевищувала контрольні значення, а концентрація IL-4 була за межами чутливості тест-системи ($< 0,4$ пг/мл) в обох групах.

Висновки. Серед чинників, які сприяють формуванню групи дітей підліткового віку, що часто хворіють на ГРЗ, провідними є часті захворювання верхніх дихальних шляхів батьків, наявність у дітей ознак перенесеного рахіту, вітряної віспи, кору, оперативні втручання з використанням загального наркозу, порушення імунітету і дисбіоз слизової оболонки ротової порожнини та зіва. Усі ці фактори можуть виступати предикторами формування хронічної патології верхніх дихальних шляхів і служити прогностичним критерієм при оцінці ризику реактивації запального процесу у даній категорії дітей.

Ключові слова: діти підліткового віку, гострі респіраторні захворювання, мікробіоценоз, ротова порожнина, зів, імунітет.

Impairment of immunity in children of growing age suffering from recurrent respiratory diseases

T.V. Pochinok¹, L.V. Stambolj², L.V. Slipachuk¹, O.V. Zhuravel¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Objective: to define the diagnostic value of immunological resistance parameters in children suffering from recurrent respiratory diseases, to analyse the microflora of mucous membranes of a mouth in this category of children.

Materials and methods. 60 children at the age of 10–16 years with the recurrent respiratory diseases (RRD) were examined. All children were divided into two groups: the main group included 30 children with RRD (6–8 times per year), the control group included 30 children with 2–4 episodes of respiratory diseases per year. All children were examined for physical development by the method of centily standards, also, all-clinical methods researches were conducted; the analysis of the children and their parents given to the anamnesis was also, carried out. The microbiological research of material from the surface of mucous membrane of the oral cavity and a pharynx was conducted. The immunological check-up included indicators of peripheral blood neutrophils functional activity according to a phagocytosis and the NBT-test, the maintenance of circulating immune complexes (CIC), concentration of immunoglobulins of G, A, M and secretory immunoglobulin A (sIgA) classes and lysozyme, by radial immunodiffusion method, and concentration of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-4 (IL-4) by ELISA method.

Results. According to clinical and medical history data, children with RRD suffered from pharyngitis, laryngitis, tonsillitis much more often. Among children, with RRD, against the background of the increased identification of opportunistic flora, compared to control group, the inhibition of phagocytic activity of neutrophils was revealed, specifically, a significant decrease in the activity of phagocytosis and reduction of reserve capacity of neutrophils under conditions of their stimulation ($p < 0,01$). Group of children with RRD showed reliable increase in concentration of IgG, the CIC and lysozyme concentrations in blood serum, were also established ($p < 0,05$). Also, reliable decrease in parameters of local immunity (such as IgA, lysozyme) against the background of increase in the IgG level in saliva, was verified ($p < 0,01$). It was shown that at children with RRD, the concentration of IL-6 exceeded control values, at the same time concentration of IL-4 was outside sensitivity of a test system ($< 0,4$ pg/ml) in both groups of children.

Conclusions. Among risk factors which promote formation the group of children of growing age with RRD, the main factors are recurrent respiratory diseases in parents, symptoms of the postponed rickets, varicella and measles in children; operational intervention with the general anesthesia, impairment of immunity and dysbiosis of mucous membranes of a mouth and a pharynx, as well. All above-induced results can act as predictors of formation of chronic pathology of the upper airways and serve as predictive criterion at assessment of risk of reactivation of inflammatory process in this category of children.

Key words: children of growing age with RRD, a microbiocenosis of mucous membrane of the oral cavity and a pharynx, immunity.

Нарушение иммунитета у детей подросткового возраста, подверженных частым респираторным заболеваниям

Т.В. Починок¹, Л.В. Стамболі², Л.В. Сліпачук¹, О.В. Журавель¹

¹Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна²ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

Цель: определить диагностическую ценность параметров иммунологической резистентности у детей, которые подвержены острым респираторным заболеваниям (ОРЗ), провести анализ микрофлоры слизистых оболочек ротовой полости у данной категории детей.

Материалы и методы. Обследовано 60 детей в возрасте 10–16 лет. Основную группу составили 30 детей с частыми ОРЗ (6–8 раз в год), контрольную группу — 30 детей, болевшие эпизодически (2–4 раза в год). У всех детей оценивалось физическое развитие по методу центильных стандартов, проведены общеклинические обследования, анализ данных анамнеза детей и их родителей, микробиологическое исследование материала с поверхности слизистых оболочек ротовой полости и зева. Исследование состояния иммунологической реактивности включало определение показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови по данным фагоцитоза и НСТ-теста, содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), определение концентрации иммуноглобулинов класса G, A, M, секреторного иммуноглобулина A (sIgA) и лизоцима методом радиальной иммунодиффузии в геле, а концентрации интерлейкина 6 (IL-6) и интерлейкина 4 (IL-4) — иммуноферментным методом.

Результаты. Установлено, что дети основной группы значительно чаще болели фарингитом, ларингитом, тонзиллитом. У них на фоне повышенной частоты выявления условно-патогенной флоры по сравнению с данными контрольной группы отмечается угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов — достоверное снижение активности фагоцитоза и уменьшение резервных возможностей нейтрофилов в условиях их стимуляции ($p < 0,01$). У детей основной группы установлено достоверное повышение концентрации IgG, ЦИК и лизоцима в сыворотке крови ($p < 0,05$). Верифицировано достоверное снижение параметров местного иммунитета (IgA, лизоцима) на фоне повышения уровня IgG в слюне ($p < 0,01$). У детей основной группы концентрация IL-6 превышала контрольные значения, но при этом концентрация IL-4 была за пределами чувствительности тест-системы ($< 0,4$ пг/мл) в обеих группах.

Выводы. Среди факторов риска, которые способствуют формированию группы детей подросткового возраста, часто болеющих ОРЗ, ведущими являются частые заболевания верхних дыхательных путей родителей, наличие у детей признаков перенесенного рахита, ветряной оспы, кори, оперативные вмешательства с использованием общего наркоза, нарушение иммунитета и дисбиоз слизистых оболочек ротовой полости и зева. Все эти факторы могут выступать предикторами формирования хронической патологии верхних дыхательных путей и служить прогностическим критерием при оценке риска реактивации воспалительного процесса у данной категории детей.

Ключевые слова: дети подросткового возраста, острые респираторные заболевания, микробиоценоз, ротовая полость, зев, иммунитет.

Вступ

У структурі захворюваності в Україні та країнах Європейського Союзу одне з провідних місць належить гострим респіраторним захворюванням (ГРЗ) у дітей [2]. За визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, діти, які мають шість та більше випадків ГРЗ на рік, формують групу дітей, що часто хворіють (ДЧХ).

За даними багатьох дослідників, ДЧХ найбільш чутливі до гострих респіраторних інфекцій вірусно-бактеріальної етіології верхніх і/або середніх дихальних шляхів, які мають клінічну картину риносинуситу, отиту, фарингіту, тонзиліту, ларингіту, трахеїту, бронхіту [5]. Повторні інфекції дихальних шляхів — одна з найбільш частих причин візитів до педіатра, а також госпіталізацій до лікарні [15]. Також часті ГРЗ призводять до морфофункціональних порушень респіраторної системи та, відповідно, можуть сприяти формуванню хронічної патології.

Чутливість до чинників ГРЗ залежить, перш за все, від стану захисних сил організму, які безперечно пов'язані з віковими особливостями імунної системи дитини, особливо у критичні періоди її розвитку, що може створювати умови до зростання кількості осіб, схильних до ГРЗ [1].

Відомо, що часті ГРЗ, які притаманні дітям раннього та дошкільного віку, пов'язані з незрілістю імунної системи дитини у цьому віці [3]. Проте сьогодні особливу увагу лікарів-педіатрів привертають діти шкільного та підліткового віку з частими ГРЗ. Звісно, на стан захисних сил організму дитини впливають не лише перинатальні фактори (зокрема перебіг вагітності та пологів), але й несприятливі побутові умови, матеріальне забезпечення та психоемоційні стреси. Усі ці чинники можуть призводити до повільного «дозрівання» імунної системи у дітей цієї вікової групи та сприяти формуванню хронічної патології дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту, порушенню

фізичного та нервово-психічного розвитку дитини, її соціальної адаптації [3,11].

У науковій літературі існує чимало публікацій щодо вивчення імунологічного статусу ДЧХ. Зокрема дослідники вказують на суттєві зміни у розподілі основних субпопуляцій Т-та В-лімфоцитів, продукції специфічних та неспецифічних факторів захисту на системному та локальному рівнях; відмічають зниження фагоцитарної функції нейтрофілів периферичної крові; констатують дисбаланс у продукції про- та протизапальних цитокінів [9,10,13].

Окрім того, на тлі змін імунітету у ДЧХ мікробна флора слизової оболонки (СО) верхніх дихальних шляхів (ВДШ) починає теж змінюватися із заміщенням облигатної мікрофлори, яка колонізує слизові оболонки у здорових дітей, на патогенні мікроорганізми. Тенденція до зведення мікрофлори СО ВДШ до монокультури також може сприяти розвитку частих ГРЗ у дітей [12,13,14].

Тому не викликає сумніву той факт, що підвищена частота ГРЗ у ДЧХ супроводжується порушеннями імунної системи та микробиоценозу СО ВДШ, і на сьогодні вивчення цього питання залишається актуальним.

Мета дослідження: надати клінічну характеристику та визначити діагностичну цінність параметрів імунологічної резистентності у дітей, що страждають на часті респіраторні захворювання, провести аналіз мікрофлори слизових оболонок ротової порожнини у даної категорії дітей.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 60 дітей віком від 10 до 16 років, які перебували під спостереженням на клінічній базі кафедри педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця у «Центрі первинної медико-санітарної допомоги №4» Деснянського району м. Києва. Клініко-лабораторне обстеження проводили не раніше 3–4-х тижнів після останнього перенесеного ГРЗ. Групи обстеження були порівнянними за віковим та гендерним розподілом. За резуль-

татами даних анамнезу дітей було поділено на дві групи: основну групу склали 30 дітей (15 дівчат та 15 хлопців) з частими ГРЗ (6–8 разів на рік) тривалістю від 8 до 18 днів, контрольну групу – 30 дітей (16 дівчат та 14 хлопців), які хворіють епізодично (3–4 рази на рік) тривалістю від 5 до 7 днів.

Усім дітям проведено загальноклінічне обстеження (оцінка соматичного статусу – сон, апетит, стан шкіри та слизових тощо), бактеріологічне дослідження (проведення мікробіологічних аналізів та облік результатів згідно з наказом №234 МОЗ України від 10.05.2007 р.) та імунологічне дослідження.

Дослідження показників імунного статусу проводили натще у венозній крові та слині. Активність (відсоток фагоцитуючих клітин) та інтенсивність фагоцитозу (у.о.) нейтрофільних лейкоцитів визначали в лабораторних умовах за стандартною методикою. Визначення кисеньзалежної метаболічної активності нейтрофілів крові проводили за допомогою тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) у модифікації за методикою С.М. Гордієнко [4]. Для розрахунку показника фагоцитарного резерву реакцію ставили в двох варіантах – спонтанний (СП) та стимульований (СТ) НСТ-тест. У якості стимулятора використовували ліпополісахарид *E. coli* штаму 0,55 у концентрації 20 мкг/мл.

Кількісний вміст секреторного імуноглобуліну А (sIgA) та імуноглобулінів G, A, M (г/л) у зазначених біологічних рідинах визначали за допомогою радіальної імунодифузії у гелі з використанням антисироваток до окремих класів імуноглобулінів.

Визначення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, г/л) проводили за методикою, розробленою В.І. Петровим та співавт. [7].

Рівень лізоциму у сироватці крові та слині визначали також за допомогою методу радіальної імунодифузії у гелі з використанням ододобової культури сухого порошку *Micrococcus Lyzodeiticus* за методикою Н.С. Мотавкіної [6].

Концентрацію ІЛ-6 (пг/мл) та ІЛ-4 (пг/мл) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-набору «Інтерлейкін-6» та «Інтерлейкін-4» (ТОВ «Вектор-Бест-Україна») відповідно до інструкції виробника. Чутливість аналізу для ІЛ-6 та ІЛ-4 становила 0,5 пг/мл і 0,4 пг/мл відповідно.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним коміте-

том (ЛЕК) усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США). Кількісні показники представлені у вигляді середньо-стандартного відхилення ($M \pm m$). Різницю між кількісними показниками встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Об'єктивне клінічне обстеження на момент огляду показало, що у дітей основної групи переважали явища хронічної неспецифічної інтоксикації у вигляді слабкості – 20 (66,7%) осіб, швидкої втомлюваності – 23 (76,7%), дратівливості – 14 (46,7%), емоційної лабільності – 11 (36,7%), зниження апетиту – 6 (20,0%), неухважності – 20 (66,7%); зниження засвоєння шкільного матеріалу зафіксовано у 13 (43,%) пацієнтів.

Встановлено, що в основній групі 21 (70,0%) особа проживала в повних родинах, а 9 (30,0%) – у неповних. Серед дітей контрольної групи 25 (83,3%) дітей проживали у повній сім'ї, а 5 (16,7%) осіб – у неповній. Факт пасивного куріння зареєстрований у 10 (56,7%) дітей основної групи проти 8 (26,7%) у контрольній.

Аналіз анамнезу життя ДЧХ показав, що обтяжений перинатальний анамнез спостерігався у 19 (63,3%) дітей, 17 (56,7%) дітей народились шляхом кесаревого розтину. На грудному вигодовуванні до шести місяців знаходились 25 (83,3%), до року – 14 (46,7%) дітей основної групи. У контрольній групі до шести місяців на природному вигодовуванні перебували 27 (90,0%) дітей, до року – 24 (80,0%). На першому році життя в основній групі 24 (80,0%) дитини хворіли на ГРЗ, у групі здорових дітей – 7 (23,3%). Ознаки перенесеного рахіту виявлено у 23 (76,7%) дітей основної групи та у 3 (10,0%) групи контролю.

В основній групі від першої вагітності народилися 8 (26,7%), від другої – 9 (30,0%), від третьої та більше вагітності – 13 (43,3%) дітей. Серед дитячих інфекцій на вітряну віспу вказали 16 (53,3%) обстежених, кір – 7 (23,3%); оперативні втручання (апендектомія) із використанням загального наркозу перенесли 5 (16,7%) дітей.

Плановою вакцинацією охоплено 100,0% дітей, включених у дослідження.

Аналіз даних сімейного анамнезу показав наявність хронічної патології дихальних шляхів у батьків 22 (73,3%) дітей основної групи.

Аналіз даних анамнезу показав, що в основній групі, порівняно з контрольною, вірогідно частіше ($p < 0,05$) верифікувались тонзиліт — 23 (76,7%) і 4 (13,3%, $p < 0,05$), фарингіт — 26 (86,7%) і 6 (20,0%), ларингіт — 4 (13,3%) і 2 (6,7%), стоматит — 11 (36,7%) і 3 (10,0%) відповідно. У 8 (26,7%) дітей основної групи був рецидивний бронхіт.

У попередніх дослідженнях [8] нами встановлено, що за центильними номограмами росту та маси тіла серед ДЧХ у 16 (53,4%) випадків був середній гармонійний фізичний розвиток, що вірогідно нижче порівняно з практично здоровими дітьми — 30 (100,0%), $p < 0,05$. У 7 (23,3%) випадків відмічений нижчий за середній гармонійний розвиток, у 2 (6,7%) — нижчий за середній дисгармонійний розвиток, у 3 (10,0%) спостерігався середній дисгармонійний розвиток та по 1 (3,3%) випадку — вищий від середнього гармонійний та вищий від середнього дисгармонійний фізичний розвиток.

Слід зазначити, що у дітей основної групи, які мали нижчий від середнього гармонійний, нижчий від середнього дисгармонійний та середній дисгармонійний фізичний розвиток, спостерігалась диспластична статура розвитку у вигляді короткого тулуба, дещо видовжених кінцівок. При огляді привертала увагу коротка шия, вузькі лопатки з виступаючими кутами у формі «крилець», звужена верхня частина грудної клітки, розташовані горизонтально ребра. Також ці діти мали дигестивний або торакальний тип конституції.

При об'єктивному огляді у всіх дітей (30 осіб (100%)) основної групи були бліді шкірні покриви з в'ялою шкірною складкою; слабозвинена мускулатура була у 17 (56,7%) осіб; знижений тонус, збільшення лімфатичних вузлів (підщелепних, передньо- та задньошийних — розміром до 1 см, еластичної консистенції) — у 10 (33,3%) дітей; каріозне ураження зубів — у 8 (26,6%) дітей.

При обстеженні серцево-судинної системи аускультативно тони звучні, ритмічні. У 24 (80,0%) дітей основної групи відмічено ніжний систолічний функціональний шум на верхівці серця. У дітей контрольної групи шум з боку серця не виявлено. У 66,7% підлітків спостерігалась схильність до артеріальної гіпотензії. Середні значення систолічного арте-

ріального тиску сягали $93,2 \pm 2,2$ мм рт. ст., діастолічного — $55,4 \pm 3,4$ мм рт. ст. У ряді випадків при ехокардіографії виявлено аномалію розвитку внутрішніх органів — додаткова хорда в порожнині лівого шлуночка (8 (26,7%) осіб).

При фізикальному обстеженні у дітей обох груп не виявлено змін з боку легень.

При обстеженні органів черевної порожнини у 24 (80,0%) дітей основної групи виявлено збільшення правої частки печінки $+1,0-2,0$ см з-під краю реберної дуги: край м'який, еластичний; позитивні симптоми Ортнера, Кера. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини показало у 26 (86,7%) осіб основної групи аномалію розвитку жовчного міхура у вигляді перегину у нижній третині тіла проти 4 (13,3%) дітей контрольної групи.

Порівняння мікробного пейзажу слизових ротової порожнини та зіва у ДЧХ та здорових дітей свідчить про суттєві порушення частоти виявлення нормальної та умовно-патогенної флори (табл. 1).

Встановлено, що в основній групі на тлі дисбалансу між нормальними представниками мікрофлори СО ротової порожнини та зіва рееструвалося переважання росту *Staphylococcus aureus* на 36,7% ($p < 0,05$) та *Staphylococcus haemolyticus* на 26,7% ($p < 0,05$); *Streptococcus haemolyticus* β на 23,3% ($p < 0,05$). Дещо частіше, але не вірогідно, зі слизових ротової порожнини висівалися гриби *Candida albicans* (10% та 3,3% відповідно, $p > 0,05$).

Критеріями оцінки стану імунологічної реактивності є показники фагоцитозу та НСТ-тесту, які відображають поглинальну та травну функцію нейтрофілів щодо збудників запальних процесів.

Дані про стан фагоцитарної системи периферичної крові наведені в таблиці 2.

Таблиця 1
Видовий склад мікробіоценозу слизових оболонок ротової порожнини у обстежених дітей

Флора	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	Абс.	Частота виявлення (%)	Абс.	Частота виявлення (%)
<i>Streptococcus salivarius</i>	17	56,7*	27	90
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	6,7	5	16,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	46,7*	3	10
<i>Streptococcus haemolyticus</i> β	9	30*	2	6,7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12	40*	4	13,3
<i>Candida albicans</i>	3	10	1	3,3

Примітка: * — різниця вірогідна по відношенню до показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2
Функціональна активність нейтрофілів периферичної крові у обстежених дітей, $M \pm m$

Показник	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
Активність фагоцитозу, (%)	35,1±1,5*	45,4±0,5
Інтенсивність фагоцитозу (у.о.)	6,5±0,3	7,1±0,2
НСТ спонтанний (%)	17,8±1,1	15,7±0,3
НСТ стимульований (%)	28,9±1,1*	35,6±0,9
Функціональний резерв (%)	9,4±0,4*	17,5±0,7

Примітка: * – різниця достовірна по відношенню до показників контрольної групи ($p < 0,01$).

Отримані результати свідчать про наявність суттєвих змін фагоцитарної функції нейтрофілів периферичної крові в основній групі. Тобто у ДЧХ виявлено достовірне зниження відносно контрольних показників відсотка клітин, що беруть участь у фагоцитозі (35,1±1,5% та 45,4±0,5%, $p < 0,01$).

Показники спонтанного СП НСТ-тесту в основній групі практично не відрізнялись від даних контрольної групи (17,8±1,1% та 15,7±0,3% відповідно), що зумовлює фізіологічну здатність нейтрофілів перетравлювати мікроорганізми. Як при зниженні, так і при різкому підвищенні фагоцитарної активності фагоцити неспроможні повноцінно виконувати свою функцію поглинання та знешкодження різноманітних збудників інфекційних процесів. Доказом цього є виявлене зниження потенційної здатності нейтрофільних гранулоцитів до завершення фагоцитозу (значення СТ НСТ-тесту), яка у дітей основної групи була вірогідно нижчою, ніж у контролі (відповідно 28,9±1,1% проти 35,6±0,9%, $p < 0,05$), і хоча в межах дослідних груп показники СП і СТ НСТ-тесту між собою вірогідно відрізнялись (табл. 2), але показник фагоцитарного резерву (різниця між СТ і СП) у групі ДЧХ був значно нижчим за контрольні дані (відповідно 9,4±0,4% проти 17,5±0,7%, $p < 0,01$).

Таблиця 3
Основні показники гуморального імунітету у обстежених дітей, $M \pm m$

Показник	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
IgG, г/л	11,40±0,54*	9,45±0,13
IgA, г/л	1,81±0,19	1,89±0,08
IgM, г/л	1,51±0,26	1,64±0,09
ЦІК, г/л	0,029±0,002*	0,020±0,001
Лізоцим, г/л	0,042±0,001*	0,028±0,003

Примітка: * – різниця достовірна по відношенню до показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Імунологічні порушення у ДЧХ підтверджувались також суттєвою різницею у показниках специфічного та неспецифічного імунітету. Зокрема у дітей основної групи (табл. 3) відмічено достовірне підвищення концентрації IgG порівняно з даними контрольної групи (11,40±0,54 г/л проти 9,45±0,13 г/л, $p < 0,05$). Однак рівні IgA та IgM практично не змінювались. Також у ДЧХ відмічене вірогідне збільшення вмісту у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) порівняно з контрольними показниками (0,029±0,002 г/л і 0,020±0,001 г/л відповідно, $p < 0,05$).

Концентрація лізоциму у сироватці крові, як основного фактору неспецифічного імунного захисту організму дитини, у ДЧХ також була вірогідно вищою за дані контрольної групи – 0,042±0,001 г/л проти 0,028±0,003 г/л ($p < 0,05$).

Аналіз даних місцевого імунітету (табл. 4) демонструє виразний дисбаланс у продукції специфічних та неспецифічних факторів локального захисту слизових ротової порожнини.

Так, на тлі незначного зниження концентрації sIgA у слині дітей основної групи відмічене різке зниження, майже у 2,4 разу, рівня IgA (0,040±0,004 г/л проти 0,095±0,005 г/л відповідно, $p < 0,05$) та концентрації лізоциму до (0,032±0,006) г/л в основній групі проти (0,067±0,004) г/л в контрольній групі, $p < 0,01$. Щодо вмісту IgG, то його концентрація була вірогідно ($p < 0,01$) вищою порівняно з контролем і становила 0,060±0,004 г/л проти 0,034±0,002 г/л відповідно. При цьому концентрація IgM у слині нами не була визначена у дітей контрольної та основної груп, що свідчить про відсутність активного запального процесу слизових верхніх дихальних шляхів на момент обстеження.

Таким чином, вищенаведені дані про стан системного та місцевого імунітету свідчать про наявність хронічного перебігу ГРЗ у ДЧХ, якому притаманні декомпенсація функції фагоцитуючих клітин та наявність дисбалансу в розподілі факторів гуморальної ланки імуні-

Таблиця 4
Концентрація імуноглобулінів та лізоциму у слині обстежених дітей, $M \pm m$

Показник	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
sIgA, г/л	0,73±0,13	0,90±0,12
IgG, г/л	0,060±0,004*	0,034±0,002
IgA, г/л	0,040±0,004**	0,095±0,005
Лізоцим, г/л	0,032±0,006*	0,067±0,004

Примітки: * – різниця достовірна по відношенню до показників контрольної групи ($p < 0,01$); ** – різниця достовірна по відношенню до показників контрольної групи ($p < 0,05$).

тету. Тому в умовах формування імунної нестабільності нами проведено дослідження цитокінового статусу у сироватці крові ЧХД. Аналіз результатів показав, що у дітей основної групи концентрація ІЛ-6 перевищувала контрольні значення і склала $12,44 \pm 1,22$ пг/мл проти $5,92 \pm 0,24$ пг/мл. ($p < 0,01$), при цьому визначена концентрація ІЛ-4 була поза межами чутливості тест-системи ($< 0,4$ пг/мл) в обох групах. Оскільки на момент обстеження у всіх дітей не встановлено активних запальних процесів з боку верхніх дихальних шляхів, підвищений вміст ІЛ-6, на нашу думку, є незначним і його синтез відповідає кінцевому етапу розвитку запальної реакції. Виявлення в слідових концентраціях ІЛ-4 збігається з даними анамнезу ДЧХ, у яких не зареєстровано проявів атопії та ознак запальних процесів з наявністю алергічного компоненту.

Таким чином, у ДЧХ була виявлена персистенція патологічної мікрофлори у верхніх відділах респіраторного тракту за рахунок антигенного навантаження на слизові оболонки. На нашу думку, підґрунтям росту патологічної флори у секреті ротоглотки у дітей підліткового віку, що страждають на часті ГРЗ, є зміни показників імунітету на системному та локальному рівнях: пригнічення функціональної активності нейтрофілів периферичної крові, дисбаланс у розподілі основних факторів імунологічної резистентності. Тобто часті та тривалі ГРЗ у дітей сприяють зниженню показників імунітету та можуть виступати предикторами формування хронічної патології верхніх дихальних шляхів.

Висновки

1. Серед факторів ризику, які сприяють формуванню групи дітей підліткового віку, що часто хворіють на ГРЗ, провідними є обтяжена спадковість щодо захворювань верхніх дихальних шляхів, наявність у матері більше трьох вагітностей, що закінчились пологамі, перенесені дитиною рахіт, вітряна віспа, кір, операції під загальним наркозом, порушення імунітету та дисбіоз слизових оболонок ротової порожнини.

2. У дітей підліткового віку, що часто хворіють на ГРЗ, переважають зміни місцевого імунітету слизових оболонок ротової порожнини, порушення здатності нейтрофільних лейкоцитів до завершення фагоцитозу за рахунок зниження його активності та функціонального резерву; також відмічається напруження гуморальної ланки імунітету у вигляді підвищення концентрації ІgG з вірогідним приростом рівня ЦІК та суттєвим підвищенням неспецифічного фактору захисту лізоциму.

3. У дітей підліткового віку, що хворіють на часті ГРЗ, без ознак гострої респіраторної інфекції і/або загострення хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів, виявлено незначне підвищення рівня прозапального ІЛ-6 та в слідових концентраціях — протизапального ІЛ-4. Отримані показники рівня зазначених цитокінів у сироватці крові обстежених дітей можуть служити прогностичним критерієм при оцінці ризику реактивної запальної процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамова НА, Савенкова МС, Абрамов АД. (2014). Роль внутрисемейного инфицирования часто болеющих детей. Детские инфекции. 13;1:52—58.
2. Баранов АА. (2009). Педиатрия. Национальное руководство: в 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа.
3. Бурдина ОМ, Репецкая МН, Тимченко ТН. (2014). Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей. Здоровье семьи — 21 век. 2:31—39.
4. Гордиенко СМ. (1983). Сравнительная оценка результатов теста восстановления нитросинего тетразолия при микроскопическом и спектрофотометрическом вариантах метода с различными солями тетразолия. Лабораторное дело. 2:21—23.
5. Знаменская АА, Фомина ВЛ, Учайкин ВФ и др. (2011). Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. Лечащий врач. 1.
6. Мотавкина НС, Ковалев ВМ, Шаронов АС. (1979). Микрометод количественного определения лизоцима. Лабораторное дело. 12: 722—724.
7. Петров ВИ, Анапченко ВГ, Ишмухаметов АА и др. (1983). Определение циркулирующих иммунных комплексов в крови здоровых доноров и больных бронхиальной астмой до и после гемосорбции. Иммунология. 3:57—59.
8. Починок ТВ, Журавель ОВ, П'янкova ОВ, Вороніна СС, Стамболі ЛВ. (2018). Особливості фізичного розвитку та імунологічної реактивності у дітей з рецидивною респіраторною патологією при супутній гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі. Современная педиатрия. 7 (95):27—33.
9. Чернишова ЛІ, Якимович СА, Донської БВ, Галазюк ЛВ. (2012). Захисна роль місцевого імунітету у профілактиці захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. Современная педиатрия. 4 (44):104—107.

10. Bozzetto S, Pirillo P, Carraro S et al. (2017). Metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections. *Pharmacol. Res.* 115:162–167.
11. Kwong CG, Bacharier LB. (2017). Microbes and the Role of Antibiotic Treatment for Wheezy Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 17;5:34.
12. Montella S, Cotcione A, Santamaria F. (2017). Recurrent Pneumonia in Children: A Reasoned Diagnostic Approach and a Single Centre Experience. *Int J Mol Sci.* 18;2:296.
13. Nilolai A, Frassanito A, Nenna R et al. (2017). Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Track Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *Pediatr Infect Dis J.* 36;2:179–183.
14. Teijeiro A, Badellino H, Raiden MG et al. (2017). Risk factors for recurrent wheezing in the first year of life in the city of Cordoba, Argentina. *Allergol Immunopathol.* 45;3:234–239.
15. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L et al. (2016). Burden of Recurrent Respiratory Tract Infection in Children: A Protective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J.* 35;12: 362–369.

Сведения об авторах:

Починок Татьяна Викторовна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465-17-89.
Стамболи Людмила Вениаминовна — к.биол.н., с.н.с. лаборатории иммунологии ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Слипачук Лариса Валентиновна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465-17-89.

Журавель Елена Валентиновна — аспирант каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 15.09.2018 г.; принята в печать 12.02.2019 г.

Main topics:

- Hypothermia in preterms: what's new?
- Teamworking in the NICU
- EPO and neuroprotection: an update
- NIDCAP and family-centered care
- Delivery of fetal CHD patients

5 GOOD REASONS TO ATTEND THIS CONGRESS

- 10th anniversary celebration – a unique occasion to attend free of charge
- A comprehensive program with the hottest news in neonatology
- An excursus on past 10 years achievements
- Venice – the only place to be in June
- Top science lectures accessible to everyone

More information: <https://www.mcscientificevents.eu/iccn/>

УДК 616-053.2:614.254

**О.Б. Синоверська, О.Л. Цимбаліста, Я.В. Семкович,
Н.М. Фоменко, З.В. Вовк, Т.Г. Березна, В.Б. Сем'янчук, О.С. Бобрикович**

Ефективність об'єктивного структурованого клінічного іспиту у післядипломній підготовці лікарів-інтернів за спеціальністю «Педіатрія»

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):46-48; doi 10.15574/SP.2019.97.46

Традиційне клінічне обстеження, що складається із заплутаних об'ємних випадків (long cases), коротких клінічних сценаріїв, «живе» спілкування із пацієнтом має позитивні сторони, але, на жаль, суттєво обмежене щодо прогнозування надійності та об'єктивності. Поява структурованих тестів дозволила подолати такі обмеження. Об'єктивний структурований клінічний іспит (ОСКІ) був створений для підвищення достовірності оцінки результативності у додипломній та в післядипломній клінічній освіті. У 2018 р. співробітниками кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти вперше проведено варіант всебічного контролю знань та умінь лікарів-інтернів 2-го року навчання на етапі заключної атестації за методологією ОСКІ. У відсотковому еквіваленті результативність іспиту виглядала наступним чином: «відмінно» — 10,5%, «добре» — 50,1, «задовільно» — 26,3%, «незадовільно» — 13,1%. Лікарі-інтерни, які склали ОСКІ незадовільно, мали можливість перездати іспит на наступний день (завдання були змінені, проте наближені за складністю до попередніх). Проведення екзамену ОСКІ — вимога сучасної медичної освіти. Більш широка вибірка компетенцій та використання структурованих маркувальних аркушів сприяють підвищенню надійності та обґрунтованості змісту, а отже неупередженості та об'єктивності іспиту.

Ключові слова: об'єктивний структурований клінічний іспит, педіатрія, лікар-інтерн.

The efficiency of objective structured clinical examination in the post-graduate preparation of internship doctors specializing in pediatrics

O.B. Synoverska, O.L. Tsybalista, Y.V. Semkovych, N.M. Fomenko, Z.V. Vovk, T.G. Berezna, V.B. Semianchuk, O.S. Bobrykovych

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Although the traditional clinical examination which consists of complicated extensive cases (long cases), short clinical scenarios and face-to-face contact with the patient has positive aspects, it is substantially limited in terms of predicting reliability and objectivity. The introduction of the structured tests allowed to overcome such limitations. Objective Structured Clinical Examination (OSCE) was created to increase credibility and accuracy of performance evaluation in pre-graduate and post-graduate clinical education. In 2018 the staff of the Department of Children's Diseases of Post-Graduate Education for the first time conducted an overall assessment of the knowledge and skills of the internship doctors in the 2nd year of training at the final certification stage by means of OSCE methodology. The results of the exam in percent composition are as follows: excellent — 10.5%, good — 50.1%, satisfactory — 26.3%, unsatisfactory — 13.1%. The postgraduate students whose OSCE result was unsatisfactory had the opportunity to retake the exam the next day (the tasks have been changed, however the level of difficulty was similar to the previous ones). OSCE examination is the requirement the contemporary medical education. A more extensive selection of competencies and the use of structured marking sheets contribute to increasing of the reliability and sufficiency of the content, and thus the impartiality and objectivity of the exam.

Key words: objective structured clinical examination, pediatrics, internship doctor.

Эффективность объективного структурированного клинического экзамена в последипломной подготовке врачей-интернов по специальности «Педиатрия»

О.Б. Синоверська, О.Л. Цимбаліста, Я.В. Семкович, Н.М. Фоменко, З.В. Вовк, Т.Г. Березна, В.Б. Сем'янчук, О.С. Бобрикович

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Традиционное клиническое обследование, которое состоит из запутанных объемных случаев (long cases), коротких клинических сценариев, «живого» общения с пациентом имеет положительные стороны, но, к сожалению, существенно ограничено по прогнозированию надежности и объективности. Появление структурированных тестов позволило преодолеть такие ограничения. Объективный структурированный клинический экзамен (ОСКЭ) был создан для повышения достоверности оценки результативности в додипломном и в последипломном клиническом образовании. В 2018 году сотрудниками кафедры детских болезней последипломного образования впервые проведен вариант всестороннего контроля знаний и навыков врачей-интернов второго года обучения на этапе заключительной аттестации по методологии ОСКЭ. В процентном эквиваленте результативность экзамена выглядела следующим образом: «отлично» — 10,5%, «хорошо» — 50,1, «удовлетворительно» — 26,3%, «неудовлетворительно» — 13,1%. Врачи-интерны, которые сдали ОСКЭ неудовлетворительно, имели возможность пересдать экзамен на следующий день (задачи были изменены, однако приближены по сложности к предыдущим). Проведение экзамена ОСКЭ — требование современного медицинского образования. Более широкая выборка компетенций и использование структурированных маркировочных листов способствуют повышению надежности и обоснованности содержания, а, следовательно, и объективности экзамена.

Ключевые слова: объективный структурированный клинический экзамен, педиатрия, врач-интерн.

Вступ

Традиційне клінічне обстеження, що складається із заплутаних об'ємних випадків (long cases), коротких клінічних сценаріїв, «живе» спілкування із пацієнтом має позитивні сторони, але, на жаль, суттєво обмежене щодо прогнозування надійності та об'єктивності. Поява структурованих тестів дозволила подолати такі обмеження. Найпопулярніша форма цих тестів — об'єктивний структурований клі-

нічний іспит — ОСКІ (Objective Structured Clinical Examination — OSCE) [8,10].

Об'єктивний структурований клінічний іспит вперше описаний Гарденом у 1975 р. як альтернатива існуючим методам оцінки клінічної ефективності [7]. Він був створений для підвищення достовірності оцінки результативності, яка раніше оцінювалася за допомогою тривалих і коротких обстежень. З того часу

використання ОСКІ поширилося як у додипломній, так і в післядипломній клінічній освіті. Запровадження ОСКІ в існуючу програму оцінювання є складним процесом, який потребує значного обсягу теоретичних і практичних знань. Найбільш популярним даний іспит є у Великобританії [6]. Вважають, що саме у Великобританії безперервно розробляється, впроваджується та удосконалюється система оцінювання знань, а особливо вмінь лікарів-анестезіологів [9]. В Україні впровадження ОСКІ у навчальний процес відбулось після 2010 року [1]. Так, на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика лікарям-інтернам регулярно проводиться ОСКІ як ключова складова в структурі первинного іспиту дворічної інтернатури з анестезіології [3–5].

Метою роботи було розробити, впровадити та оцінити ефективність і доцільність ОСКІ як складової державної атестації лікарів-інтернів за спеціальністю «Педіатрія».

Матеріал і методи дослідження

У 2018 р. співробітниками кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної освіти навчально-наукового інституту післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету (ПО ІФНМУ) вперше проведено варіант всебічного контролю знань та умінь лікарів-інтернів на етапі заключної атестації. Лікарям-інтернам другого року навчання був підготовлений і проведений пробний варіант об'єктивного структурованого іспиту за методологією ОСКІ.

Результати дослідження та їх обговорення

Для проведення спрощеного ОСКІ було організовано чотири практичні станції (комунікація, практичні навички 1, практичні навички 2, вакцинація у дітей). Підготовка чотирьох клінічних і теоретичних станцій полягала в написанні клінічних задач та сценаріїв, запитань, а також еталонів правильних відповідей на спеціальних екзаменаційних листках.

Кожній станції відповідав банк екзаменаційних питань та клінічних сценаріїв (не менше 10 варіантів), щоб унеможливити витік інформації між лікарями-інтернами. Протягом трьох тижнів лікарі-інтерни проходили теоретично-практичну підготовку та відпрацьовували симуляційні тренінги на манекенах. Викладачами кафедри проводились консультації, під час яких надавались вичерпні відповіді щодо

технічних моментів проведення іспиту, орієнтовних алгоритмів вирішення задач та клінічних сценаріїв.

Перед іспитом інтернам було повідомлено про заборону користування мобільними телефонами та гаджетами, інакше вони не допускалися до іспиту.

За 15 хвилин до іспиту лікарі-інтерни згідно із списком пройшли в зал очікування. За сигналому (дзвінок) розпочався іспит. Перший лікар-інтерн пройшов до станції №1. На виконання завдань йому надавалося 5 хвилин, після закінчення яких лунав дзвінок. При цьому лікар-інтерн повинен був закінчити виконання задачі та покинути екзаменаційну кімнату, прослідкувавши до кімнати №2. У такому хронометричному порядку кожен лікар проходив усі станції без затримок.

Під час іспиту лікарів-інтернів екзаменували по два викладачі на кожній із станцій за завчасно підготовленими запитаннями та еталонами правильних відповідей. Номер екзаменаційного білету по кожній із станцій обирався безпосередньо перед іспитом для унеможливлення витоку інформації. Якщо б під час іспиту було помічено витік інформації, одразу ж відбулась би зміна білетів по кожній станції.

Закінчивши роботу на всіх станціях, лікар-інтерн виходив з території кафедри через запасний вихід для унеможливлення контакту з іншими лікарями та передачі інформації.

Після закінчення іспиту з кожної станції вилучались екзаменаційні відомості (алгоритми відповідей, check-list) і консиллярно опрацьовувались.

У Великобританії успішним результатом здачі ОСКІ вважається 70% і більше вірних відповідей. Враховуючи відсутність спеціальної підготовки у лікарів-інтернів та пілотний варіант проекту, нами як заліковий позитивний варіант вважалися 60% правильних відповідей.

У цілому іспит пройшов успішно і за графіком. На початку екзамену мало місце незначне порушення таймінгу, яке швидко було ліквідоване. Атмосфера під час іспиту була робочою, більшість інтернів відмітили позитивний заряд та «екстрим», який дозволив мобілізувати знання та успішно завершити іспит.

У відсотковому еквіваленті результативність іспиту виглядала наступним чином: відмінно – 10,5%, добре – 50,1%, задовільно – 26,3%, незадовільно – 13,1%. Лікарі-інтерни, які склали ОСКІ незадовільно, мали можли-

вість перездати іспит на наступний день (завдання були змінені, проте наближені за складністю до попередніх).

За результатами проведення пілотного проєкту ОСКІ на кафедрі дитячих хвороб ПО ІФНМУ для оптимізації проведення екзамену на етапі підготовки було вирішено: сформувати екзаменаційні буклети за спеціальностями з достатньою базою даних; підготовку до іспиту розпочинати на першому році навчання інтернів; більше уваги приділяти тренінгу навичок комунікації і роботі в команді; проводити постійні тренінги на манекенах та в симуляційних класах.

Висновки

Чому ОСКІ? Порівняно з традиційними варіантами клінічного обстеження ОСКІ має багато переваг. По-перше, ОСКІ є більш надійним та неупередженим, ніж традиційний підхід. Пріоритетом іспиту є стандартизація завдань, які виконуються студентом/інтерном. Даний аспект найбільш імпонує екзаменованим, оскільки повністю нівелює факт «нещасливого

білету». По-друге, більш широка вибірка компетенцій та використання структурованих маркувальних аркушів сприяють підвищенню надійності та обґрунтованості змісту. Проте ОСКІ також має свої обмеження. Вважають, що він повинен бути елементом загального іспиту для зростання об'єктивності компетенції екзаменатора [2].

Усупереч поширеній думці, ОСКІ не є методом оцінки як такої. Швидше за все, це певна організаційна структура, в яку можуть бути включені різні методи випробувань та оцінювань. ОСКІ складається із серії станцій, крізь які проходять студенти/інтерни. На кожній станції виконується чітко визначене завдання, яке оцінюється згідно установленого алгоритму відповідей. Критерії, за якими оцінюються результати, ретельно визначаються перед проведенням експертизи. Наявність алгоритмів питань та відповідей, чіткі клінічні та теоретичні «кейси» мінімізують суб'єктивний вплив екзаменатора на процес оцінювання студента. Проведення іспиту ОСКІ — вимога медичного навчання сьогодення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клигуненко ОМ, Єхалов ВВ, Седінкін ВА, Халимончик ВВ. (2016). Впровадження об'єктивного структурованого клінічного іспиту для проміжної атестації лікарів-інтернів I року навчання за фахом «Анестезіологія та інтенсивна терапія». Південноукраїнський медичний науковий журнал. 14(14):54—57.
2. Оюунгоо Б, Цэрэндагва Д, Солонго Б и др. (2010). Формативная оценка клинических навыков студентов в OSCE. Сибирский медицинский журнал. 98;7:12—13.
3. Пилипенко ММ, Рибінкіна І, Бондар МВ, Шлапак ІП. (2015). Структурований клінічний іспит з анестезіології у Великій Британії: досвід впровадження в Україні. Медицина неотложных состояний. 1:178—184.
4. Пилипенко ММ, Рибінкіна І, Шлапак ІП. (2014). Перший досвід впровадження Британського варіанту екзамену за системою OSCE наприкінці дворічної інтернатури. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 3:5—14.
5. Шпонька ІС, Снісарь ВІ, Клигуненко ОМ та ін. (2018). Трирічний досвід впровадження іспиту OSCE для проміжної атестації лікарів-інтернів за спеціальністю «анестезіологія та інтенсивна терапія». Медицина неотложных состояний. 6:178—184.
6. Kilminster S, Roberts T. (2004). Standard setting for OSCEs: trial of borderline approach. Adv. Health Sci. Educ. Theory Pract. 9(3):201—209.
7. Pell G, Fuller R, Horner M, Roberts T. (2010). How to measure the quality of the OSCE: A review of metrics — AMEE guide no. 49. Med Teach. 32:802—11.
8. Reiter HI, Rosenfeld J, Nandagopal K et al. (2004). Do clinical clerks provide candidates with adequate formative assessment during Objective Structured Clinical Examinations? Adv Health Sci Educ Theory Pract. 9(3):189—199.
9. Royal College of Anaesthetist. <http://www.rcoa.ac.uk/examination>
10. Royal College of Anaesthetists. (2010). CCT in Anaesthetics: Competency Based Basic Level (ST years 1 and 2) Training and Assessment. AMEE guide no. 25. Med Teach. 30:701—13.

Сведения об авторах:

Синоверская Ольга Богдановна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских болезней ФПО учебно-научного института последипломного образования Ивано-Франковского НМУ. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.
Цимбалиста Ольга Леонтьевна — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ФПО учебно-научного института последипломного образования Ивано-Франковского НМУ. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.
Фоменко Надежда Николаевна — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ФПО учебно-научного института последипломного образования Ивано-Франковского НМУ. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.
Семкович Ярослав Васильевич — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ФПО учебно-научного института последипломного образования Ивано-Франковского НМУ. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.
Вовк Зоряна Васильевна — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ФПО учебно-научного института последипломного образования Ивано-Франковского НМУ. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.
Березна Тамара Григорьевна — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ФПО учебно-научного института последипломного образования Ивано-Франковского НМУ. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.
Семьянчук Вера Богдановна — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ФПО учебно-научного института последипломного образования Ивано-Франковского НМУ. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.
Бобрикович Ольга Сергеевна — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ФПО учебно-научного института последипломного образования Ивано-Франковского НМУ. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Статья поступила в редакцию 30.09.2018 г.; принята в печать 29.01.2019 г.

УДК 612.614.616.9

Д.С. Янковский, Г.С. Дымент, В.В. Бережной, В.О. Китам, Н.В. Химич

Виром человека

Научно-производственная компания «О.Д. Пролисок», г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):49-74; doi 10.15574/SP.2019.97.49

Обзор посвящен изучению вирусного компонента микробиома человека — виroma. Приведены современные данные, касающиеся состава виroma, его формирования в процессе онтогенеза, роли в патогенезе болезней или поддержании гомеостаза. Особое внимание уделено бактериофагам (фагобиому) как доминантному члену виroma. Представлены сведения о влиянии бактериофагов на состояние прокариотного сообщества микробиома, иммунную систему и их потенциальное участие в развитии патологии. Рассмотрены дискуссионные вопросы, касающиеся перспектив использования бактериофаговой терапии в медицине.

Ключевые слова: виром, микробиом, вирусы, бактериофаги, метагеномика, прокариоты, фагобиом, фаговая терапия.

Human Virome

D.S. Yankovsky, G.S. Dyment, V.V. Berezhnoy, V.O. Kitam, N.V. Khimich

Science production company «O.D. Prolisok», Kyiv, Ukraine

The review is dealt with virome, a viral component of human microbiome. Modern data are discussed that concern the structure of virome, its formation during ontogenesis, the role in disease pathogenesis and in homeostasis maintenance. Special attention is paid to bacteriophages (phagobiome) as dominant members of virome. Modern data are submitted about the influence of bacteriophages on the state of microbiome prokaryotic community, immune system and their potential participation in the development of pathologies. Controversial questions, connected with the perspective of using bacteriophage therapy in medicine, are considered.

Key words: virome, microbiome, viruses, bacteriophages, metagenomics, prokaryotes, phagobiome, phage therapy.

Віром людини

Д.С. Янковський, Г.С. Димент, В.В. Бережний, В.О. Китам, Н.В. Химич

Науково-виробнича компанія «О.Д. Пролісок», м. Київ, Україна

Огляд присвячений вивченню вірусного компонента микробиому людини — вірому. Наведені сучасні дані щодо складу вірому, його формування у процесі онтогенезу, ролі в патогенезі хвороб або підтримці гомеостазу. Особлива увага приділена бактериофагам (фагобіому) як домінуючому члену вірому. Наведені відомості про вплив бактериофагів на стан прокариотного співтовариства микробиому, імунну систему та їх потенційну участь у розвитку патології. Розглянуті дискусійні питання, що стосуються перспектив використання бактериофагової терапії у медицині.

Ключові слова: віром, микробиом, віруси, бактериофаги, метагеноміка, прокариоти, фагобіом, фагова терапія.

Биологам пора перестать смотреть на вирусы как на случайные скопления генов. Мы задолжали этим господам признание выдающейся родословной.

Жан-Мишель Клавери

Наблюдающийся в последние годы стремительный приток новой информации относительно роли микробиома человека в поддержании его здоровья привел к заметному возрастанию интереса мирового научного сообщества к этой области знаний. Получено множество убедительных доказательств того, что микробиом воздействует на все процессы человеческого организма, включая поведение и биохимию мозга. Основываясь на этих данных, специалисты рассматривают микробиом как дополнительный орган человека, который, активно участвуя в пищеварении, управлении многочисленными метаболическими процессами, поддержании целостности эпителиального барьера, формировании колонизационной резистентности, обезвреживании эндо- и экзогенных токсинов, развитии и укреплении иммунной системы и ряде других физиологических функций, оптимизирует условия для нормальной жизнедеятельности организма человека в целом [3,20,36,73,91,173].

Длительное время основные усилия исследователей были направлены на познание бактериального компонента микробиома, однако не менее интересными являются его составляющие иной таксономической природы, в частности вирусное звено микробиома — *виром*. В целом виром человека намного менее изучен по сравнению с бактериальной общиной микробиома, однако сегодня наблюдается значительная активизация исследований в данной области знаний. Исследования показали, что более 80% вирусов, выявленных в последние годы в толстой кишке человека, ранее были неизвестны науке [144].

Согласно некоторым данным, в кишечнике, являющемся основным резервуаром микробиоты в теле человека, доля вирусных геномов составляет не менее 5% суммарного метагенома (совокупного генома всех микробных сообществ) [30,166]. Вместе с тем, поскольку изучение виroma человека находится в зачаточном состоянии, эти данные вскоре могут существен-

но измениться, благодаря интенсивному развитию новых методов исследований. Например, согласно утверждению J.L. Mokili и соавт. (2012), в настоящее время изучено не более 1% вирусного разнообразия окружающей среды [118]. Бесспорно, что многие представители виroma человека также еще ожидают своего открытия, чему будет способствовать активное внедрение в вирусологию новых прогрессивных методов исследования. Так, по мнению M. Woolhouse и соавт. (2012), более половины инфицирующих человека вирусов еще не обнаружены [185].

Наиболее надежным молекулярным подходом, доступным в настоящее время для рутинного анализа человеческого виroma, является метагеномика, которая независима от культивирования и позволяет проводить функциональные и секвенационные анализы коллективных микробных (в том числе вирусных) геномов, содержащихся в образце среды.

Следует признать, что метагеномные исследования виroma имеют ряд сложностей и ограничений. Многие из них связаны с методами выделения вирусного материала и его обработки. В связи с этим мы пока не имеем истинной картины разнообразия человеческого виroma. Еще предстоит открыть и оценить очень большое вирусное разнообразие, как патогенное, так и симбиотическое, чтобы лучше понять структуру и таксономию вирусного звена микробиома человека.

В таксономии живой природы вирусы выделяют в особое царство — *Vira*. Поскольку вирус лишен генов, необходимых для синтеза важнейших систем, свойственных клеточным формам жизни, например систем, ответственных за образование энергии, он не может полноценно функционировать самостоятельно. Однако, сравнительно небольшие геномы вирусов способны к мутациям и рекомбинациям, что является причиной быстрого появления и распространения вирусов с новыми свойствами.

Симбиотические вирусы содержат, очевидно, все клеточные организмы. Действительно, в геномах всех организмов (от прокариот до человека), обнаружено большое количество генов вирусного происхождения. Слияние генома клеточного организма с геномом вируса представляет собой процесс образования рекомбинантного (химерного) организма, который правомерно рассматривать в качестве взаимопользующего симбиоза. В физиологиче-

ских условиях симбиотические вирусы защищают клеточных партнеров от своих болезнетворных вариантов, повышают защитные силы организма и усиливают механизмы его адаптации в меняющихся условиях внешней среды. Однако при воздействии определенных факторов, например изменении иммунного статуса макроорганизма, мирное взаимопользующее существование может быть нарушено и трансформировано во взаимную агрессию.

Вирусы — это своеобразные природные «генные инженеры». За счет способности к интегрированию в генетический аппарат клетки подавляющее число вирусов (провирусов) могут длительно персистировать в организме. Появление при внедрении генов различных вирусов дополнительного объема генетической информации может представлять для клетки-симбионта определенный интерес. За счет этого она получает возможность функциональной перестройки, соответствующей изменениям окружающей среды. В частности, доказан факт формирования в клетках многочисленных эндогенных вирусов, представляющих собой блоки генетической информации, которой обмениваются клетки в пределах организма [166].

Важная роль вирусов в жизнедеятельности всех клеточных организмов позволяет их рассматривать в качестве универсального фактора адаптации, приводящего к такой трансформации жизнедеятельности клеток, при которой возникает биологически устойчивая система, что должно играть важную роль в эволюционном развитии биосферы [2].

Полагают, что вирусы являются наиболее богато представленными и многообразными представителями биологического мира Земли, а их численность в биосфере, по разным оценкам, составляет от 10³¹ до 10³² вирусоподобных частиц [26,30,163,165]. Вирусы генетически связаны со всеми другими представителями биосферы. Так, согласно последним исследованиям, геном человека содержит не менее 11% информации, которая кодируется вирусоподобными элементами и транспозонами [3].

Виром человека характеризуется удивительной таксономической и генетической сложностью. Он включает вирусы, которые инфицируют эукариотные клетки (эукариотный виром); бактериофаги (бактериальный виром); фаги, заражающие археи (архейный виром); профаги; эндогенные ретровирусы;

вирусные элементы, встроенные в геном человека [30,176]. Первоначально эндогенные ретровирусы, которые занимают не менее 8% генома человека [61], и другие вирусоподобные элементы генома человека считались генетическим мусором, накопленным в процессе эволюционной истории. Но теперь известно, что они выполняют множество функций, оказывающих воздействие на микробиом и жизнедеятельность человека в целом [148,149].

В отличие от бактериальных метагеномов кишечника, которые обогащены генами для синтеза и биогенеза клеточных компонентов (аминокислот, углеводов предшественников), виromы содержат гены, ассоциированные с репликацией, рекомбинацией и репарацией, а также с неизвестными функциями, которые связаны с использованием вирусами всей клеточной биомеханики для своего распространения [30,114].

Анализ результатов исследования виroma человека показывает, что во всех электронно-микроскопических оценках содержимого желудочно-кишечного тракта подавляющее количество вирусоподобных частиц составляют бактериофаги, преимущественно двухцепочечные ДНК-фаги порядка *Caudovirales*, который охватывает большинство известных фагов и включает семейства *Myoviridae*, *Siphoviridae* и *Podoviridae* [30,31,81]. Сегодня известно около 2040 полных геномных последовательностей представителей фагов порядка *Caudovirales* [30].

К примеру, из 1200 вирусных генотипов, обнаруженных М. Breitbart и соавт. (2003) в кишечном содержимом одного здорового взрослого человека, большинство принадлежало к семейству *Siphoviridae* (52,8%) и профагам (28,3%) [23]. Другие исследования показали, что наиболее многочисленными в составе виroma кишечника здоровых людей оказались фаги семейств *Siphoviridae*, *Myoviridae*, *Podoviridae* [97,114,112,116,145]. Согласно данным ряда исследований, количество фагов в кишечнике человека в целом составляет не менее 10^{15} [30,31,40,81,93]. На наш взгляд, эти оценки весьма занижены (учитывая концентрацию клеток только бактериальных представителей кишечного микробиома на уровне 10^{14} – 10^{16}) и в ближайшее время, благодаря интенсивному изучению виroma человека, бесспорно, будут уточнены.

Важное место в составе виroma человека, помимо двухцепочечных фагов, также занимают одноцепочечные ДНК-фаги семейств

Microviridae и *Inoviridae*. Так, с использованием метагеномных подходов, ориентированных на капсидный белок VP1, специфический для оцДНК-фагового семейства *Microviridae*, в кишечных метагеномах практически здоровых людей были обнаружены представители подсемейств *Gokushovirinae*, *Alpnavirinae* и *Pichovirinae* [96,106,150]. Предполагают, что некоторые из этих фагов персистируют в бактериях родов *Prevotella* и *Bacteroides*. В частности установлено, что последовательности данных фагов оказались близкими к профаг-подобным последовательностям превотелл и бактероидов [30,65,151,191].

В составе кишечного виroma человека обнаружены РНК-вирусы, большей частью представленные патогенными вирусами растений, которые, очевидно, попадают в кишечник с пищей [47,51,187]. Поскольку количество вирусов, обнаруживаемых в фекалиях, превосходит их количество в потребляемой пище, предполагается, что РНК-вирусы растений могут размножаться в желудочно-кишечном тракте человека [30,61,187].

Рядом авторов отмечается, что в составе виромов кишечника здоровых людей эукариотные ДНК-вирусы встречаются редко [22,25,30,112,114,144].

Примечательно, что в составе человеческого виroma рядом исследований выявлены гигантские вирусы, вызывающие в последние годы большой интерес вирусологов. В частности, D. Willner и соавт. (2009), используя методы метагеномики, обнаружили несколько последовательностей ДНК, связанных с гигантскими вирусами семейств *Poxviridae*, *Iridoviridae*, *Mimiviridae* и *Phycodnaviridae* [184]. Сообщалось также о выделении из крови здоровых лиц гигантских вирусов семейства *Marseilleviridae* [11,16]. Оказалось, что представители этого семейства реплицируются в человеческих Т-клетках, а не в амебах, как полагалось ранее [11].

Существенное воздействие на состав виroma оказывают физико-химические и биологические характеристики ниш обитания вирусов. Поэтому не удивительно, что кровь, верхние дыхательные пути, легкие, желудочно-кишечный тракт, кожа, слизистая оболочка глаз, ротовая полость, влагалище и нервная система содержат свои собственные вирусные сообщества, различающиеся по составу [30,140,141]. Некоторые вирусные таксоны встречаются в различных биотопах тела человека. Например, ДНК-вирусы семейств *Herpesviridae*,

Papillomaviridae, *Polyomaviridae* и *Anelloviridae* присутствуют как в респираторном тракте, так и в кишечнике, на коже, в крови и мочеполовой системе [140].

Каждый человек содержит уникальные вирусные популяции, которые оказывают существенное влияние на формирование микробного разнообразия в биотопах и здоровье человека в целом [30,31,81,146]. Так, длительное исследование четырех пар взрослых монозиготных близнецов и их матерей показало, что прокариотные сообщества кишечного содержимого родственных подопытных были очень близкими, однако каждый индивидуум имел собственный виром, заметно отличающийся по составу от виромов других членов семьи [146].

По мнению Н.W. Virgin и соавт. (2009), виром можно рассматривать как значительную часть индивидуальной генетической идентичности человека, независимо от того, интегрирован ли вирус в его хромосомы [177]. В формировании вирома человека очень важную роль играет локальная среда. Установлено, что виром, аналогично бактериальному компоненту микробиома (бактериобиому), зависит от диеты, географии проживания, этнической принадлежности и других факторов [140].

Экологические ниши вирома в теле человека очень разнообразны: помимо интегрирования в состав хромосом, вирусы заселяют все поверхности слизистых оболочек, а после устранения острых вирусных инфекций некоторые вирусы могут длительно сохраняться в нейронах, гематопозитических клетках, стволовых клетках, сосудистых эндотелиальных клетках и, вероятно, многих других типах клеток [176]. Однако даже у практически здоровых людей находят как эукариотные, так и прокариотные вирусы, циркулирующие в крови и других биологических жидкостях, которые ранее считались стерильными [169].

Несмотря на существенные различия между эукариотными и прокариотными вирусами, их важным общим биологическим признаком является способность использования двух альтернативных жизненных циклов: «литического», сопровождающегося разрушением клетки, и «латентного», при котором вирусный геном интегрируется в клеточную хромосому и может долго в ней сохраняться. Такое разнообразие стилей жизни является одним из факторов устойчивости вирома и сложной сети его взаимодействия с остальными компонента-

ми микробиома и макроорганизмом. В зависимости от условий, эти взаимодействия могут варьировать от взаимовыгодного симбиоза до вирулентности.

В большинстве современных публикаций виром, особенно эукариотный, рассматривается как очаг вирусных инфекций в организме человека [1,54,62,121,161,166,186]. Причем обсуждается роль вирусов не только в развитии инфекций, но также в этиопатогенезе сложных хронических заболеваний. В частности, имеется ряд медицинских исследований, которые свидетельствуют о возможной связи с вирусными инфекциями таких серьезных форм патологии, как диабет 1-го типа, синдром хронической усталости, воспалительные заболевания кишечника, дегенеративные заболевания нервной системы и др. [61].

Вместе с тем накапливаются данные, что не всякая вирусная контаминация организма вредна. В экологических рамках вирома его члены могут быть как паразитическими, так и симбиотическими или комменсальными [134]. Многие вирусы являются необходимым и весьма важным звеном микробиома человека, имеющим физиологическое значение в его жизнедеятельности [47,61,113,140,148,149,166]. Установлено, что некоторые вирусы, известные как возбудители инфекций, могут присутствовать в организме как больных, так и практически здоровых лиц [88,160]. Помимо бактериофагов и эукариотных ДНК-вирусов, многочисленные РНК-вирусы, обычно считающиеся патогенами человека, также нередко обнаруживают в составе виромов здоровых людей. Так, ряд авторов сообщили о выявлении в составе кишечного вирома практически здоровых лиц представителей эукариотных вирусных семейств животных *Astroviridae*, *Caliciviridae*, *Picornaviridae*, *Reoviridae* и *Picobirnaviridae*, а также вирусных семейств растений, таких как *Virgaviridae* [16,36,63,140].

Как отмечают Н.W. Virgin и соавт. (2009), отдельные здоровые люди являются постоянными носителями не менее 10 инфекционных вирусов (вирусы герпеса, полиомавирусы, анеллевирусы, аденовирусы, папилломавирусы и др.), которые поддерживают в тонусе механизмы иммунной защиты, являясь регуляторами иммунофенотипа, индивидуального для каждого человека [177]. Например, показана способность некоторых системных вирусов (вирусов герпеса, вируса полиомы и др.) бессимптомно стимулировать иммунные реак-

ции [61]. Описаны также гуморальные иммунные реакции, индуцируемые некоторыми прокариотными вирусами (бактериофагами) [74]. Точные механизмы этих реакций пока не изучены, но установлена важная роль в их регуляции синтеза цитокинов иммунными клетками [176]. В зависимости от состава виroma и сформированного иммунофенотипа каждый индивидуум в дальнейшем по-разному реагирует на триггеры заболевания.

Большое значение в регуляции иммунных реакций, ассоциированных с виромом, имеют toll-подобные рецепторы, в частности TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9. В распознавании вирусной структуры и последующем развитии каскада сигнальных реакций также берут участие некоторые ферменты (цитоплазматическая РНК-геликаза и цитоплазматическая ДНК-сенсор-цГМФ-АМФ-синтетаза). Активация этих рецепторов приводит к транскрипции ядерных факторов NFκB, IRF3 и IRF7, что, в свою очередь, способствует экспрессии противовирусных эффекторов IFN-1, IL-6, IL-1β, IL-8, CXCL-10. Активируя один или несколько из этих путей, вирусы, в том числе бактериофаги, индуцируют противовирусный иммунный ответ и непрерывный цикл продукции цитокинов [47,48,92].

Начало формирования виroma в организме человека, очевидно, совпадает с первичным заселением его биотопов клеточными микробами. Одновременно с бактериальной колонизацией экологических ниш ребенка, что может происходить еще до его рождения [3], происходит контаминация организма вирусами-симбионтами, которые в физиологических условиях выполняют ряд позитивных функций аналогично другим облигатным микробам [178].

Установлено, что в начале жизни ребенка в составе его виroma преобладают бактериофаги. Так, анализ вирусных геномов новорожденных, проведенный В. Duegkor и соавт. (2012), подтвердил доминирование бактериофагов и формирование фагобиота параллельно с заселением биотопов ребенка бактериальной флорой [47]. Эукариотные ДНК-вирусы в исследованиях Е. S. Lim и соавт. (2015) удавалось обнаружить, начиная с 3-го месяца жизни ребенка [94].

По данным М. Breitbart и соавт. (2008), к концу первой недели жизни младенца в составе кишечного содержимого определяется около 108/г вирусоподобных частиц [24].

Исследования S.R. Carding и соавт. (2017) показали, что в вирусном метагеноме однонедельного ребенка доминировали последовательности сифофагов и профагов, аналогично ДНК-виральным метагеномам взрослого человека. При этом в кишечном виrome младенца присутствовали восемь виральных генотипов, причем наиболее представленный из них составлял 43,6% от общего количества [30]. Были также обнаружены последовательности со значительной близостью к подофагам и миофагам. Более 50% последовательностей значимо совпадали с фагами, инфицирующими грамположительные бактерии родов *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus* и *Staphylococcus*. Обнаружены также совпадения с фагами, которые инфицируют грамотрицательные бактерии родов *Bacteroides* и *Listonella* [22,24,30].

Отмечается низкое разнообразие виroma детей раннего возраста, что хорошо коррелирует с небольшим количеством видов бактериального сообщества кишечного микробиома, характерным для первой недели жизни ребенка.

По мнению исследователей, основная роль бактериофагов в составе микробиома младенцев заключается в контроле над поддержанием нормального бактериального баланса в биоценозе и реализации механизмов генетических рекомбинаций посредством трансдукции [47]. Однако вклад виroma в функционирование микробной системы человека, очевидно, является значительно многообразней, о чем свидетельствуют результаты метагеномных исследований последних лет [13,22,50,166].

Свидетельств физиологического значения присутствия вирусов наряду с другими микробами в организме человека становится все больше. Преобладающее количество изученных вирусных представителей микробиома являются бактериофагами, которые нацелены на определенные бактерии. В частности, бактериофаг таких распространенных представителей микробиома, как бактерии рода *Bacteroides*, получивший название CrAssphage, распространен в кишечнике около половины населения Земли [49,129]. Этот фаг с геномом в 97065 bp кодирует 80 белков [30]. Как оказалось, носителями фага CrAssphage могут быть также грамотрицательные бактерии рода *Prevotella* [50]. Обилие этих конкретных вирусов в составе виroma человека до сих пор неясно, но то, что их носителями являются здоровые люди, позволяет допускать физиологическое значе-

ние массового присутствия данного бактериофага в кишечнике.

Исследования с использованием экспериментальных животных позволили обнаружить γ -герпесвирусы, которые, как оказалось, могут помочь предотвратить гибель мышей от инфицирования патогеном вида *Listeria monocytogenes* и возбудителем чумы *Yersinia pestis* [18], а также активировать НК-клетки, что способствует повышению устойчивости к опухолеобразованию [183].

Белок, кодируемый вирусом HERV-W (Human Endogenous Retrovirus-W), известный как синцитин, необходим для правильного формирования плаценты. Он управляет слиянием клеток в ходе формирования наружного слоя плаценты, обеспечивает защиту эмбриона от иммунной системы матери и атак патогенных вирусов [72,176]. Отсутствие этого соединения может приводить к развитию опасных осложнений, включая преэклампсию, которая является серьезной угрозой жизни матери и ребенка [148,149]. В свою очередь, вирус GB-C (Pegivirus A) может помочь организму носителей ВИЧ замедлить прогрессирование распространения вируса в организме [176].

Заслуживает внимания информация о том, что отдельные вирусы способны выполнять некоторые функции бактериального компонента микробиома [49,84]. В этой связи весьма интересными представляются результаты исследований американских ученых, которые утверждают, что вирусы, живущие в кишечнике, играют роль дополнительной защиты от инфекций, когда бактерии с этой задачей уже не справляются [84]. К таким выводам исследователи пришли по итогам серии двухлетних экспериментов на мышах. После удаления бактериального компонента микробиома и введения грызунам вирусов рода *Norovirus* наблюдалось восстановление ткани кишечника, поврежденной воспалением, а также иммуностимулирующих функций утраченного бактериального сообщества. Например, по данным E. Kernbauer и соавт. (2014), инокуляции стерильным мышам вируса вида *Murine norovirus* было достаточно для размножения симбиотических бактерий с восстановлением морфологии тонкой кишки и функции лимфоцитов без явного воспаления или заболевания [85]. У мышей, инфицированных вирусом, количество врожденных лимфоидных клеток снижалось по сравнению с контролем. Инокуляция

мышиным норовирусом мышей дикого типа, которым на протяжении 10 дней вводили антибиотики, приводила к увеличению толщины ворсинок и количества гранул клеток Панета. Инфицирование грызунов вирусом *Murine norovirus* оказывало воздействие на экспрессию кишечных генов, влияло на развитие лимфоидных клеток и на иммунные ответы, связанные, в основном, с противовирусными ответами интерферона 1 типа, что было необходимо для опосредованного вирусом оздоровительного эффекта у инфицированных мышей. Обнаружено также воздействие на гены, ассоциированные с развитием и функцией кровяных клеток. Инокуляция норовирусом мышей, предварительно обработанных антибиотиками, защищала грызунов от суперинфекции *Citrobacter rodentium* [85].

Есть данные, что вирусом может влиять на транскрипцию в клетках макроорганизма, не содержащих вирусов. Это осуществляется посредством определенных сигнальных молекул и влияет на формирование транскрипционного фенотипа индивидуума в зависимости от структуры его виroma [19,176].

Предполагается защитная роль виroma относительно слизистой оболочки кишечника. Так, J.Y. Yang и соавт. (2016) с помощью декстран сульфата натрия индуцировали у мышей колит, а затем разрушали вирусом грызунов путем введения им коктейля из противовирусных препаратов. Установлено, что такие животные имели более тяжелую форму колита, нежели грызуны с интактным виромом. Кроме того, они отличались избыточной массой тела и уменьшенной длиной кишечника [193].

По данным E.F. Foxman и A. Iwasaki (2011), симбиотические вирусы за счет регуляции иммунных реакций могут повышать устойчивость организма человека к инфицированию вирулентными вирусами и развитию таких заболеваний, как астма и диабет 1 типа [61].

Эволюция взглядов на многостороннюю роль вирусов в организме человека, восприятие их не только в качестве патогенов, но и ценных симбионтов, может значительно повлиять на понимание генетики, патологии и физиологии человека.

Особую группу вирусов представляют *бактериофаги*, которые обнаруживаются во всех экосистемах, заселенных прокариотами (бактериями и археями). Несмотря на более чем столетнюю историю изучения бактериофагов, только в последние годы исследователи

получили убедительные доказательства того, что они являются исключительно важными регуляторами гомеостаза прокариотных популяций и стабильности микробиоты человека [44,102,125].

Фаги бактерий и архей (фагобиом), принимая активное участие в контроле над поддержанием нормального бактериального и архейного баланса в биоценозе, влияют на гомеостаз прокариотного звена микробиома, а также обеспечивают механизмы генетических рекомбинаций посредством трансдукции. Изменение микробиома под воздействием фагов происходит за счет приобретения новых генов и лизиса чувствительных популяций.

Наиболее численными бактериальными партнерами большинства идентифицированных кишечных фагов оказались члены типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, что прогнозировано с учетом доминирования данных бактериальных таксонов в составе микробиома кишечника. При этом отношение виротипов к филотипам оказалось примерно равным 1:1 [30]. В целом каждый вид и штамм клеточных представителей микробиома является потенциальным местом обитания для адаптированного вируса.

Рядом метагеномных исследований установлена повсеместная распространенность бактериофагов как мобильных генетических элементов, которые оказывают сильное воздействие на бактериальную эволюцию, вызывают появление новых бактериальных патогенов, мобилизуют гены бактериальных клеток и выполняют другие функции [125].

При анализе микробиома кишечника, влагалища, легких, кожи, полости рта обнаружено значительное преобладание бактериофагов над прокариотами [23,114,125,176]. Полагают, что количество бактериофагов не менее чем в 10 раз превышает концентрацию прокариотных микробов, обитающих в теле человека [48]. С каждым годом обнаруживаются все новые бактериофаги, неизвестные ранее. Так, недавно ученые из Дании заявили об обнаружении ими в кишечнике человека более 800 новых видов бактериофагов [34].

Бактериофаги являются важным фактором, ответственным за разнообразие и состав микробиомных сообществ [174,178]. Наряду с вирулентными фагами, действующими по механизму уничтожения атакуемой клетки, широко распространены умеренные фаги, которые взаимодействуют с микробной клеткой

по типу интеграции, или виrogenии. Умеренные фаги способны переходить из вегетативного состояния, присущего вирулентному фагу, в неинфекционную форму — профаг, интегрирующийся в хромосому микробной клетки. В отличие от генома вирулентного фага, функция которого определяет активную репродукцию фаговых частиц, профаг воспроизводится как часть микробной ДНК и синхронно с ней реплицируется. Некоторые фаги локализуются в цитоплазме клетки и не включаются в ее хромосому. Виrogenия умеренных фагов называется *лизогенией*, а микробные клетки, содержащие в своей хромосоме профаг, называются *лизогенными*. Одной из особенностей лизогенных прокариот является приобретенный ими иммунитет к последующему заражению одноименным фагом. Вследствие этого бактериофаги, освободившиеся из отдельных клеток, не оказывают действия на остальную популяцию лизогенных микробов [48].

Специфический симбиоз клеточного микроорганизма с умеренным фагом является выгодным для обоих партнеров. Лизогенная клетка становится невосприимчивой относительно вирулентных вариантов «своего» фага и приобретает некоторые полезные свойства, а бактериофаг получает возможность длительное время быть защищенным от неблагоприятных внешних воздействий.

Благодаря лизогенизации, как патогенные, так и физиологические прокариоты могут изменять свои свойства. Например, условно-патогенные бактерии могут приобретать такие дополнительные признаки вирулентности, как способность к продукции токсинов, изменение морфологии или антигенных свойств, приобретение резистентности к лекарственным препаратам, расширение спектра метаболических свойств и др. Эти признаки контролируются генами профага и прокариотной клетки или только профага. Данное явление называется лизогенной конверсией [162,181]. Некоторые профаги могут изменять антигенные свойства грамотрицательных бактерий путем продуцирования ферментов, которые модифицируют О-антигенный компонент липополисахаридов [143]. Так, по данным M.R. Davies и соавт. (2013), бактериофаги могут участвовать в формировании популяций грамотрицательных бактерий с модифицированным О-антигеном за счет горизонтального переноса генов, ответственных за синтез гликозилтрансферазы, добавляющей к О-антигенному

компоненту липополисахарида отдельные сахара [42]. Такая модификация формирует в биотопе варианты бактерий, устойчивые к иммунным факторам [130]. Физиологические бактерии также могут расширить спектр своих свойств за счет профагов и укрепить свои позиции в составе микробиома.

Поскольку многие заболевания связаны с нарушениями в бактериальной составляющей микробиома, весьма целесообразным является анализ при этом фагобиома, который активно взаимодействует как с прокариотами, так и с организмом человека.

Фаги взаимодействуют со своими клеточными партнерами как единое экологическое сообщество. Посредством таких процессов, как лизис, модуляция экспрессии генов, горизонтальный перенос генов, антагонистическая коэволюция, изменение экосистемных процессов и базисной стехиометрии, фаги влияют на жизнедеятельность микробных клеток, в которых они обитают [47,48,77,83,87,122]. Между клеточными микробами и фагами часто происходит обмен информацией, и они успешно совместно функционируют при поддержании гомеостаза экосистемы. Нарушение баланса, как прокариот, так и фагов, отрицательно сказывается на устойчивости микробиома и может его значительно повреждать. Совместное воздействие клеточных микробов и фагов на устойчивость микробной экосистемы, в частности, реализуется за счет использования стратегии «убей победителя», которая не допускает доминирования одного микробного таксона [30]. Однако в физиологических условиях образ жизни бактериофагов в составе микробиома не основан на принципе «хищник или жертва», они мирно сосуществуют с прокариотами, снабжая их новыми генами и за это получая возможность размножаться [115].

Рядом работ показано, что бактериофаги могут транслоцировать через слизистые барьеры в кровь и внутренние органы. Так, бактериофаги обнаруживали в составе мочи у здоровых лиц и пациентов с микробными инфекциями [97,169]. Попадая во внутреннюю среду организма, бактериофаги могут оказывать регулирующее воздействие на иммунную систему [97,149]. Как отмечают исследователи, бактериофаги, ассоциированные со слизистыми оболочками, могут воздействовать как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет [15]. Сообщается также способность бактериофагов подавлять воспалительные и ауто-

иммунные реакции, возникающие при бактериальной транслокации [69,71]. Причем противовоспалительное действие бактериофагов реализуется не только путем простого устранения бактериальных патогенов, но также за счет прямого взаимодействия с клетками, продуцирующими провоспалительные цитокины, и снижения избыточного производства активных форм кислорода, способствуя уменьшению уровня окислительного стресса [97,119]. Установлено, что многие секвенированные бактериальные геномы содержат сразу несколько профагов, несущих широкий спектр генов [9].

Следует отметить, что не только вирусом может воздействовать на прокариотный компонент микробиома. Установлена также обратная связь, когда бактерии влияют на вирусы. Эти механизмы могут быть реализованы как опосредовано, через воздействие на иммунные механизмы макроорганизма, так и за счет метаболической активности бактериальных сообществ.

В последние годы биологи активно исследуют особый тип иммунитета у бактерий и архей, обеспечивающий им устойчивость к вирулентным бактериофагам. Иммунный ответ обеспечивают специальные молекулы РНК, гены которых располагаются в особых локусах, получивших название CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats). Эти молекулы РНК распознают чужеродную ДНК и помогают ее уничтожить. Локусы CRISPR состоят из нескольких несоприкасающихся палиндромных повторов, между которыми имеются промежутки — спейсеры, представляющие собой короткий участок вирусной или плазмидной ДНК. Повторы CRISPR-последовательностей очень консервативны в пределах каждого вида микробов, но сильно различаются от вида к виду [80]. Анализ данных по метагеномным последовательностям дает детальную информацию о конкуренции «фаг-клетка» и «фаг-фаг» в пределах микробиома человека и показывает, что CRISPR-спейсеры активно и постоянно затребованы прокариотами в ответ на присутствие фагов в желудочно-кишечном тракте [162]. Возможные эффекты таких взаимодействий между фагами и их клеточными партнерами, оказываемые на состав и функции микробиоты и здоровье человека, пока не изучены, однако они могут быть весьма существенными, учитывая значимую роль микробиома в физиологии и патологии человека.

Интересно, что при внедрении нового фага формируются новые соответствующие спейсе-

ры в системе CRISPR у зараженных прокариот, и родительская клетка передает приобретенный иммунитет по наследству. В системе CRISPR также имеется встроенный механизм защиты собственной ДНК от аутоиммунного разрушения [104].

В метагеномных исследованиях получены некоторые весьма неожиданные результаты. Несмотря на то, что явление трансдукции, посредством которой ДНК перемещается между клетками с помощью бактериофагов, было открыто еще в прошлом веке, обнаружение значительной пропорции бактериальной ДНК в фаговых частицах вызвало у исследователей удивление. Оказалось, что многие фаговые частицы содержат последовательности, идентифицированные как бактериальная ДНК. При анализе обнаружен общий генный состав у фаговых и бактериальных ДНК-фракций того же образца, включая последовательности, принадлежащие прокариотным иммунным системам (CRISPR-Cas) [49]. Выявление в составе фаговых ДНК генов резистентности бактерий к антибиотикам, а также генов вирулентности или генов, связанных с приспособленностью к новым бактериям-ассоциантам, свидетельствует о более активном, чем предполагалось ранее, участии бактериофагов в горизонтальном генетическом обмене и эволюции прокариот [35,125,135].

Некоторые исследователи высказывают предположение, что бактериальные клетки содержат многочисленные гены, унаследованные от древних профагов, для построения белковых капсидов, в которые упаковывается фаговая ДНК [9,90,125,135].

Бактериофаги всегда рассматривались исключительно в аспекте их взаимодействия с бактериями. Контролируя состав прокариотных популяций в биотопах человека и оказывая позитивное воздействие на иммунитет, бактериофаги выполняют важную физиологическую функцию. Однако, как оказалось, они играют роль в физиологии человека более глобальную, чем инфицирование отдельных компонентов бактериальных сообществ и за счет этого изменение их состава. В последнее время накапливается все больше доказательств, что связь бактериофагов с многоклеточными организмами, например с организмом человека, сильнее и глубже, чем казалось поначалу.

Эти данные демонстрируют сложные двунаправленные взаимодействия между фагобиомом и компонентами иммунной системы,

а также между фагобиомом, бактериальным, архейным и грибковым биомом [29,140].

При этом следует признать, что, несмотря на полифункциональность фагов, их роль в модификации состава прокариотного звена микробиома является весьма важной и многообразной. Помимо влияния на количество отдельных популяций прокариот, бактериофаги могут влиять на механизмы их взаимодействия с иммунной системой макроорганизма, например, модифицируя структуру антигенов. По мнению M. Lusiak-Szelachowska и соавт. (2017), основные физиологические функции бактериофагов заключаются в регулировании состава бактериальных популяций и способности оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [97].

Бактериофаги могут являться одним из многочисленных механизмов конкурентных взаимодействий в микробных сообществах. В этой связи исследователи приводят интересные примеры воздействия фагов на состав бактериальных сообществ. Так, L. Selva и соавт. (2009) наблюдали регуляцию фагами конкуренции между популяциями бактерий видов *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Первый вид продуцирует перекись водорода, инициирующую SOS-ответ у бактерий и способную индуцировать профаги. В то же время, подавляющее большинство штаммов вида *S. aureus* содержит профаги, которые могут инициироваться в присутствии концентраций H₂O₂, продуцированных *S. pneumoniae*. При этом профаги *S. pneumoniae* не индуцируются при таких концентрациях H₂O₂. В результате *S. pneumoniae* превалирует, убивая лизогенные штаммы *S. aureus* посредством индуцирования профагов, вызывающих последующий лизис клеток [159].

В свою очередь, В. Duerkop и соавт. (2012) наблюдали, как бактериофаги могут воздействовать на динамику бактериальных популяций у штамма *Enterococcus faecalis* V583. Этот штамм продуцирует сложный фаг ФV1/7, образованный из профаговых элементов, кодируемых двумя различными хромосомами. Профаг ФV1 продуцирует капсиды, тогда как профаг ФV7 контролирует инфекцию восприимчивых бактериальных штаммов, причем штамм V583 может продуцировать ФV1/7. Индукция ФV1/7 сильно увеличивается при наличии свободных аминокислот в среде. Штамм, продуцирующий ФV1/7, имеет преимущество перед другими штаммами *E. faecalis*

в кишечнике, поскольку они лизируются фагом ФV1/7, тогда как штамм V583 устойчив к суперинфекции, что повышает успех *E. faecalis* V583 в процессе конкурентного роста [47].

Учитывая физиологическую важность бактериальной части микробиома, доказанную многочисленными исследованиями, эффекты фаговой составляющей вирома (фагобиома) должны оказывать огромное влияние на поддержание здоровья или развитие патологии.

Одним из важных эффектов фагобиома является его влияние на иммунную систему человека. Явление иммуногенности ассоциированных с человеком интактных фагов и/или их нуклеиновых кислот обнаружено давно. Продуцирование у человека и животных антител против бактериофагов наблюдали вскоре после их открытия. Рядом исследований показано, что при иммунизации человека или животных фаговыми лизатами можно легко получить антисыворотки против фагов [12,68,125]. Например, антитела против фага T4 природно присутствуют в сыворотке человека, по-видимому, вследствие постоянного наличия этих фагов в человеческих биомах [28,38,67]. Поэтому иммуномодулирующая функция фагобиома не вызывает сомнений. Этот эффект реализуется не только посредством модуляции прокариотного сообщества микробиома, но и непосредственно, благодаря иммуногенности фаговых частиц [176]. По данным авторов некоторых публикаций [48,55,169,176], частицы бактериофагов могут непосредственно контактировать с эпителиальными клетками, например, за счет переноса фаговых частиц дендритными клетками и макрофагами. В частности, F. Eriksson и соавт. (2003) выявили способность бактериофагов стимулировать продукцию макрофагами IL-1 β и TNF- α [107]. Сообщалось также, что мотивы CpG в геномах бактериофагов, которые стимулируют производство интерферона, могут оказывать защитное действие против вируса оспы [176].

Значительный всплеск интереса к бактериофагам произошел после публикации результатов исследований австралийских и американских ученых, которые показали, что слизистый матрикс кишечника является отличной средой для формирования уникального симбиоза между организмом человека и бактериофагами [14,113].

Как известно, слизь является мощнейшим барьером между микробными экосистемами и внутренней средой организма. Именно в слизи сконцентрирована основная масса микробио-

ма. Кроме микробных микроколоний, в ней также содержатся иммуноглобулины, лизоцим и многие другие факторы, защищающие организм от проникновения патогенных микробов. J.J. Varr и соавт. (2013) при изучении состава и свойств слизей разных живых существ (от кораллов до человека) обнаружили, что количество бактериофагов в слизи в четыре раза превышает их концентрацию в окружающей среде [14].

Ученые установили, что отдельные поверхностные белки фаговых капсидов в состоянии присоединяться к гликанам, входящим в состав основного компонента муциновых комплексов слизи. За связывание с гликанами муцина у фагов отвечают белки, имеющие гипервариабельные домены, своей структурой напоминающие иммуноглобулины. Такие белки в капсидах фагов встречаются довольно часто, на что указывают, в частности, метагеномные исследования генетического материала фагов человеческого кишечника [14, 113].

Основываясь на этих данных, исследователи предложили модель, согласно которой многоклеточные организмы и фаги коэволюционировали, в результате чего среди механизмов иммунного ответа на бактериальные инфекции появился и некий «фаговый иммунитет», работающий в слизистых оболочках. Сами фаги от такого симбиоза тоже выигрывают, поскольку получают возможность заражать бактерии, которых на слизистых оболочках бывает в избытке, и эффективно размножаться. Авторы проведенных исследований предполагают, что фаги стали населять слизистые оболочки самых разных организмов с момента возникновения слизи в результате эволюции [14].

Большой интерес вызывает связь вирома с развитием заболеваний. В отличие от бактериальной составляющей микробиома, роль которой в физиологии и патологии человека доказана многими исследованиями, влияние виромных модификаций на здоровье человека только начинает изучаться. Причем если относительно патогенеза эукариотных вирусов имеется много данных, то только недавно стала рассматриваться возможность негативного влияния бактериофагов на здоровье человека [93,167–171].

Наряду с распространенными взглядами на бактериофаги как физиологическое звено микробиома человека, некоторые авторы рассматривают их в качестве потенциальных патогенов. Такая позиция, в частности, обуслов-

лена результатами недавних исследований, которые показали, что бактериофаги могут проникать через клеточные барьеры в кровь и внутренние органы. Например, по данным J.J. Barr (2017), ежедневно во внутреннюю среду организма проникает около 30 млрд фаговых частиц [13].

Поскольку длительное время полагалось, что бактериофаги поражают только микроорганизмы, они не рассматривались в качестве патогенов человека. Однако, по мнению некоторых ученых, бактериофаги — это нераспознанные патогены человека, ответственные за инициирование ряда заболеваний человека и за утяжеление их течения [97,167–170]. Эти данные являются дополнительным свидетельством важности поддержания гомеостаза микробиома человека в целом, включая всех его представителей, поскольку нарушение физиологического баланса в любом звене микробиома может привести к серьезным разрушительным последствиям, которые повлекут за собой развертывание целой цепи патологических изменений в организме человека.

Один из механизмов патологического воздействия бактериофагов на организм человека может быть реализован посредством негативных изменений прокариотных сообществ с формированием дисбиоза и развития связанных с ним заболеваний. Так, за счет лизиса физиологических микробов, например вследствие индукции их профагов, могут развиваться существенные микробиомные нарушения, способствующие развитию различных заболеваний. Полагают, что негативное воздействие на организм человека может также осуществляться за счет инфицирования бактериофагами эпителиальных клеток, а также вследствие массового проникновения фаговых частиц через нарушенный мукозальный барьер с влиянием на иммунные клетки, что может привести к неадекватной активации иммунитета [30,67,169].

Ассоциированные с вирулентными фагами изменения микробиоты служат иницирующим фактором разнообразных заболеваний, в том числе нейродегенеративной патологии и некоторых типов рака, которые характеризуются связью с микробиомом и аутоиммунностью [167–171].

Есть данные, что фаги могут влиять на организм человека через индуцирование повышенной кишечной проницаемости. Например, показано, что бактериофаги могут ухудшать

состояние кишечного барьера и вызывать «протекание» кишечника при повышенном отношении лактулоза/маннитол вследствие каскада изменений прокариотного баланса микробиома. Это, в конечном итоге, приводит к понижению численности видов *Lactobacillus* и *Feacalibacterium*, которые являются важными регуляторами кишечного барьера [170]. Индуцируемая фагами кишечная проницаемость сопровождалась повышением в плазме концентрации эндотоксина и увеличением провоспалительных цитокинов, что характерно для хронического воспаления [169].

В частности, выявлено увеличение количества вирулентных бактериофагов представителей рода *Lactococcus* у пациентов с болезнью Паркинсона. Поскольку при этом отмечалось 10-кратное снижение лактококков, синтезирующих нейротрансмиттеры, исследователи связывают установленные изменения в фагобиоме с развитием или поддержанием нейродегенеративной патологии [167]. По мнению некоторых исследователей, изменения в кишечном микробиоме и в нейротрансмиттерах, продуцируемых бактериями, могут играть роль в инициации α -синуклеинового нарушения сворачивания в нервной системе кишечника и, в свою очередь, распространяться по блуждающему нерву в центральную нервную систему, что может инициировать развитие болезни Паркинсона [10,155].

В исследованиях G. Tetz и V. Tetz (2018) установлено, что после перорального введения животным различных бактериофагов они обнаруживаются в крови. Причем транслокация бактериофагов (фагемия) ассоциировалась с повышением проницаемости кишечника, независимо от присутствия бактериальных ассоциантов исследуемых фагов в составе кишечного микробиома. В частности, после введения *reg os* в крови животных в высокой концентрации ($5-10^{10}$ фаговых частиц в одном миллилитре) обнаруживали фаги бактерий родов *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Bacillus* и *Paenibacillus* [47]. Эти же авторы наблюдали наличие бактериофагов в спинномозговой жидкости лиц, страдающих нейродегенеративными заболеваниями. Например, в спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом обнаружены бактериофаги шигелл и стафилококков [169]. Поскольку у пациентов с рассеянным склерозом наблюдается повышенная проницаемость кишечника и нарушение гематоэнцефалического барьера,

предполагается, что это усиливает шансы для прохождения фагов из кишечника в спинномозговую жидкость и мозг [58,111].

Исследователи допускают, что циркуляцию фагов в спинномозговой жидкости ранее не обнаруживали в связи с тем, что многие метагеномные исследования биологических жидкостей человека базировались на секвенировании 16S рРНК-гена, что позволяет идентифицировать бактериальные виды, но не бактериофаги, обнаружение которых требует шотган-секвенирования [169].

В крови пациентов с саркоидозом и с болезнью Крона обнаружены микобактериофаги [27,67]. Различные бактериофаги также находили в образцах крови после перорального приема антибиотиков пациентами с бактериальными инфекциями, тогда как до приема антибиотиков фаги в их крови не обнаруживались [67]. Неизвестно, имели ли эти фаги кишечное происхождение.

Строго вирулентный *Listeria*-фаг P100, который в некоторых странах широко используется при переработке куриного мяса с целью понижения уровня патогенных бактерий рода *Listeria*, был также обнаружен в крови при его добавлении к питьевой воде [132].

Исследования L. Shapiro и соавт. (2004) показали, что фаги проходят плацентарный барьер [157]. По мнению исследователей, транслокация фагов может затрагивать любую ткань организма, включая нервную систему, что свидетельствует о необходимости дополнительных исследований для выяснения роли фагов, циркулирующих в биологических жидкостях человека, в поддержании здоровья или развитии болезни [169].

В связи с наблюдением в ряде исследований феномена фагемии, некоторые авторы допускают, что кровь может иметь собственную «базовую линию» популяции вирусов, с которой вирусом желудочно-кишечного тракта может взаимодействовать при заболевании. Однако ответ на этот вопрос может быть получен только после проведения более глубоких исследований [30].

Выявлена способность бактериофагов непосредственно взаимодействовать с клетками и белками человека, что может приводить к развитию патологических процессов. Так, показано, что свободные бактериофаги могут взаимодействовать с эукариотными клетками, которые допускают их транзитоз через слой эпителиальных клеток. За счет этого в желу-

дочно-кишечном тракте может формироваться фагово-эукариотное взаимодействие [126]. Несмотря на то, что молекулярные механизмы фагово-эукариотных взаимодействий в процессе транслокации еще слабо изучены, полученные данные поднимают важные вопросы о ранее неизвестных внутриклеточных эффектах фагов в эукариотных клетках [13,126].

Недавно американские исследователи сообщили об обнаружении у бактериофагов прион-подобных доменов и высказали предположение, что прионовые домены в белках бактериофагов могут участвовать в перекрестных взаимодействиях с эукариотными белками и приводить к нарушению сворачивания белков у человека [171].

Как сами фаги, содержащие ДНК или РНК, так и компоненты лизированных ими бактерий, являются важными источниками МАР (ассоциированных с микробами молекулярных паттернов), которые распознаются многими толл-подобными рецепторами (TLR), включая TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, что индуцирует синтез цитокинов и включает в действие иммунные механизмы, часто приводящие к развитию аутоиммунной и другой патологии.

Защитные механизмы человека, препятствующие избыточной фагемии, изучены недостаточно. Наряду с достаточной изученностью гуморального иммунного ответа на бактериофаги [12,68,125], относительно клеточного иммунитета на бактериофаги данные весьма ограничены и неоднозначны [68,125].

Следует отметить, что присутствие нуклеиновых кислот не только фагов, но и всех других представителей микробиома, не может однозначно рассматриваться в качестве патологии, поскольку процесс транслокации происходит и в физиологических условиях. По данным некоторых исследователей, фаги нередко обнаруживаются в крови здоровых людей [27,67,88].

С использованием обширного шотган-секвенирования циркулирующей в крови свободной ДНК, M. Kowarsky и соавт. (2017) обнаружили множество бактерий и вирусов, сотни которых являются ранее неидентифицированными членами человеческого микробиома. При этом у пациентов с ослабленным иммунитетом обнаружено увеличение популяции ТТV-вирусов, которые, как известно, охватывают семейство анеловирусов [88]. По мнению исследователей, анализ микробного генома крови может послужить одним из важных диагностических методов развития болезней, ассоциированных

с нарушением микробиома. Изменение метагенома крови может явиться причиной острых или хронических заболеваний, этиология которых до сих пор не выяснена, а раннее выявление этих изменений может иметь предсказательное значение и позволять пресимптоматически идентифицировать заболевание.

Некоторые данные показывают, что транслокация фагов может принести пользу макроорганизму, подавляя иммунный ответ на местные антигены кишечного микроба посредством ингибирования интерлейкина-2, фактора некроза опухоли и продукции γ -интерферона [70]. По мнению других авторов, иммунный ответ на фаг может указывать на потенциальную побочную реакцию у пациентов с ослабленным иммунитетом, которая может гипотетически ухудшить состояние пациента [169]. Показано, что пациенты с нарушенным иммунитетом отличаются более высокой концентрацией нуклеиновых кислот в крови, что, очевидно, объясняется ослабленными защитными барьерами между местами обитания микробных сообществ и кровью. В целом, в настоящее время нет единого мнения относительно безопасности бактериофагов.

Поскольку у пациентов с некоторыми заболеваниями и расстройствами, включая воспалительную болезнь кишечника, периодонтит, усиление устойчивости к антибиотикам и др., обнаружены изменения в составе фагобиома, исследователи ассоциируют эти формы патологии с изменениями в структуре бактериофагов [5,7,78,98,102,116,117,119,127,153]. Однако данные заболевания сопровождаются также изменениями в составе бактериальных популяций, в связи с чем пока трудно утверждать о том, модификация какого компонента микробиома является первичным фактором, индуцирующим развитие болезни.

Тем не менее, в ряде работ прослежена ассоциация между заболеваниями и увеличением количества вирулентных бактериофагов. Увеличение популяций вирулентных фагов, осуществляющих массивный лизис физиологических бактерий, приводит к нарушению кишечного барьера, фагемии, циркуляции фагов в кровотоке и спинномозговой жидкости. Это приводит к взаимодействию фагов с клетками и белками человека, что не наблюдается в физиологических условиях [169]. Также фаги были обнаружены в метагеномах дыхательных путей пациентов, страдающих муковисцидозом (кистозным фиброзом). Причем, как разнообразие,

так и относительная численность фагов в биоме больных кистозным фиброзом отличаются от таковых у пациентов с некистозным фиброзом [184]. Полагают, что эти изменения ассоциированы с бактериофагами. Например, мукоидные штаммы бактерий вида *Pseudomonas fluorescens* являются более вирулентными, чем их немучоидные изогенные варианты. Такая фенотипическая характеристика приобретает в присутствии фагов, поскольку она наделяет защитой против фаговой инфекции. Соответственно, мукоидные штаммы становятся устойчивыми против фагов с соответствующими пагубными последствиями для пациентов [159].

Как было показано в работе A. Reyes и соавт. (2013), кишечный микробиом крайне чувствителен к изменению популяции бактериофагов, что выражается в изменении его бактериального состава. Лизис бактерий также приводит к выделению в среду протеинов, липидов и нуклеиновых кислот, которые выступают в качестве патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) и антигенов, запускающих провоспалительные каскадные сигналы, повреждение тканей и изменение клеточной проницаемости [147].

Еще одним потенциальным следствием в изменении кишечных бактериофагов может быть возникновение прямого воздействия бактериофагов на макроорганизм. Например, бактериофаги могут перемещаться из желудочно-кишечного тракта в соматические системы животных и людей [128]. Бактериофаги также могут вызывать ответные реакции гуморальной иммунной системы. Кроме того, стимуляция макрофагов элементами бактериофагов вызывает MyD88-зависимое формирование проинфламаторных цитокинов [56].

Установлено, что свободные вирулентные фаги наиболее распространены в биотопах лиц, страдающих заболеваниями кишечника, и их концентрация возрастает при приеме антибиотиков [110]. Например, существует мнение, что ассоциированный с бактериофагами дисбиоз может являться этиологическим фактором развития воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака [75,164].

В ряде работ обнаружены заметные различия в количестве бактериофагов в биопсиях толстой кишки у здоровых индивидуумов и больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [30,93,128,137]. J.M. Norman и соавт. (2015) отмечали увеличение численно-

сти фагов (главным образом, *Caudovirales* и *Microviridae*) у лиц с болезнью Крона и язвенным колитом. При этом понижалась численность бактерий, ассоциированных с данными фагами. По мнению авторов, выявленная зависимость может объясняться динамикой «хищник-жертва» и развитием дисбиоза, влияющего на патогенез болезни [128]. Кроме того, лизис бактерий приводит к высвобождению белков, липидов и нуклеиновых кислот, которые могут вызывать воспаление кишечника [97]. Поскольку хроническое воспаление кишечника приводит к разрушению и усилению проницаемости эпителиальной ткани, полагают, что следствием этого может быть увеличение системного воздействия на поток микробных иммуногенов, в том числе и бактериофагов. Усиливающийся при этом лизис бактериальных клеток способствует сохранению и еще большему усугублению воспаления. По этим причинам, бактериофаги могут служить антигенами, которые стимулируют иммунитет макроорганизма и воспаление [30].

По данным исследователей, у пациентов с ВЗК заметно возростали популяции фагов бактериальных родов *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* и *Streptococcus*, то есть бактерий сахаролитической группы. Причем на фоне увеличения численности фагов снижалось их разнообразие. Так, здоровые участники исследования содержали в среднем 62% из 23 коревых фагов, тогда как у пациентов с язвенным колитом это количество составляло 37%, а у лиц с болезнью Крона — 30% [127].

В работе J.R. Penades и соавт. (2015) проведено сравнение фагобиома лиц, страдающих болезнью Крона, и их здоровых родственников, которое показало значительные различия в составе и таксономии бактериофагов [135]. По данным P. Lepage и соавт. (2008), в кишечнике пациентов с болезнью Крона количество бактериофагов в 30 раз превышало их количество в кишечнике здоровых пациентов. По мнению авторов, это является следствием индукции профагов в условиях развития воспалительных процессов [93].

Некоторыми исследованиями установлено, что, помимо бактериофагов, у больных ВЗК изменяются и другие члены виroma. Согласно современным данным, эукариотные вирусы в количественном соотношении значительно уступают бактериофагам, однако их роль в функционировании виroma является бесспорной. Пока мало сведений имеется отно-

сительно того, как распространяются эти инфекционные агенты. Вместе с тем, важно отметить, что вирусы эукариот могут изменять течение воспалительных болезней, влияя на генетические маркеры риска ВЗК, что подтверждается работами, основанным на изучении мышей с мутацией в генах *Il-10* или *Atg16l1* [17,128,164].

Как и бактериофаги, эукариотные вирусы являются иммуногенными. Например известно, что ВИЧ-1 и ротавирусы переходят из кишечника и распространяются в периферической ткани с участием компонентов иммунной системы. Энтероциты способны распознавать специфические фаговые пептиды и транспортировать их через барьер слизистой оболочки [67]. Транслокация у ВИЧ-пациентов ассоциируется с системным воспалением [120].

W. Wang и соавт. (2015) исследовали РНК-вирусы в кишечной ткани у 10 пациентов с ВЗК и у 10 здоровых подопытных. Результаты показали, что больные содержат больше эукариотных вирусов, чем здоровые подопытные. Так, представители семейства *Adenoviridae* присутствовали в образцах пациентов с ВЗК, но их не было в здоровом контроле. Человеческие эндогенные ретровирусы (HERV) были обнаружены в виромах больных с ВЗК. В частности, экспрессия HERV-белков была связана с воспалительным состоянием. Значительно более высокие уровни HERV наблюдали у ВЗК-пациентов с ко-инфекцией герпесвирусами. Значение этой ассоциации по отношению к ВЗК неизвестно, однако инфицирование другими вирусами может инициировать экспрессию HERV [179].

Следует отметить, что информация относительно роли в составе микробиома эукариотных представителей виroma не менее противоречива, чем касательно бактериофагов. Наряду с предположениями об их участии в патогенезе заболеваний, в отдельных работах указывается способность эукариотных вирусов формировать иммунную защиту макроорганизма от вирусных и, предположительно, бактериальных инфекций [1,18,182,183]. Установлена способность герпесвирусов активировать НК-клетки, что повышает иммунную защиту макроорганизма от канцерогенеза [182].

Модификации фагобиома отмечены и при экстраинтестинальных заболеваниях. Так, измененные бактериофаги наряду с дисбиозом наблюдались у пациентов с периодонтальным заболеванием, что свидетельствует о том,

что вирусы также могут участвовать в здоровье полости рта [98,154].

Результаты исследований G. Zhao и соавт. (2017) показали, что у пациентов с диабетом 1 типа наблюдались изменения в составе кишечных фагобиомов по сравнению со здоровыми лицами. Причем фагобиомные изменения имели первичный характер относительно изменения популяций бактерий, ассоциированных с этими фагами. Полученные результаты позволили авторам сделать предположение о первичной роли фагобиомных изменений в развитии дисбиоза [190]. Однако, учитывая небольшое количество пациентов, участвующих в этом исследовании, выводы о том, что изменения фагобиома предшествуют развитию бактериального баланса при развитии микробиомных нарушений, на наш взгляд, являются преждевременными и требуют доказательств в более масштабных исследованиях.

По утверждению Y. Ma и соавт. (2018), фагобиом кишечника может играть важную роль при диабете 2 типа, а также ожирении и связанных с ним заболеваниях. Причем обнаруженные авторами изменения в фагобиоме больных сахарным диабетом, по их мнению, нельзя объяснить просто как ко-вариацию с измененными бактериальными ассоциантами. По мнению исследователей, эти результаты означают, что в дополнение к кардинальному и высоко-специфичному взаимодействию бактерий и фагов, фагобиом в кишечной экосистеме может управлять и другими механизмами [100].

Поскольку бактериофаги ответственны за горизонтальный перенос генетического материала между бактериями, увеличение численности вирулентных фагов при заболеваниях могут приводить не только к изменению баланса бактериальных видов в составе микробиома. Следствием таких модификаций может явиться увеличение популяций бактерий с измененными свойствами, например с повышенной резистентностью к медикаментозной терапии, увеличенным спектром факторов патогенности. За счет этого бактериофаги могут также наносить вред здоровью человека [117]. Поэтому важную роль играет поддержание физиологического баланса прокариот и бактериофагов различных таксономических групп.

Фагобиом человека может пополняться за счет поступления бактериофагов из внешней среды. Например, человек может заразиться бактериофагами при бактериальных инфекциях, потреблении ферментированных продук-

тов питания и микробных препаратов, за счет нозокомиальных инфекций во время пребывания в стационарах и т.д. Неконтролируемое хаотичное поступление бактериофагов из внешней среды может вызывать непредсказуемые изменения фагобиома и микробиома в целом. В частности фаги, полученные из нозокомиальных клеток, имеют повышенную скорость мутаций, которая также влияет на ДНК профага, снабжая фаговые потомства новыми свойствами, в том числе связанными со способностью преодолевать защитные механизмы макроорганизма [169].

D. Willner и соавт. (2009) в исследовании образцов мокроты от пациентов с легочным заболеванием впервые предположили передачу бактериофагов между различными индивидуумами [184]. Позже в исследовании M. Lu и соавт. (2016) это наблюдение было подтверждено. При изучении оральных и кишечных виромов у 20 индивидуумов на протяжении 6-месячного периода установлено, что фаги устойчиво сохранялись в составе этих виромов и легко передавались между родственными и неродственными членами того же семейства [99].

Перенос фагов, кодирующих вирулентность или резистентность к антибиотикам, может оказывать взаимное влияние на формирование микробиомов у индивидуумов, находящихся в тесном контакте. Вместе с тем, по мнению некоторых авторов, оценка генов резистентности в человеческих виромах может быть завышенной [30,114,184], поскольку предполагается, что они редко кодируются в фагах [99]. E. Enault и соавт. (2017) в этой связи предлагают получаемые данные анализировать с осторожностью, в частности проводить надлежащую *in silico* проверку консервативных участков для более точного выяснения их функций, чтобы избежать преувеличенной интерпретации данных [52]. Эти авторы полагают, что индуцирование профагов, закодированных в прокариотных геномах, в процессе лечения антибиотиками, по-видимому, более важно для бактериального сообщества микробиома, приобретающего способность к повышению уровня генерализованной трансдукции [52].

Является ли изменение в фагобиоме человека причиной или следствием микробиомных нарушений, ассоциированных с различными заболеваниями, пока не установлено. Инфицируя специфические популяции бактерий и архей, фаги могут изменять структуру микро-

биоты. За счет уничтожения клеток определенных прокариот или изменения их фенотипа фаги могут участвовать в поддержании микробиомного гомеостаза или развитии дисбиоза и заболеваний, ассоциированных с ним. То есть, учитывая, что фагобиом может влиять на популяции бактерий, возможны два варианта: изменения прокариотного компонента микробиома, что влечет за собой модификацию фагобиома, или изменения в составе бактериофагов, способствующие нарушению бактериального баланса [127,137].

Следует учитывать вклад бактериофагов в результаты любых манипуляций с прокариотами. Например, бактериофаги способны повлиять на результаты микробиологических анализов при выявлении бактериального возбудителя болезни. В частности, есть данные о полном отсутствии или сниженном количестве бактериальных изолятов в клинических образцах с высокими титрами фагов, поскольку литическая активность фагов может сильно нарушать целенаправленное выделение бактерий [28]. Некоторые сложности также возникают при использовании молекулярных методов для выявления определенных вирулентных генов в патогенных бактериях. Поскольку некоторые гены локализованы в умеренных фагах, а методы экстракции ДНК не различают бактериальные и фаговые ДНК, такие гены, как, например, ген Shiga-токсина, можно обнаружить при отсутствии токсин-продуцирующих бактерий [105]. Обнаружение некоторых бактериальных групп по 16SrДНК с использованием кПЦР или посредством геномного секвенирования в смешанных образцах также может давать ложные результаты, если образец содержит фаги, и фактически ДНК в фагах амплифицируется в отсутствие интактных бактериальных клеток. Этим можно объяснить несоответствие между большим количеством генных копий 16SrДНК, полученных кПЦР-амплификацией, и иногда наблюдаемым отсутствием бактериальных изолятов [57]. Одна из гипотез утверждает, что такие положительные результаты могут быть связаны с амплификацией бактериальной ДНК в фаговых частицах или бактериальной ДНК, высвобождаемой в образце после фагового лизиса [125].

На состав и функциональную активность виroma в целом и фагобиома, в частности, влияет множество экзогенных и эндогенных факторов. Как и в случае прокариотного ком-

понента микробиома, на состав бактериальных и эукариотных вирусов каждого индивидуума влияет рацион питания, прием медикаментозных препаратов, санитарно-гигиенические факторы, географическая локализация, возраст, образ жизни, время года и др. [43,45, 114,128,130,145]. В частности показано, что в случае, когда участники исследования получали одинаковую диету, наблюдалось некоторое сближение фагобиомов, хотя у каждого индивидуума при этом сохранялся собственный уникальный состав бактериофагов [114].

Вирулентные фаги могут формироваться из профагов за счет их индукции вследствие воздействия различных стимулов окружающей среды, например стресса, приема антибиотиков и других медикаментозных средств и др. Это вызывает изменение в функционировании бактериофагов, что в свою очередь выражается в переходе к активному лизису бактерий и заражению соседних клеток. Этот процесс также приводит к выделению большого количества данных вирусов в просвет кишечника. Индукция профагов может приводить к развитию дисбиотических изменений в составе прокариотного компонента микробиома и углублению патологических изменений в организме [128,130]. Например, S. Mills и соавт. (2013) показали, что многие из вирулентных фагов развиваются из профагов в условиях стресса. В таких условиях профаги становятся важным регулятором микробиома и сами могут приводить к развитию дисбиоза. Основываясь на этих наблюдениях, авторы предложили модель «перетасовки сообщества», которая предполагает, что индукция профагов приводит к нарушению физиологического соотношения между мутуалистами и патогенами и развитию дисбиоза [110].

Установлено, что антибиотическая терапия воздействует не только непосредственно на клетки прокариот, но и на вирусоподобные частицы [8]. Так, например, на мышях было показано, что хинолоны индуцируют профаги, кодирующие Shiga-токсин у *Escherichia coli*, что ведет к продуцированию токсина и смерти животного [188].

В продолжительном исследовании с участием четырех пациентов, при лечении которых использовалось внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия, показано воздействие антибиотической терапии на состав виroma. При этом наблюдалось большее влияние на виromы ротовой полости, чем на

виروмы кишечника. В частности, в оральном вируме пациентов, принимавших антибиотики, увеличивалась концентрация папиллома-вирусов. В фекальных виромах пациентов наблюдалось незначительное увеличение генов резистентности к антибиотикам [7,8].

В зависимости от механизма действия антибиотиков они могут оказывать различное воздействие на виром. Так, показано, что фторхинолоны, такие как норфлоксацин и ципрофлоксацин, могут за счет влияния на репликацию ДНК индуцировать выход фагов из клеток лизогенных бактериальных штаммов [2,113]. В то же время такие антибиотики, как колистин и меропенем, ингибировали продукцию фагов из-за разрушения клеточной мембраны [59,97].

Кроме антибиотиков, на структуру вирома могут оказывать воздействие и другие медикаментозные препараты. К примеру, установлено значительное воздействие на состав вирома иммуносупрессивной терапии [45]. Исследования, проведенные в группе пациентов, перенесших пересадку сердца и легких, которые получали с целью профилактики иммунодепрессанты, установили существенное изменение структуры вирусного компонента плазмы крови при относительной стабильности бактериальных сообществ микробиома. При этом отмечалось заметное увеличение в плазме крови ДНК анелловирусов [45]. Эти данные подтверждены другими исследованиями, которые показали ощутимый рост концентрации ДНК анелловирусов в крови лиц с иммунодефицитами [88].

Следует отметить, что данные, касающиеся количественных и таксономических различий обнаруженных вирусов при различных заболеваниях, пока еще весьма противоречивы. Виромные исследования на сегодня в основном проводились на небольших человеческих когортах в ограниченных географических областях и в большой степени были сосредоточены на описании фаговых популяций. На интерпретацию результатов могут влиять подходы, использованные для анализа данных в различных исследованиях.

Необходимо, однако, отметить, что грань между позитивными и негативными свойствами отдельных представителей вирома относительно влияния на здоровье человека очень хрупкая, и факторы, способствующие преобладанию агрессивных свойств, изучены очень плохо. Ведь хорошо известно, что многие

хронические вирусные инфекции оказывают мощное угнетающее воздействие на иммунитет, что позволяет вирусам повреждать слизистые оболочки, способствуя микробной транслокации за пределы биотопов, развитию воспалительных реакций и системных инфекций [76]. С другой стороны, накоплено множество свидетельств мирного сосуществования вирусов с организмом человека. Вероятно, потребуется еще немало исследований для того, чтобы получить более полные представления о месте симбиотических вирусов в микробиоме человека и методах поддержания физиологического баланса между отдельными звеньями микробиома.

В связи с растущей резистентностью патогенных бактерий к антибиотикам и поиском альтернативных путей борьбы с инфекциями, в последние годы заметно возрос интерес к использованию вирусов, прежде всего бактериофагов, в клинических целях. Попытки использования бактериофагов для борьбы с возбудителями инфекций имеют достаточно давнюю историю. Еще в начале 20-го века французский ученый Ф. Д'Эрель предложил использование бактериофагов для лечения бактериальных инфекций у человека и животных [46]. Так, в 1919 году, то есть задолго до открытия антибиотиков, предлагалось использование фагов для подавления патогенов вида *Shigella dysenteriae* [181]. Такой подход, однако, не получил большой поддержки из-за ряда трудностей, в частности необходимости идентификации возбудителя в связи с высокой специфичностью фагов. После открытия антибиотиков интерес к бактериофагам как антибактериальным агентам резко упал. И только в последние годы, в связи с ростом антибиотикорезистентности бактериальных патогенов, ученые снова обратили внимание на фаги как на перспективные противомикробные средства, особенно в случае мультирезистентных возбудителей инфекций [69].

Гены устойчивости к антибиотикам, включая β -лактамы, аминогликозиды, хлорамфениколы и тетрациклин, представляют собой серьезную угрозу для современного лечения распространенных заболеваний, и в настоящее время эти гены, как представляется, в изобилии присутствуют в окружающей среде [95,189]. Особенно трудными для лечения сегодня являются нозокомиальные инфекции, вызванные патогенами группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneu-*

moniae, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*) [95].

В поисках перспективных стратегий борьбы с резистентностью бактерий к антибиотикам предлагается пересмотреть практику фаговой терапии, которая, по мнению ее сторонников, имеет определенные преимущества перед антибиотиками, прежде всего, благодаря специфичности к чувствительным бактериям, способности к деградации биопленки и относительно низкой токсичности по отношению к организму человека [21].

Получен ряд обнадеживающих результатов, установивших перспективность фаготерапии в лечении некоторых бактериальных инфекций [32,107]. Особый интерес вызывают полиштаммовые смеси бактериофагов (фаговые коктейли), использование которых позволяет избежать случаев неудачного лечения, обусловленного приобретением патогенными бактериями резистентности к отдельному фагу [95]. Вместе с тем показано, что даже устойчивые к фагу патогены после встречи с его вирулентными формами зачастую утрачивают некоторые вирулентные свойства и поддаются активной атаке со стороны иммунной системы с формированием сбалансированного противовоспалительного эффекта [32,69]. Некоторые фаговые коктейли прошли достаточно успешные испытания на животных моделях для лечения устойчивых к антибиотикам инфекций кожи, легких и желудочно-кишечного тракта [95]. Следует отметить, что в некоторых странах бывшего СССР, особенно в России и Грузии, препараты бактериофагов на протяжении длительного времени используются в клинической практике. Однако относительно эффективности фаговой терапии мнения специалистов неоднозначны. В частности, в процессе исследований выявлена зависимость фаговой терапии от географии региона. Например, использование коктейлей фагов, полученных в России, показало их неэффективность в странах Азии [21,86]. Использование бактериофагов в лечении больных с различными инфекциями (отитом, инфекциями дыхательных и мочевыводящих путей, ожоговыми ранами) также не всегда приводило к положительным результатам [69,175,194].

Несмотря на растущий интерес к бактериофагам, в настоящее время фаговые препараты, одобренные для использования в медицине, имеются только в постсоветских странах. В то же время в странах ЕС и Соединенных

Штатах пока отсутствуют средства фаговой терапии, разрешенные для клинического применения, что обусловлено отсутствием масштабных клинических исследований, результаты которых убедительно доказывают их безопасность и эффективность.

Препятствием на пути широкого внедрения фаговой терапии в медицинскую практику является ряд особенностей бактериофагов. Одной из проблем, возникающих при использовании бактериофагов в клинических целях, является их специфичность. Казалось бы, специфичность фагов является позитивным их отличием от антибиотиков, поскольку гарантирует безопасность для физиологического прокариотного звена микробиома. Однако из-за того, что каждый бактериофаг инфицирует только строго определенный вид бактерий или даже определенный штамм, необходимо проведение бактериологического исследования биологического материала больного с целью фаготипирования. Это значительно отсрочивает начало фаготерапии, несмотря на разработку ускоренных методик определения фаготипа, например, с помощью ПЦР или масс-спектрометрии. Тем более, что эти методы внедряются достаточно медленно из-за высокой стоимости и требований к квалификации специалистов. Для решения практических трудностей, ассоциированных со специфичностью фагов, рекомендуется создание и распространение обширных коллекций фагов, действующих на клинически значимые штаммы возбудителей, и соответствующий опыт их клинического применения. Это позволит осуществлять быстрый поиск специфического фага относительно конкретного штамма возбудителя инфекции. При фаговой терапии нужно иметь большой арсенал препаратов, каждый из которых нужно тестировать и подбирать индивидуально для конкретного больного. Это, в конечном счете, приводит к значительному удорожанию такого персонализированного лечения.

Перед использованием бактериофагов нужно обязательно тестировать бактерии пациента на восприимчивость к фаговому препарату. Это можно делать лишь в хорошо оборудованных центрах, располагающих коллекциями фагов и лабораториями для микробиологического тестирования. Сеть таких центров целесообразно создавать в рамках планируемого развития персонализированной медицины.

Трудности вызывает также необходимость соблюдения особых условий хранения и транс-

портировки бактериофагов для поддержания их активности. Следует учитывать, что фаги имеют ограниченную стабильность в растворе и претерпевают значительное снижение титра фагов во время обработки и хранения.

Многие бактериофаги инактивируются в условиях низкого рН желудка при пероральном применении препаратов, а также ингибируются неспецифическим действием различных факторов в жидкостях организма. Для защиты фагов от неблагоприятных факторов некоторые специалисты предлагают инкапсуляцию фагов (например, в липосомах), что также может способствовать увеличению времени циркуляции фага, имеющего значение в случае системных или внутриклеточных инфекций [101].

Бактериофаги бессильны против тех бактерий, которые развиваются внутри эукариотных клеток. Поэтому они не могут заменить антибиотики в случае заболеваний, вызываемых ими.

Исследования на животных показали, что эффективность результатов фаговой терапии зависит от концентрации фагов, доставляемой в место заражения. Вместе с тем может наблюдаться снижение концентрации фагов *in vivo* из-за взаимодействия с антителами человека или другими защитными механизмами. Это может потребовать повторного введения фаговых препаратов.

Существует проблема доставки бактериофага в организм. Если микробная инфекция развивается в органах, куда фаговый препарат можно приложить напрямую в виде капель или спрея (на коже, открытых ранах, ожогах, слизистых оболочках носоглотки, ушей, глаз), эффективность терапии обычно выше. Однако при инфекции другой локализации вопросы доставки бактериофагов являются более сложными для осуществления.

Оказалось, что динамика взаимодействия бактериофага с клеточным ассоциантом может также изменяться в соответствии с гомогенностью и структурой среды, а также в зависимости от условий, которые облегчают встречу «фаг-клетка» [44]. Очевидно, с этой особенностью обусловлены многие неудачные попытки применения фаговой терапии при инфекциях толстой кишки, плотное содержание которой затрудняет бактериофагам поиск клеток-мишеней.

Несмотря на утверждения ряда авторов о безопасности фаговой терапии для здоровья пациентов, заслуживают внимания исследо-

вания последних лет, результаты которых демонстрируют способность пероральных препаратов бактериофагов вызывать осложнения у животных. В частности, G. Tetz и V. Tetz (2016), используя мышиную модель, показали, что пероральное введение коммерческого российского фагового коктейля способно увеличить кишечную проницаемость и повысить сывороточные уровни воспалительных циркулирующих иммунных комплексов в крови, которые связаны с рядом патологических состояний [170].

В то же время Y. Hong и соавт. (2016) не выявили значительного повышения уровня цитокинов в ответ на лечение фагом к *E. coli* O157 [79]. N.B. Pincus и соавт. (2015) обнаружили, что воспалительная реакция на фаг зависит от места заражения. Авторы использовали фаг SATA-8505, специфичный к устойчивому к метициллину штамму *Staphylococcus aureus*. Показано, что используемый бактериофаг не вызывал воспалительных реакций в мононуклеарных культурах периферической крови. Тем не менее, этот фаг вызывал продукцию γ -интерферона в первичных культурах кератиноцитов человека и индуцировал воспалительные реакции на моделях мышей, особенно на модели хронического гранулематозного заболевания [138].

Очевидно, что многие проблемы безопасности фаговой терапии все еще нуждаются в решении. Вполне вероятно, что физиологический ответ на фаги также различается у разных людей и зависит от конкретных используемых штаммов фагов. Чтобы определить безопасность лечения фагом для здоровья человека, будущие исследования должны быть сосредоточены на клинических испытаниях, так как большая часть текущих исследований иммунологического ответа на фаг ограничена моделями на животных.

Несмотря на сложности использования бактериофагов в медицине, в последние годы работы в этом направлении начали проводиться более интенсивно, и ряд препаратов на основе природных и генетически модифицированных штаммов бактериофагов, активных в отношении таких патогенных бактерий, как *Clostridium difficile* и *Pseudomonas aeruginosa*, уже проходят доклинические исследования. Однако их применение в клинике при условии успешных результатов исследований планируется не ранее 2023 года [38].

Некоторые исследователи полагают, что бактериофаговое сообщество микробиома

может играть роль в поддержании здоровой микробиоты и, возможно, восстановлении дисбиотического микробиома [103]. Однако механизмы, посредством которых сообщества фагов могут содействовать микробиому здоровью, находятся еще только на уровне обсуждений. Для практического применения фагов с целью восстановления или поддержания общего микробиома необходимы дополнительные глубокие исследования, позволяющие создание доступных методов оценки микробиомных нарушений, разработку персонализированных поливалентных фаговых препаратов и методов их введения в биотопы человека.

Показано, что некоторые бактериофаги способны тормозить рост раковых клеток, связываясь с белками их мембраны. Кроме того, фаги могут подавлять иммунный ответ организма (в том числе выработку Т-клеток), предотвращая отторжение трансплантированных тканей [54,55].

Как полагают М. Lusiak-Szelachowska и соавт. (2017), заслуживает также внимания способность бактериофагов опосредовать положительные эффекты фекальной трансплантации [97].

S.J. Ott и соавт. (2017) при лечении пациентов с *Clostridium difficile*-инфекцией использовали фекальную трансплантацию донорским материалом, освобожденным от микробных клеток путем стерильной фильтрации. Использованные в исследовании фекальные фильтраты, помимо бактериальных фрагментов, белков, антимикробных соединений, метаболитических продуктов и олигонуклеотидов/ДНК, содержали фаги, которые, по мнению исследователей, могли внести определенный вклад в суммарный позитивный эффект [133].

По данным Т. Zuo и соавт. (2017), результативность фекальной трансплантации пациентов с инфекцией *Clostridium difficile* была выше, когда доноры имели более высокое разнообразие и численность бактериофагов порядка *Caudovirales* по сравнению с реципиентами. Оказалось, что у более половины пациентов наблюдался повтор заболевания после фекальной трансплантации, если виром реципиента был богаче, чем виром донора [192].

В некоторых работах выявлены противовоспалительные свойства бактериофагов. Полагают, что они реализуются посредством двух механизмов: снижения популяции клеток условно-патогенных бактерий с провоспалительной активностью и непосредственного

влияния на развитие воспалительных реакций [69,109]. Однако, учитывая результаты других исследований, показавших провоспалительные эффекты некоторых бактериофагов [70,169], эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Показана способность бактериофагов, в частности фага Т4, ингибировать некоторые вирусные [142] и грибковые инфекции [136], отдельные фаги уменьшают продукцию реактивных форм кислорода, вызванную бактериями и эндотоксином, в связи с чем исследователи оценивают их потенциал в лечении сепсиса [180].

Большой научный резонанс вызвали результаты исследований, показавшие перспективность фаговой терапии при таких тяжелых нейродегенеративных заболеваниях, как болезни Альцгеймера и Паркинсона. Оказалось, что нитевидный бактериофаг М-13, специфичный к бактериям вида *Escherichia coli*, способен уменьшать количество амилоидных бляшек и телец Леви [89,157]. Основная проблема практического применения фагов для этих целей обусловлена отсутствием эффективного и безопасного метода введения фаговой субстанции в мозг.

Существует взгляд на бактериофаги как на иммуномодуляторы с клинически полезными свойствами, которые можно применять даже у иммунокомпрометированных лиц [67,69]. Вместе с тем выявленная иммуногенность бактериофагов, преимущественно ассоциированная с капсидными белками, является одним из ограничивающих факторов по их применению в качестве антибактериального препарата.

Перспективной особенностью бактериофагов является выявленная у них способность разрушать бактериальные биопленки за счет наличия экзополисахариддеполимеразной активности [4,64]. Однако неясно, может ли это свойство оказывать деструктивное воздействие на приэпителиальные биопленки, заселенные физиологическими бактериями.

Вопрос совместного использования бактериофагов и антибиотиков все чаще рассматривается как одно из перспективных направлений борьбы с возбудителями инфекций. Так, получены убедительные данные, свидетельствующие о синергизме воздействия такого комбинированного подхода к борьбе с бактериальными возбудителями инфекций [172].

Комплексная антибиотик-фаговая терапия, по мнению специалистов, сможет позволить,

например, снизить дозы антибиотиков до значений, не вызывающих выраженных побочных эффектов. Соответственно, и механизм выработки у бактерий устойчивости к обоим компонентам комбинированного лекарства менее вероятен. Таким образом, бактериофаги могут стать не столько альтернативой, сколько дополнением и усилением в борьбе с инфекциями.

Фаги могут применяться не только в качестве противомикробных препаратов. Рассматриваются вопросы их применения в качестве носителей лекарственных препаратов, антител или химических соединений с терапевтическими свойствами.

Вызывает также интерес фаготерапия для сдерживания бактерий, загрязняющих пищевые продукты, например представителей вида *Listeria* [40]. Технологии обезвреживания с помощью бактериофагов продуктов питания достаточно активно внедряются в пищевую индустрию. Фаговые препараты, в частности, используются для подавления в продуктах питания таких патогенных бактерий, как *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogenes*, MRSA (метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*), *E. coli* O157: H7, *Mycobacterium tuberculosis*, *Campylobacter spp.*, *Pseudomonas syringae* и др. [53,124].

Бактериофаговые препараты также используются в качестве средств дезинфекции. В частности, созданы препараты фагов в виде аэрозолей, которые успешно испытаны в экспериментах по защите сельскохозяйственных птиц на крупных фермах, а также в рыбоводческих хозяйствах [101].

Многообещающими являются работы в направлении использования кодируемых бактериофагами литических ферментов. Трансмембранный холин и лизин, используемые бактериофагами для лизиса клеточных стенок бактерий, в последние годы привлекают внимание исследователей как компоненты нового поколения антибактериальных препаратов. Эти ферменты специфичны для каждого фага по структуре и активности, однако многие из них могут лизировать сразу несколько патогенных бактерий [131]. Гены для фаговых литических ферментов экспрессируются бактериальной клеткой во время литического цикла и за счет гидролиза клеточной стенки способствуют выделению вирусного потомства. Открытие и анализ этих белков создает возможности для разработки новых фармацевтических препаратов на основе фагов [95].

Одним из недостатков фаговых лизинов является их недостаточная активность относительно грамотрицательных бактерий, поскольку мишенью этих ферментов является пептидогликан, который у грамотрицательных бактерий защищен липополисахаридной мембраной. Однако уже получены искусственные молекулы лизина, лишенные этого недостатка. По мнению исследователей, будущий потенциал применения фаговых лизинов включает комбинированное их применение в сочетании с антибиотиками [33].

Уже испытываются в качестве противобактериальных средств отдельные компоненты фагов и вещества, используемые ими для поражения бактерий. Например, бактериоцины, фрагменты хвостовой структуры фагов, которые повреждают клеточную стенку бактерий, образуя в ней поры, что приводит к быстрой потере важных для клетки ионов и ее гибели. Таким образом, фаговые компоненты и ферменты могут быть гораздо более практичным терапевтическим средством из-за их сниженного иммунологического потенциала, а также простоты производства, очистки и хранения.

Несмотря на то, что имеющаяся литература по использованию бактериофагов и их белков все чаще показывает перспективность фаговой терапии в качестве одной из альтернатив или дополнения к антибиотикам, расхождения в последних данных об иммуномодулирующих эффектах, диапазоне чувствительных патогенов и потенциале горизонтального переноса генов совершенно ясно показывают необходимость дальнейших исследований с целью лучшего понимания взаимодействия между фагом, микробиомом и организмом человека.

Очевидно, что вряд ли в ближайшее время удастся на основании полученных результатов исследований прийти к созданию эффективных и безопасных средств борьбы с резистентными возбудителями инфекций. Для решения растущей проблемы устойчивых к антибиотикам инфекций необходимы масштабные и глубокие исследования. В будущем, возможно, терапия с использованием некоторой комбинации бактериофагов, полученных из фагов литических белков, биоинженерных фагов и антибиотиков позволит повысить эффективность лечения больных.

В последние годы осуществляются попытки использования, помимо бактериофагов, эукариотных вирусов. Например, развивается направление виротерапии, основанное на ис-

пользовании специальных генетически измененных эукариотных вирусов для лечения ряда заболеваний, преимущественно онкологической патологии. Использование онколитических вирусов, по мнению ученых, представляет собой перспективное направление иммунотерапии рака [60,152,158]. Основные проблемы, которые возникают при работе с вирусами, — это вероятность развития иммунного ответа в организме реципиента, а также неконтролируемое встраивание генетических конструкций в геном здоровых клеток и, как следствие, возникновение раковой опухоли. Поэтому широкое применение этого метода в клинической практике требует дальнейших исследований.

Таким образом, изучение виroma человека, как одного из важных компонентов микробиома, приобрело грандиозный размах. Это имеет огромное значение для более глубокого познания микробной системы человека в целом. Действительно, ни один из компонентов микробиома человека невозможно изучать отдельно, учитывая тесную взаимосвязь

виroma с прокариотными и эукариотными сообществами. Только интегральный анализ всех частей микробиома, их взаимоотношений между собой и с клетками макроорганизма, может привести к пониманию роли этого сложнейшего микробного сообщества в поддержании здоровья или развитии болезней.

Накопленный материал в области изучения виroma предполагает, что усиление внимания в исследованиях микробиома человека к роли вирусов, наряду с другими членами уникального микробного сообщества, позволит достичь значительного прогресса в этой области знаний. Большое количество исследований последних лет указывает на огромный потенциал симбиотических вирусов в диагностических и терапевтических применениях. Однако необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания роли виroma в здоровье и заболеваниях, а также оценки потенциального использования некоторых его представителей для клинической терапии и контролируемых манипуляций с микробной экосистемой человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобир ВВ, Понятовский ВА, Дюжикова ОМ, Широбоков ВП. (2015). Нові дані про людський віром та вплив мікробіоти на його функціонування. Вісник морфології. 21; 2: 531–537.
2. Уманский ГК. (1979). Презумпция невиновности вирусов. Химия и жизнь. 5: 25–29.
3. Янковский ДС, Широбоков ВП, Дымент ГС. (2017). Микробиом. Киев: ФЛП Верес О.И.: 640.
4. Abedon ST. (2015). Ecology of Anti-Biofilm Agents I: Antibiotics versus Bacteriophages. Pharmaceuticals (Basel). 8: 525–558. doi 10.3390/ph8030525.
5. Abeles SR, Robles-Sikisaka R, Ly M, Lum AG, Salzman J, Boehm TK, Pride DT. (2014). Human oral viruses are personal, persistent and gender-consistent. ISME J. 8(9): 1753–1767. doi 10.1038/ismej.2014.31. Epub 2014 Mar 20.
6. Abeles SR, Pride DT. (2014). Molecular bases and role of viruses in the human microbiome. J Mol Biol. 426: 3892–3906. doi 10.1016/j.jmb.2014.07.002. Epub 2014 Jul 11.
7. Abeles SR, Ly M, Santiago-Rodriguez TM, Pride DT. (2015). Effects of Long Term Antibiotic Therapy on Human Oral and Fecal Viromes. PLOS ONE. 10:e0134941 doi 10.1371/journal.pone.0134941.
8. Abeles SR, Jones MB, Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Klitgord N, Yooseph S, Nelson KE, Pride DT. (2016). Microbial diversity in individuals and their household contacts following typical antibiotic courses. Microbiome. 4(1): 39. doi 10.1186/s40168-016-0187-9.
9. Asadulghani M, Ogura Y, Ooka T, Itoh T, Sawaguchi A, Iguchi A et al. (2009). The defective prophage pool of Escherichia coli O157: prophage-prophage interactions potentiate horizontal transfer of virulence determinants. PLoS Pathog. 5: e1000408. doi 10.1371/journal.ppat.1000408.
10. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N. (2012). Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 303: 1288–1295. doi 10.1152/ajpgi.00341.2012. Epub 2012 Oct 11.
11. Ayukekbong J, Lindh M, Nenonen N, Tah F, Nkuo-Akenji T, Bergstrom T. (2011). Enteric viruses in healthy children in Cameroon: viral load and genotyping of norovirus strains. J. Med. Virol. 83: 2135–2142. doi 10.1002/jmv.22243.
12. Bacon EJ, Richmond SJ, Wood DJ, Stirling P, Bevan BJ, Chalmers WS. (2017). Serological detection of phage infection in Chlamydia psittaci recovered from ducks. Vet. Rec. 119: 618–620. doi 10.1136/vr.119.25-26.618.
13. Barr JJ. (2017). A bacteriophages journey through the human body. Immunol. Rev. 279(1): 106–122. doi 10.1111/imr.12565.
14. Barr JJ, Auro R, Furlan M, Whiteson KL, Erb ML, Pogliano J, Stotland A, Wolkowicz R, Cutting AS, Doran KS, Salamon P, Youle M, Rohwer F. (2013). Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 110(26): 10771–10776. https://doi.org/10.1073/pnas.1305923110.
15. Barr JJ, Auro R, Sam-Soon N, Kassegne S, Peters G, Bonilla N, Hatay M, Mourtada S, Bailey B, Youle M, Felts B, Baljon A, Nulton P, Salamon J, Rohwer F. (2015). Subdiffusive motion of bacteriophage in mucosal surfaces increases the frequency of bacterial encounters. PNAS. 112: 13675–13680. https://doi.org/10.1073/pnas.1508355112.
16. Barreira DM, Ferreira MS, Fumian TM, Checon R, de Sadosky AD, Leite JP, Miagostovich MP, Spano LC. (2010). Viral load and genotypes of noroviruses in symptomatic and asymptomatic children in southeastern Brazil. J. Clin. Virol. 47: 60–64. doi 10.1016/j.jcv.2009.11.012. Epub 2009 Dec 8.
17. Barker J, Vipond IB, Bloomfield SF. (2004). Effects of cleaning and disinfection in reducing the spread of norovirus contamination via environmental surfaces. J. Hosp. Infect. 58: 42–49. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.04.021.
18. Barton ES, White DW, Cathelyn JS, Brett-McClellan KA, Engle M, Diamond MS, Miller VL, Virgin HW. (2007). Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. Nature. 447: 326–329. doi 10.1038/nature05762.
19. Basic M, Keubler LM, Buettner M, Achard M, Breves G, Schroder B, Smoczek A, Jorns A, Wedekind D, Zschemisch NH, Gunther C, Neumann D, Lienenklaus S, Weiss S, Hornef MW, Mahler M, Bleich A. (2014). Norovirus triggered microbiota-driven mucosal inflammation in interleukin 10-deficient mice. Inflamm. Bowel Dis. 20: 431–443. doi 10.1097/01.MIB.0000441346.86827.ed.
20. Bengmark S. (2012). Gut microbiota, immune development and function. Pharmacol Res. 7: 1023–1029. doi 10.1016/j.phrs.2012.09.002. Epub 2012 Sep 16.
21. Bourdin G, Navarro A, Sarker SA, Pittet AC, Qadri F, Sultana S, Cravioto A, Talukder KA, Reuteler G, Brussow H. (2014). Coverage of diarrhoea-associated Escherichia coli isolates from different origins with two types of phage cocktails. Microb. Biotechnol. 7: 165–176. doi 10.1111/1751-7915.12113.
22. Breitbart M, Bonnain C, Malki K, Sawaya NA. (2018). Phage puppet masters of the marine microbial realm. Nature microbiology. 3: 754–766. doi 10.1038/s41564-018-0166-y.

23. Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JM, Nulton J, Salamon P, Rohwer F. (2003). Metagenomic analysis of an uncultured viral community from human feces. *J. Bacteriol.* 185: 6220–6223. doi 10.1128/JB.185.20.6220.6223.2003.
24. Breitbart M, Haynes M, Kelley S, Angly F, Edwards RA, Felts B, Mahaffy JM, Mueller J, Nulton J, Rayhawk S, Rodriguez-Brito B, Salamon P, Rohwer F. (2008). Viral diversity and dynamics in an infant gut. *Res. Microbiol.* 159: 367–373. doi 10.1016/j.resmic.2008.04.006. Epub 2008 May 1.
25. Breitbart M, Rohwer F. (2004). Global distribution of nearly identical phage-encoded DNA sequences. *FEMS Microbiol. Lett.* 236: 249–256. doi 10.1016/j.femsle.2004.05.042.
26. Breitbart M, Rohwer F. (2005). Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends Microbiol.* 13: 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.04.003>.
27. Breitbart M, Rohwer F. (2005). Method for discovering novel DNA viruses in blood using viral particle selection and shotgun sequencing. *Biotechniques.* 39: 729–736. doi 10.2144/000112019.
28. Brown-Jaque M, Muniesa M, Navarro F. (2016). Bacteriophages in clinical samples can interfere with microbiological diagnostic tools. *Sci. Rep.* 6. doi 10.1038/srep33000.
29. Cadwell K. (2015). The virome in host health and disease. *Immunity.* 42(5): 805–813. doi 10.1016/j.immuni.2015.05.003.
30. Carding SR, Davis N, Hoyles L. (2017). Review article: the human intestinal virome in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 46(9): 800–815. doi 10.1111/apt.14280. Epub 2017 Sep 4.
31. Castro-Mejia JL, Muhammed MK, Kot W, Neve H, Franz CM, Hansen LH, Vogensen FK, Nielsen DS. (2015). Optimizing protocols for extraction of bacteriophages prior to metagenomic analyses of phage communities in the human gut. *Microbiome.* 3: 64. doi 10.1186/s40168-015-0131-4.
32. Chan BK, Abedon ST, Loc-Carrillo C. (2013). Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiol.* 8: 769–783. doi 10.2217/fmb.13.47.
33. Chopra S, Harjai K, Chhibber S. (2016). Potential of combination therapy of endolysin MR-10 and minocycline in treating MRSA induced systemic and localized burn wound infections in mice. *Int. J. Med. Microbiol.* 306: 707–716. doi 10.1016/j.ijmm.2016.08.003. Epub 2016 Sep 1.
34. Cieplak T, Soffer N, Sulakvelidze A, Nielsen DS. (2018). A bacteriophage cocktail targeting *Escherichia coli* reduces *E. coli* in simulated gut conditions, while preserving a non-targeted representative commensal normal microbiota. *Gut Microbes.* 9(5): 391–399. doi 10.1080/19490976.2018.1447291.
35. Colomer-Lluch M, Joffre J, Muniesa M. (2011). Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of environmental samples. *PLoS ONE.* 6(3): e17549. doi 10.1371/journal.pone.0017549.
36. Colson P, Pagnier I, Yoosuf N, Fournous G, La Scola B, Raoult D. (2013). 'Marseilleviridae', a new family of giant viruses infecting amoebae. *Arch. Virol.* 158: 915–920. doi 10.1007/s00705-012-1537-y. Epub 2012 Nov 29.
37. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA. (2012). The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science.* 336: 1255–1262. doi 10.1126/science.1224203. Epub 2012 Jun 6.
38. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA et al. (2016). Alternatives to antibiotics – a pipeline portfolio review. *Lancet Infect. Dis.* 16: 239–251. doi 10.1016/S1473-3099(15)00466-1. Epub 2016 Jan 13.
39. Dabrowska K, Miernikiewicz P, Piotrowicz A, Hodyra K, Owczarek B, Lecion D et al. (2014). Immunogenicity studies of proteins forming the T4 phage head surface. *J. Virol.* 88: 12551–12557. doi 10.1128/JVI.02043-14. Epub 2014 Aug 20.
40. Dalmasso M, Hill C, Ross RP. (2014). Exploiting gut bacteriophages for human health. *Trends Microbiol.* 22: 399–405. doi 10.1016/j.tim.2014.02.010. Epub 2014 Mar 20.
41. Davies EV, Winstanley C, Fothergill JL, James CE. (2016). The role of temperate bacteriophages in bacterial infection. *FEMS Microbiol. Lett.* 363(5): fnw015. doi 10.1093/femsle/fnw015.
42. Davies MR, Broadbent SE, Harris SR, Thomson NR, van der Woude MW. (2013). Horizontally acquired glycosyltransferase operons drive salmonellae lipopolysaccharide diversity. *PLoS Genetics.* 9(6): e1003568. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003568>.
43. Delwart E. (2013). A roadmap to the human virome. *PLoS Pathog.* 9. doi 10.1371/journal.ppat.1003146. Epub 2013 Feb 14.
44. De Paepe M, Leclerc M, Tinsley CR, Petit M-A. (2014). Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 4: 39. doi 10.3389/fcimb.2014.00039.
45. De Vlaeminck I, Khush KK, Strehl C, Kohli B, Luikart H, Neff N F, Okamoto J, Snyder TM, Cornfield DN, Nicolls MR, Weill D, Bernstein D, Valantine HA, Quake SR. (2013). Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell.* 155: 1178–1187. doi 10.1016/j.cell.2013.10.034.
46. D'Herelle F. (1917). Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysenteriques (An invisible microbe that is antagonistic to the dysentery bacillus). *Comptes rendus Acad. Sciences.* 165: 373–375. doi 10.1155/2014/382539.
47. Duerkop B, Clements C, Rollins D, Rodrigues J, Hooper L. (2012). A composite bacteriophage alters colonization by an intestinal commensal bacterium. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 109(43): 17621–17626. doi 10.1073/pnas.1206136109. Epub 2012 Oct 8.
48. Duerkop BA, Hooper LV. (2013). Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nature immunology.* 14: 654–659. doi 10.1038/ni.2614.
49. Dutilh BE, Cassman N, McNair K, Sanchez SE, Silva GGZ, Barr JJ, Speth DR, Seguritan V, Aziz RK, Felts B, Dinsdale EA, Mokili JL, Edwards RA. (2014). A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes. *Nature Communications.* 5: 4498–4512. doi 10.1038/ncomms5498.
50. Dutilh BE, Reyes A, Hall RJ, Whiteson KL. (2017). Editorial: Virus Discovery by Metagenomics: The (Im)possibilities. *Front Microbiol.* 8: 1710. doi 10.3389/fmicb.2017.01710.
51. Eckardt AJ, Baumgart DC. (2011). Viral gastroenteritis in adults. *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 6(1): 54–63. PMID:21210762.
52. Enault F, Briet A, Bouteille L, Roux S, Sullivan MB, Petit MA. (2017). Phages rarely encode antibiotic resistance genes: a cautionary tale for virome analyses. *ISME J.* 11: 237–247. doi 10.1038/ismej.2016.90. Epub 2016 Jun 21.
53. Enderesen L, O'Mahony J, Hill C, Ross RP, McAuliffe O, Coffey A. (2014). Phage therapy in the food industry. *Annu Rev. Food Sci. Technol.* 5: 327–349. doi: 10.1146/annurev-food-030713-092415. Epub 2014 Jan 9.
54. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Wolfe RA, Goodrich NP, Bayakly AR, Clarke CA, Copeland G, Finch JL, Fleissner ML, Goodman MT, Kahn A, Koch L, Lynch CF, Madeleine MM, Pawlish K, Rao C, Williams MA, Castenson D, Curry M, Parsons R, Fant G, Lin M. (2011). Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 306: 1891–1901. doi 10.1001/jama.2011.1592.
55. Eriksson F, Culp WD, Massey R, Egevad L, Garland D, Persson MA, Pisa P. (2007). Tumor specific phage particles promote tumor regression in a mouse melanoma model. *Cancer Immunol Immunother.* 56(5): 677–687. doi 10.1007/s00262-006-0227-6.
56. Eriksson F, Tsagozis P, Lundberg K, Parsa R, Mangsbo SM, Persson MA, Harris RA, Pisa P. (2009). Tumor-specific bacteriophages induce tumor destruction through activation of tumor-associated macrophages. *J. Immunol.* 182(5): 3105–3111. doi 10.4049/jimmunol.0800224.
57. Esparcia O, Montemayor M, Ginovart G, Pomar V, Soriano G, Pericas R et al. (2011). Diagnostic accuracy of a 16S ribosomal DNA gene-based molecular technique (RT-PCR, microarray, and sequencing) for bacterial meningitis, early-onset neonatal sepsis, and spontaneous bacterial peritonitis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 69: 153–160. doi 10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.022.
58. Fasano A. (2011). Leaky Gut and Autoimmune Diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 42: 71–78. doi 10.1007/s12016-011-8291-x.
59. Fothergill JL, Mowat E, Walshaw MJ, Ledson MJ, James CE, Winstanley C. (2011). Effect of antibiotic treatment on bacteriophage production by a cystic fibrosis epidemic strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55: 426–428. doi 10.1128/AAC.01257-10. Epub 2010 Oct 25.
60. Fountalis C, Patel S, Mahalingam D. (2017). Review: oncolytic virotherapy, updates and future directions. *Oncotarget.* 8(60): 102617–102639. doi 10.18632/oncotarget.18309. eCollection 2017 Nov 24.
61. Foxman EF, Iwasaki A. (2011). Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 9: 254–264. doi 10.1038/nrmicro2541.
62. Friis-Nielsen J, Kjartansdottir KR, Mollerup S, Asplund M, Mourier T, Jensen RH, Hansen TA, Rey-Iglesia A, Richter SR, Nielsen IB, Alquezar-Planas DE, Olsen PV, Vinner L, Fridholm H, Nielsen LP, Willerslev E, Sicheritz-Ponten T, Lund O, Hansen AJ, Izarzugaza JM, Brunak S. (2016). Identification of known and novel recurrent viral sequences in data from multiple patients and multiple cancers. *Viruses.* 8(2): 53. doi 10.3390/v8020053.
63. Gabbay YB, Luz CR, Costa IV, Cavalcante-Pepino EL, Sousa MS, Oliveira KK, Wanzeller AL, Mascarenhas JD, Leite JP, Linhares AC. (2005). Prevalence and genetic diversity of astroviruses in children with and without diarrhea in Sao Luis, Maranhao, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 100: 709–714.
64. Gabisoniya TG, Loladze MZ, Nadiradze MM, Chakhunashvili NK, Alibegashvili MG, Tamarashvili NG, Pushkina VA. (2016). Effects of bacteriophages on biofilm formation by strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Biochem. Microbiol.* 52: 293–297. doi 10.1134/S0003683816030042.
65. Gansauge MT, Meyer M. (2013). Single-stranded DNA library preparation for the sequencing of ancient or damaged DNA. *Nat. Protoc.* 8: 737–748. doi 10.1038/nprot.2013.038. Epub 2013 Mar 14.

66. Gilbert C, Cordaux R. (2017). Viruses as vectors of horizontal transfer of genetic material in eukaryotes. *Curr Opin Virol.* 25: 16–22. doi 10.1016/j.coviro.2017.06.005. Epub 2017 Jun 30.
67. Gorski A, Jonczyk-Matysiak E, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Lusiak-Szelachowska M, Baginska N, Borysowski J, Lobočka MB, Węgrzyn A, Węgrzyn G. (2018). Phage Therapy: Beyond Antibacterial Action. *Front Med (Lausanne).* 5: 146. doi 10.3389/fmed.2018.00146. eCollection 2018.
68. Gorski A, Miedzybrodzki R, Borysowski J, Dabrowska K, Wierzbicki P, Ohams M et al. (2012). Phage as a modulator of immune responses: practical implications for phage therapy. *Adv. Virus Res.* 83: 41–71. doi 10.1016/B978-0-12-394438-2.00002-5.
69. Gorski A, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Rogoz P, Jonczyk-Matysiak E, Dabrowska K, Majewska J, Borysowski J. (2016). Phage therapy: combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Front. Microbiol.* 7: 1515. doi 10.3389/fmicb.2016.01515.
70. Gorski A, Wazna E, Dabrowska BW, Dabrowska K, Switala-Jelen K, Miedzybrodzki R. (2006). Bacteriophage translocation. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 46: 313–319. doi 10.1111/j.1574-695X.2006.00044.x.
71. Gorski A, Weber-Dabrowska B. (2005). The potential role of endogenous bacteriophages in controlling invading pathogens. *Cell Mol. Life Sci.* 62: 511–519. doi 10.1007/s00018-004-4403-6.
72. Grandi N, Tramontano E. (2017). Type W Human Endogenous Retrovirus (HERV-W) Integrations and Their Mobilization by L1 Machinery: Contribution to the Human Transcriptome and Impact on the Host Physiopathology. *Viruses.* 9(7): 162. doi 10.3390/v9070162
73. Guarino A, Wudy A, Basile F, Ruberto E, Buccigrossi V. (2012). Composition and roles of intestinal microbiota in children. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 25(1): 63–66. doi 10.3109/14767058.2012.663231. Epub 2012 Mar 5.
74. Hamzeh-Mivehroud M, Mahmoudpour A, Rezazadeh H, Dastmalchi S. (2008). Non-specific translocation of peptide-displaying bacteriophage particles across the gastrointestinal barrier. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 70(2): 577–581. doi 10.1016/j.ejpb.2008.06.005. Epub 2008 Jun 17.
75. Hanahan D, Weinberg RA. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 144(5): 646–674. doi 10.1016/j.cell.2011.02.013.
76. Handley SA, Thackray LB, Zhao G, Presti R, Miller AD, Droit L, Abbink P, Maxfield L.F, Kambal A, Duan E, Stanley K, Kramer J, Macri SC, Permar SR, Schmitz JE, Mansfield K, Brechnley JM, Veazey RS, Stappenbeck TS, Wang D, Barouch DH, Virgin HW. (2012). Pathogenic simian immunodeficiency virus infection is associated with expansion of the enteric virome. *Cell.* 151(2): 253–266. doi 10.1016/j.cell.2012.09.024.
77. Hannigan GD, Duhaime MB, Koutra D, Schloss PD. (2018). Biogeography and environmental conditions shape bacteriophage-bacteria networks across the human microbiome. *PLoS Comput Biol.* 14(4): e1006099. doi <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006099>.
78. Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS, Zheng Q, Hodkinson BP, SanMiguel AJ, Minot S, Bushman FD, Grice EA. (2015). The Human Skin Double-Stranded DNA Virome: Topographical and Temporal Diversity, Genetic Enrichment, and Dynamic Associations with the Host Microbiome. *mBio.* – 2015. 6: e01578–15. doi 10.1128/mBio.01578-15.
79. Hong Y, Thimmapuram J, Zhang J, Collings CK, Bhide K, Schmidt K, Ebner PD. (2016). The impact of orally administered phages on host immune response and surrounding microbial communities. *Bacteriophage.* 6(3): e1211066. doi 10.1080/21597081.2016.1211066.
80. Horvath P, Barrangou R. (2010). CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science.* 327(5962): 167–170. doi 10.1126/science.1179555.
81. Hoyles L, McCartney AL, Neve H, Gibson GR, Sanderson JD, Heller KJ, van Sinderen D. (2014). Characterization of virus-like particles associated with the human faecal and caecal microbiota. *Res. Microbiol.* 165: 803–812. doi 10.1016/j.resmic.2014.10.006. Epub 2014 Oct 22.
82. Jagdale SS, Joshi RS. (2018). Enemies with benefits: mutualistic interactions of viruses with lower eukaryotes. *Arch. Virol.* 163(4): 821–830. doi 10.1007/s00705-017-3686-5. Epub 2018 Jan 6.
83. Jover LF, Effler TC, Buchan A, Wilhelm SW, Weitz JS. (2014). The elemental composition of virus particles: implications for marine biogeochemical cycles. *Nature Reviews Microbiology.* 12: 519–528. doi 10.1038/nrmicro3289.
84. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. (2014). An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 516: 94–98. doi 10.1038/nature13960. Epub 2014 Nov 19.
85. Kim M, Lee H, Chang KO, Ko G. (2009). Molecular characterization of murine norovirus isolates from South Korea. *Virus Res.* 147: 1–6. doi 10.1016/j.virusres.2009.08.013. Epub 2009 Sep 30.
86. Koskella B. (2014). Bacteria-phage interactions across time and space: merging local adaptation and time-shift experiments to understand phage evolution. *Am. Nat.* 184(1): 9–21. doi 10.1086/676888. Epub 2014 Jul 8.
87. Koskella B, Brockhurst MA. (2014). Bacteria-phage coevolution as a driver of ecological and evolutionary processes in microbial communities. *FEMS Microbiology Reviews.* 38: 916–931. doi 10.1111/1574-6976.12072.
88. Kowarsky M, Camunas-Soler J, Kertesz M, De Vlaminck I, Koh W, Pan W, Martin L, Neff NF, Okamoto J, Wong RJ, Kharbada S, El-Sayed Y, Blumenfeld Y, Stevenson DK, Shaw GM, Wolfe ND, Quake SR. (2017). Numerous uncharacterized and highly divergent microbes, which colonize humans, are revealed by circulating cell-free DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 114(36): 9623–9628. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707009114>
89. Ksendzovsky A, Walbridge S, Saunders RC, Asthagiri AR, Heiss JD, Lonser RR. (2012). Convection-enhanced delivery of M13 bacteriophage to the brain. *J. Neurosurg.* 117(2): 197–203. doi 10.3171/2012.4.JNS111528. Epub 2012 May 18.
90. Lang AS, Zhaxybayeva O, Beatty JT. (2012). Gene transfer agents: phage-like elements of genetic exchange. *Nat. Rev. Microbiol.* 10: 472–482. doi 10.1038/nrmicro2802.
91. Lederberg J, McCray AT. (2001). 'Ome sweet 'omics – A genealogical treasury of words. *Scientist.* 15(7): 8. doi 10.4236/jep.2018.95030.
92. Lee YK, Mazmanian SK. (2010). Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system. *Science.* 330(6012): 1768–1773. doi 10.1126/science.1195568.
93. Lepage P, Colombet J, Marteau P, Sime-Ngando T, Dore J, Leclerc M. (2008). Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role for bacteriophages? *Gut.* 57: 424–425. doi 10.1136/gut.2007.134668.
94. Lim ES, Zhou Y, Zhao G et al. (2015). Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Nat. Med.* 21: 1228–1234. doi 10.1038/nm.3950. Epub 2015 Sep 14.
95. Lin DM, Koskella B, Lin HC. (2017). Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 8(3): 162–173. doi 10.4292/wjpt.v8.i3.162.
96. Littman DR, Pamer EG. (2011). Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe.* 10: 311–323. doi 10.1016/j.chom.2011.10.004.
97. Lusiak-Szelachowska M, Weber-Dabrowska B, Jonczyk-Matysiak E, Wojciechowska R, Gorski A. (2017). Bacteriophages in the gastrointestinal tract and their implications. *Gut Pathog.* 9: 44. doi 10.1186/s13099-017-0196-7.
98. Ly M, Abeles SR, Boehm TK, Robles-Sikisaka R, Naidu M, Santiago-Rodriguez T et al. (2014). Altered Oral Viral Ecology in Association with Periodontal Disease. *mBio.* 5(3): e01133–14. doi 10.1128/mBio.01133-14.
99. Ly M, Jones MB, Abeles SR et al. (2016). Transmission of viruses via our microbiomes. *Microbiome.* 4: 64. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0212-z>.
100. Ma Y, You X, Mai G, Tokuyasu T, Liu C. (2018). A human gut phage catalog correlates the gut phageome with type 2 diabetes. *Microbiome.* 6: 24. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0410-y>
101. Malik DJ, Sokolov IJ, Vinner GK, Mancuso F, Cinquerrri S, Vladislavjevic GT, Cloukie MRJ, Garton NJ, Stapley AGF, Kirpichnikova A. (2017). Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Adv. Colloid Interface Sci.* 249: 100–133. doi 10.1016/j.cis.2017.05.014. Epub 2017 May 14.
102. Manrique P, Bolduc B, Walk ST, van der Oost J, de Vos WM, Young MJ. (2016). Healthy human gut phageome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 113: 10400–10405. doi 10.1073/pnas.1601060113. Epub 2016 Aug 29.
103. Manrique P, Dills M, Young MJ. (2017). The human gut phage community and its implications for health and disease. *Viruses.* 9: 141. pii: E141. doi 10.3390/v9060141.
104. Marraffini LA, Sontheimer EJ. (2010). Self versus non-self discrimination during CRISPR RNA-directed immunity. *Nature.* 463: 568–571. doi 10.1038/nature08703. Epub 2010 Jan 13.
105. Martinez-Castillo A, Muniesa M. (2014). Implications of free Shiga toxin-converting bacteriophages occurring outside bacteria for the evolution and the detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 4: 46. doi 10.3389/fcimb.2014.00046. eCollection 2014.
106. Mavrich TN, Hatfull GF. (2017). Bacteriophage evolution differs by host, lifestyle and genome. *Nat. Microbiol.* 2: 17112. doi 10.1038/nmicrobiol.2017.112.
107. Matsuzaki S, Rashel M, Uchiyama J, Sakurai S, Ujihara T, Kuroda M, Imai S, Ikeuchi M, Tani T, Fujieda M et al. (2005). Bacteriophage therapy: A revitalized therapy against bacterial infectious diseases. *J. Infect. Chemother.* 11: 211–219. doi 10.1007/s10156-005-0408-9.
108. Messing J. (2016). Phage M13 for the treatment of Alzheimer and Parkinson disease. *Gene.* 583: 85–89. doi 10.1016/j.gene.2016.02.005. Epub 2016 Feb 8.
109. Miernikiewicz P, Kłopot A, Soluch R, Szkuta P, Keska W, Hodyra-Stefaniak K et al. (2016). T4 phage tail adhesion Gp12 counteracts LPS-induced inflammation in vivo. *Front. Microbiol.* 7: 1112. doi 10.3389/fmicb.2016.01112.

110. Mills S, Shanahan F, Stanton C, Hill C, Coffey A, Ross RP. (2013). Movers and shakers: influence of bacteriophages in shaping the mammalian gut microbiota. *Gut Microbes*. 4(1): 4–16. doi 10.4161/gmic.22371. Epub 2012 Sep 28.
111. Minagar A, Alexander J. (2003). Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 9: 540–549. doi 10.1191/1352458503ms965oa.
112. Minot S, Bryson A, Chehoud C, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. (2013). Rapid evolution of the human gut virome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 110: 12450–12455. doi 10.1073/pnas.1300833110. Epub 2013 Jul 8.
113. Minot S, Grunberg S, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. (2012). Hypervariable loci in the human gut virome. *Current Issue*. 109(10): 3962–3966. doi 10.1073/pnas.1119061109.
114. Minot S, Sinha R, Chen J, Li H, Keilbaugh SA, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. (2011). The human gut virome: Inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res*. 21(10): 1616–1625. doi 10.1101/gr.122705.111. Epub 2011 Aug 31.
115. Mishra N, Pereira M, Rhodes RH, An P, Pipas JM, Jain K, Kapoor A, Briese T, Faust PL, Lipkin WI. (2014). Identification of a novel polyomavirus in a pancreatic transplant recipient with retinal blindness and vasculitic myopathy. *J. Infect. Dis*. 210: 1595–1599. doi 10.1093/infdis/jiu250. Epub 2014 May 1.
116. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. (2014). Antibiotics and the gut microbiota. *J. Clin. Invest*. 124(10): 4212–4218. doi 10.1172/JCI12333.
117. Modi SR, Lee HH, Spina CS, Collins JJ. (2013). Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature*. 499: 219–222. doi 10.1038/nature12212. Epub 2013 Jun 9.
118. Mokili JL, Rohwer F, Dutilh BE. (2012). Metagenomics and future perspectives in virus discovery. *Curr. Opin. Virol.* 2: 63–77. doi 10.1016/j.coviro.2011.12.004. Epub 2012 Jan 20.
119. Monaco CL, Gootenberg DB, Zhao G, Handley SA, Ghebremichael MS, Lim ES et al. (2016). Altered Virome and Bacterial Microbiome in Human Immunodeficiency Virus-Associated Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cell Host and Microbe*. 19: 311–322. doi 10.1016/j.chom.2016.02.011.
120. Monaco CL, Kwon DS. (2017). «Next-generation Sequencing of the DNA Virome from Fecal Samples». *Bio-protocol*. 7(5). pii: e2159. doi 10.21769/BioProtoc.2159.
121. Montgomery ND, Parker JS, Eberhard DA, Patel NM, Weck KE, Sharpless NE, Hu Z, Hayes DN, Gully ML. (2016). Identification of human papillomavirus infection in cancer tissue by targeted next-generation sequencing. *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol*. 24: 490–495. doi 10.1097/PAI.0000000000000215.
122. Moon BY, Park JY, Hwang SY, Robinson DA, Thomas JC, Fitzgerald JR et al. (2015). Phage-mediated horizontal transfer of a *Staphylococcus aureus* virulence-associated genomic island. *Scientific Reports*. 5: 9784. doi 10.1038/srep09784.
123. Nakamura S, Yang CS, Sakon N et al. (2009). Direct metagenomic detection of viral pathogens in nasal and fecal specimens using an unbiased high-throughput sequencing approach. *PLoS ONE*. 4: e4219. doi 10.1371/journal.pone.0004219. Epub 2009 Jan 19.
124. Nannapaneni R, Soni KA. USA: John Wiley & Sons, Ltd; (2015). Use of Bacteriophages to Remove Biofilms of *Listeria monocytogenes* and other Foodborne Bacterial Pathogens in the Food Environment. *Biofilms in the Food Environment*, Second Edition: 131–144.
125. Navarro F, Muniesa M. (2017). Phages in the Human Body. *Front Microbiol*. 8: 566. doi 10.3389/fmicb.2017.00566.
126. Nguyen S, Baker K, Padman B, Patwa R, Dunstan R, Weston T, Schlosser K, Bailey B, Lithgow T, Lazarou M et al. (2017). Bacteriophage Transcytosis Provides a Mechanism to Cross Epithelial Cell Layers. *mBio*. 8: e01874–17. doi 10.1128/mBio.01874-17.
127. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC et al. (2015). Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*. 160: 447–460. doi 10.1016/j.cell.2015.01.002. Epub 2015 Jan 22.
128. Norman JM, Handley SA, Virgin HW. (2014). Kingdom-agnostic metagenomics and the importance of complete characterization of enteric microbial communities. *Gastroenterology*. 146: 1459–1469. doi 10.1053/j.gastro.2014.02.001. Epub 2014 Feb 5.
129. Ogilvie LA, Bowler LD, Caplin J et al. (2013). Genome signature-based dissection of human gut metagenomes to extract subliminal viral sequences. *Nat. Commun*. 4: 2420. doi 10.1038/ncomms3420.
130. Ogilvie LA, Caplin J, Dedi C et al. (2012). Comparative (meta)genomic analysis and ecological profiling of human gut-specific bacteriophage ϕ B124-14. *PLoS ONE*. 7: e35053. doi 10.1371/journal.pone.0035053. Epub 2012 Apr 25.
131. Oliveira H, Vilas Boas D, Mesnage S, Kluskens LD, Lavigne R, Sillankorva S, Secundo F, Azeredo J. (2016). Structural and Enzymatic Characterization of ABgp46, a Novel Phage Endolysin with Broad Anti-Gram-Negative Bacterial Activity. *Front Microbiol*. 7: 208. doi 10.3389/fmicb.2016.00208. eCollection 2016.
132. Oliveira M, Vinas I, Colas P, Anguera M, Usall J, Abadias M. (2014). Effectiveness of a bacteriophage in reducing *Listeria monocytogenes* on fresh-cut fruits and fruit juices. *Food Microbiol*. 38: 137–142. doi 10.1016/j.fm.2013.08.018. Epub 2013 Sep 11.
133. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A et al. (2017). Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 152: 799–811. doi 10.1053/j.gastro.2016.11.010. Epub 2016 Nov 17.
134. Parker MT. (2016). An ecological framework of the human virome provides classification of current knowledge and identifies areas of forthcoming discovery. *Yale J. Biol. Med*. 89: 339–351. eCollection 2016 Sep.
135. Penades JR, Chen J, Quiles-Puchalt N, Carpena N, Novick RP. (2015). Bacteriophage-mediated spread of bacterial virulence genes. *Curr. Opin. Microbiol*. 23: 171–178. doi 10.1016/j.mib.2014.11.019. Epub 2014 Dec 19.
136. Penner JC, Ferreira JA, Secor PR, Sweere JM, Birukova M, Joubert LM et al. (2016). Pf4 bacteriophage produced by *Pseudomonas aeruginosa* inhibits *Aspergillus fumigatus* metabolism via iron sequestration. *Microbiology*. 162(9): 1583–1594. doi 10.1099/mic.0.000344.
137. Perez-Brocá V, García-López R, Nos P, Beltrán B, Moret I, Moya A. (2015). Metagenomic analysis of Crohn's disease patients identifies changes in the virome and microbiome related to disease status and therapy, and detects potential interactions and biomarkers. *Inflamm. Bowel Dis*. 21: 2515–2532. doi 10.1097/MIB.0000000000000549.
138. Pincus NB, Reckhow JD, Saleem D, Jammeh ML, Datta SK, Myles IA. (2015). Strain Specific Phage Treatment for *Staphylococcus aureus* Infection Is Influenced by Host Immunity and Site of Infection. *PLoS One*. 10: e0124280. doi 10.1371/journal.pone.0124280. eCollection 2015.
139. Popgeorgiev N, Boyer M, Fancello L, Monteil S, Robert C, Rivet R, Nappes C, Azza S, Chiaroni J, Raoult D, Desnues C. (2013). Marseillevirus-like virus recovered from blood donated by asymptomatic humans. *J. Infect. Dis*. 208(7): 1042–1050. doi 10.1093/infdis/jit292. Epub 2013 Jul 2.
140. Popgeorgiev N, Temmam S, Raoult D et al. (2013). Describing the Silent Human Virome with an Emphasis on Giant Viruses. *Intervirology*. 56: 395–412. doi 10.1159/000354561. Epub 2013 Oct 17.
141. Pride DT, Salzman J, Haynes M, Rohwer F, Davis-Long C, White RA, Loomer P, Armitage GC, Relman DA. (2012). Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *ISME J*. 6: 915–926. doi 10.1038/ismej.2011.169. Epub 2011 Dec 8.
142. Przybylski M, Borysowski J, Jkaubowska-Zahorska R, Weber-Dabrowska B, Gorski A. (2015). T4 bacteriophage-mediated inhibition of adsorption and replication of human adenovirus in vitro. *Future Microbiol*. 10: 453–460. doi 10.2217/fmb.14.147.
143. Rakhuba DV, Kolomiets EI, Dey ES, Novik GI. (2010). Bacteriophage receptors, mechanisms of phage adsorption and penetration into host cell. *Pol. J. Microbiol*. 59: 145–155. doi 10.1016/j.micres.2015.01.008.1.94.
144. Reese TA, Wakeman BS, Choi HS, Hufford MM, Huang X, Zhang SC, Buck MD, Jezewski A, Kambal A, Liu CY, Goel G, Murray PJ, Xavier RJ, Kaplan MH, Renne R, Speck SH, Artyomov MN, Pearce EJ, Virgin HW. (2014). Helminth infection reactivates latent γ -herpesvirus via cytokine competition at a viral promoter. *Science*. 345(6196): 573–577. doi 10.1126/science.1254517.
145. Reyes A, Blanton LV, Cao S et al. (2015). Gut DNA viromes of Malawian twins discordant for severe acute malnutrition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 112: 11941–11946. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514285112>.
146. Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, Gordon JL. (2010). Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature*. 466: 334–338. doi 10.1038/nature09199.
147. Reyes A, Wu M, McNulty NP, Rohwer FL, Gordon JL. (2013). Gnotobiotic mouse model of phage-bacterial host dynamics in the human gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 110: 20236–20241. <https://doi.org/10.1073/pnas.1319470110>.
148. Roossinck MJ. (2015). Move over bacteria! Viruses make their mark as mutualistic microbial symbionts. *J. Virol*. 89(13): 6532–6535. doi 10.1128/JVI.02974–14.
149. Roossinck MJ. (2011). The good viruses: viral mutualistic symbioses. *Nat. Rev. Microbiol*. 9: 99–108. doi 10.1038/nrmicro2491. Epub 2011 Jan 4.
150. Roux S, Krupovic M, Poulet A, Debroas D, Enault F. (2012). Evolution and diversity of the Microviridae viral family through a collection of 81 new complete genomes assembled from virome reads. *PLoS ONE*. 7: e40418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040418>.
151. Roux S, Solonenko NE, Dang VT et al. (2016). Towards quantitative viromics for both double-stranded and single-stranded DNA viruses. *Peer J*. 4: e2777. doi 10.7717/peerj.2777. eCollection 2016.
152. Samson A, Scott KJ, Taggart D, West EJ, Wilson E et al. (2018). Intravenous delivery of oncolytic reovirus to brain tumor patients immunologically primes for subsequent checkpoint blockade. *Science Translational Medicine*. 10(422). pii: eaam7577. doi 10.1126/scitranslmed.aam7577.
153. Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Bonilla N, Pride DT. (2015). The human urine virome in association with urinary tract infections. *Frontiers in Microbiology*. 6: 14. doi 10.3389/fmicb.2015.00014.
154. Santiago-Rodriguez T, Naidu M, Abeles S, Boehm T, Ly M, Pride D. (2015). Transcriptome analysis of bacteriophage communities in periodontal health and disease. *BMC Genom*. 16: 549. doi 10.1186/s12864-015-1781-0.

155. Scheperjans F. (2016). Gut microbiota, 1013 new pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Curr. Opin. Neurol.* 29: 773–780. doi 10.1097/WCO.0000000000000389.
156. Selva L, Viana D, Regev-Yochay G, Trzcinski K, Corpa JM, Lasa I et al. (2009). Killing niche competitors by remote-control bacteriophage induction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106: 1234–1238. doi 10.1073/pnas.0809600106. Epub 2009 Jan 13.
157. Shapiro L, Harmon W, Strom T, Bunn H. (2004). In utero detection of T7 phage after systemic administration to pregnant mice. *Biotechniques*: 37: 81–83. doi 10.2144/04371ST04.
158. Shen W, Patnaik MM, Ruiz A, Russell SJ, Peng KW. (2016). Immunovirotherapy with vesicular stomatitis virus and PD-L1 blockade enhances therapeutic outcome in murine acute myeloid leukemia. *Blood*. 127(11): 1449–1458. doi 10.1182/blood-2015-06-652503. Epub 2015 Dec 28.
159. Scanlan PD, Buckling A. (2012). Co-evolution with lytic phage selects for the mucoid phenotype of *Pseudomonas fluorescens* SBW25. *ISME J.* 6: 1148–1158. doi 10.1038/ismej.2011.174. Epub 2011 Dec 22.
160. Smits L, Osterhaus ADME. (2010). Human picobirnaviruses identified by molecular screening of diarrhea samples. *J. of Clin. Microbiology*. 48(5): 1787–1794. doi 10.1128/JCM.02452-09. Epub 2010 Mar 24.
161. Sridhar S, To KK, Chan JF, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. (2015). A systematic approach to novel virus discovery in emerging infectious disease outbreaks. *J. Mol. Diagn.* 17: 230–241. doi 10.1016/j.jmoldx.2014.12.002. Epub 2015 Mar 4.
162. Stern A, Mick E, Tirosh I, Sagy O, Sorek R. (2012). CRISPR targeting reveals a reservoir of common phages associated with the human gut microbiome. *Genome Res.* 22: 1985–1994. doi 10.1101/gr.138297.112. Epub 2012 Jun 25.
163. Sullivan MB, Weitz JS, Wilhelm S. (2017). Viral ecology comes of age. *Environ Microbiol Rep.* 9: 33–35. doi 10.1111/1758-2229.12504.
164. Sun L, Nava GM, Stappenbeck TS. (2011). Host genetic susceptibility, dysbiosis, and viral triggers in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 27: 321–327. doi 10.1097/MOG.0b013e32834661b4.
165. Suttle CA. (2005). Viruses in the sea. *Nature*. 437: 356–361. doi 10.1038/nature04160.
166. Tan SK, Relman DA, Pinsky BA. (2017). The Human Virome: Implications for Clinical Practice in Transplantation Medicine. *J. Clin. Microbiol.* 55(10): 2884–2893. doi 10.1128/JCM.00489-17. Epub 2017 Jul 19.
167. Tetz G, Brown S, Hao Y, Tetz V. (2018). Parkinsons disease and bacteriophages as its overlooked contributors. *bioRxiv*. doi 10.1101/305896.
168. Tetz G, Ruggles K, Zhou H, Heguy A, Tsigos A, Tetz V. (2017). Bacteriophages as potential new mammalian pathogens. *Sci. Rep.* 7: 7043. doi 10.1038/s41598-017-07278-6.
169. Tetz G, Tetz V. (2018). Bacteriophages as New Human Viral Pathogens. *Microorganisms*. 6(2): 54. doi 10.3390/microorganisms6020054.
170. Tetz G, Tetz V. (2016). Bacteriophage infections of microbiota can lead to leaky gut in an experimental rodent model. *Gut Pathog.* 8: 33. doi 10.1186/s13099-016-0109-1.
171. Tetz G, Tetz V. (2017). Prion-Like Domains in Phagobiota. *Front. Microbiol.* 8: 2239. doi 10.3389/fmicb.2017.02239.
172. Torres-Barcelo C, Hochberg ME. (2016). Evolutionary rationale for phages as complements of antibiotics. *Trends Microbiol.* 24: 249–256. doi 10.1016/j.tim.2015.12.011. Epub 2016 Jan 17.
173. Tremaroli V, Backhed F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 489: 242–249. doi 10.1038/nature11552.
174. Ventura M, Sozzi T, Turrone F, Matteuzzi D, van Sinderen D. (2011, Aug). The impact of bacteriophages on probiotic bacteria and gut microbiota diversity. *Genes Nutr.* 6: 3: 205–207. doi 10.1007/s12263-010-0188-4.
175. Verbeke G, Huys I, De Vos D, De Coninck A, Roseeuw D, Kets E et al. (2016). Access to bacteriophage therapy: discouraging experiences from the human cell and tissue legal framework. *FEMS Microbiol.* 363(4). pii: fnv241. doi 10.1093/femsle/fnv241. Epub 2015 Dec 16.
176. Virgin HW. (2014). The virome in mammalian physiology and disease. *Cell*. 157: 142–150. doi 10.1016/j.cell.2014.02.032.
177. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. (2009). Redefining chronic viral infection. *Cell*. 138: 30–50. doi 10.1016/j.cell.2009.06.036.
178. Viruses Flourish in Guts of Healthy Babies. (2015). Materials provided by Washington University School of Medicine. doi 10.1038/nm.3950.
179. Wang W, Jovel J, Halloran B et al. (2015). Metagenomic analysis of microbiome in colon tissue from subjects with inflammatory bowel diseases reveals interplay of viruses and bacteria. *Inflamm. Bowel Dis.* 21: 1419–1427. doi 10.1097/MIB.0000000000000344.
180. Weber-Dabrowska B, Mulczyk M, Gorski A. (2003). Bacteriophages as an efficient therapy for antibiotic-resistant septicemia in man. *Transplant. Proc.* 35: 1385–1386. PMID:12826166.
181. Weinbauer MG. (2004). Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiol. Rev.* 28: 127–181. doi 10.1016/j.femsre.2003.08.001.
182. White DW, Beard RS, Barton ES. (2012). Immune modulation during latent herpesvirus infection. *Immunol. Reviews*. 245(1): 189–208. doi 10.1111/j.1600-065X.2011.01074.x.
183. White DW, Keppel CR, Schneider SE, Reese TA, Coder J, Payton JE, Ley TJ, Virgin HW, Fehniger TA. (2010). Latent herpesvirus infection arms NK cells. *Blood*. 115: 4377–4383. doi 10.1182/blood-2009-09-245464. Epub 2010 Feb 4.
184. Willner D, Furlan M, Haynes M et al. (2009). Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PLoS ONE*. 4: e7370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007370>.
185. Woolhouse M, Scott F, Hudson Z, Howey R, Chase-Topping M. (2012). Human viruses: discovery and emergence. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 367: 2864–2871. doi 10.1098/rstb.2011.0354.
186. Wyllie KM, Weinstock GM, Storch GA. (2013). Virome genomics: a tool for defining the human virome. *Curr. Opin. Microbiol.* 16: 479–484. doi 10.1016/j.mib.2013.04.006. Epub 2013 May 23.
187. Zhang T, Breitbart M, Lee WH et al. (2006). RNA viral community in human feces: prevalence of plant pathogenic viruses. *PLoS Biol.* 4: e3. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040003>.
188. Zhang X, McDaniel AD, Wolf LE, Keusch GT, Waldor MK, Acheson DW. (2000). Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J. Infect. Dis.* 181: 664–670. doi 10.1086/315239.
189. Zhang XX, Zhang T, Fang HH. (2009). Antibiotic resistance genes in water environment. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 82: 397–414. doi 10.1007/s00253-008-1829-z. Epub 2009 Jan 8.
190. Zhao G, Vatanen T, Droit L, Park A, Kostic AD, Poon TW, Vlamakis H, Siljander H, Harkonen T, Hamalainen AM, Peet A, Tillmann V, Ilonen J, Wang D, Knip M, Xavier RJ, Virgin HW. (2017). Intestinal virome changes precede autoimmunity in type 1 diabetes-susceptible children. *PNAS*. 114(30): 6166–6175. doi 10.1073/pnas.1706359114. Epub 2017 Jul 10.
191. Zhong X, Guidoni B, Jacas L, Jacquet S. (2015). Structure and diversity of ssDNA Microviridae viruses in two peri-alpine lakes (Annecy and Bourget, France). *Res. Microbiol.* 166: 644–654. doi 10.1016/j.resmic.2015.07.003. Epub 2015 Jul 27.
192. Zuo T, Wong SH, Lam K et al. (2017). Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut*. 67(4): 634–643. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313952>.
193. Yang JY, Kim MS, Kim E et al. (2016). Enteric viruses ameliorate gut inflammation via Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 7-mediated interferon- β production. *Immunity*. 44: 889–900. doi 10.1016/j.immuni.2016.03.009. Epub 2016 Apr 12.
194. Young R, Gill JJ. (2015). Phage therapy redux – what is to be done? *Science*. 350: 1163–1164. doi 10.1126/science.aad6791.

Сведения об авторах:

Янковский Дмитрий Станиславович — д.биол.н., проф., Ген. директор НПК «О.Д. Пролисок». Адрес: Киевская обл., Васильковский р-н, ул Софиевская, 17а; тел. (044) 331-49-61.
Дымент Галина Семеновна — к.тех.н., директор научного центра НПК «О.Д. Пролисок». Адрес: Киевская обл., Васильковский р-н, ул Софиевская, 17а; тел. (044) 331-49-63.
Бережной Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Боготырская, 30; тел. (044) 412-16-70.
Китам Владимир Олегович — н.с. научного центра НПК «О.Д. Пролисок». Адрес: Киевская обл., Васильковский р-н, ул Софиевская, 17а; тел. (044) 331-49-63.
Химич Николай Васильевич — н.с. научного центра НПК «О.Д. Пролисок». Адрес: Киевская обл., Васильковский р-н, ул Софиевская, 17а; тел. (044) 331-49-63.

Статья поступила в редакцию 03.11.2018 г.; принята в печать 08.02.2019 г.

УДК 617.55-053-07

**В.М. Дудник, Г.І. Мантак, І.І. Андрікевич,
Г.Ю. Звенигородська, Г.Г. Однорогова**

Дифференціальна діагностика синдрому абдомінального болю у дітей

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):75-81; doi 10.15574/SP.2019.97.75

Біль у животі є однією з найчастіших скарг при зверненні до педіатра та однією з провідних причин екстреної госпіталізації дітей. У статті проаналізовано та узагальнено сучасні наукові дані щодо синдрому абдомінального болю у дітей. Пошук проводився у системі PubMed, базі даних систематичних оглядів Кокрана (Cochrane Database of Systematic Reviews), Центральному реєстрі контрольованих досліджень Кокрана (Cochrane Central Register of Controlled Trials) для публікацій з 2004 по 2018 рік.

У дітей раннього віку дифузний біль у животі зустрічається найчастіше, зазвичай виникає гостро, колькоподібно. Якщо він не супроводжується підвищенням температури, не змінюються частота випорожнень і їх характер, відсутні зригування і блювання, спостерігається задовільна прибавка маси тіла, то це притаманне синдрому кишкової кольки дітей перших 3-х місяців життя. Абдоміналгії у дітях верхнього квадранта живота справа виникають при порушенні функції правої легені, плеври, діафрагми, печінки і жовчного міхура, 12-палої кишки, нирки і верхніх відділів сечовивідних шляхів, головки і тіла підшлункової залози, червоподібного відростка при його високому розташуванні. Біль у верхньому квадранті живота зліва виникає при порушенні з боку серця, нижньої частини лівої легені і плеври, діафрагми, шлунка, тіла і хвоста підшлункової залози, селезінки, лівої нирки і верхнього відділу сечовивідних шляхів, оскільки саме в цю ділянку проєктуються названі органи. Абдоміналгії у нижньому квадранті живота справа виникають при змінах з боку клубової кишки, апендикса, правої нирки і сечовода, придатків матки, сечового міхура. Біль у нижньому квадранті живота зліва виникає при порушенні функції лівої нирки і сечоводу, придатків матки, товстої кишки, сечового міхура. Тому прояви абдомінального синдрому у дітей є індивідуальними. Правильна оцінка отриманих результатів клінічного обстеження дитини дозволяє провести диференціальну діагностику синдрому абдомінального болю в кожній клінічній ситуації.

Ключові слова: діти, абдомінальний біль, класифікація, диференціальна діагностика.

Differential diagnosis of abdominal pain in children

V. Dudnyk, H. Mantak, I. Andrikevych, G. Zvenigorodska, H. Odnorohova

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Abdominal pain is one of the most common complaints among those who apply to a doctor. It is one of the leading causes of emergency hospitalization of children. *The aim* of the work was to summarize the current scientific data about abdominal pain in children for better differential diagnosis and confirmation of the diagnosis. The review was conducted in the PubMed system, the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, for the period from 2004 to 2018.

Diffuse abdominal pain is most common for young children, it is colic-like and has acute onset. Usually it is neonatal colic when there is no fever, normal number of defecations, absence of vomiting, standard gaining of bodyweight. Abdominal pain in right upper quadrant is due to pain in the lower part of the right lung, pleura, diaphragm, liver and gallbladder, duodenum, kidney and upper urinary tract, pancreas, and appendix at its high position. Pain in the upper quadrant of the abdomen on the left can be caused by disease of the heart, pericardium, the lower part of the left lung and pleura, diaphragm, stomach, pancreas, spleen, the left kidney and the upper part of the urinary tract. Pain in the lower quadrant of the abdomen on the right appears in case of disease of the colon, appendix, right kidney and ureter, uterus, bladder. Pain in the lower quadrant of the abdomen on the left can be due to disease of left kidney and ureter, appendages of the uterus, large intestine, bladder. Abdominal pain in children varies. Differential diagnosis of abdominal pain in each case needs very careful examination of the patient, attention to the medical history and to results of tests, high quality and experience of the doctor.

Key words: children, abdominal pain, classification, differential diagnosis.

Дифференциальная диагностика синдрома абдоминальной боли у детей

В.М. Дудник, Г.И. Мантак, И.И. Андрікевич, А.Ю. Звенигородская, Г.Г. Однорогова

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Боль в животе является одной из наиболее частых жалоб, которые предъявляются при обращении к педиатру, и одной из ведущих причин экстренной госпитализации детей. В статье проанализированы и обобщены современные научные данные относительно синдрома абдоминальной боли у детей. Во время подготовки обзора проводился поиск в системе PubMed, базе данных систематических обзоров Кокрана (Cochrane Database of Systematic Reviews), Центральном реестре контролируемых исследований Кокрана (Cochrane Central Register of Controlled Trials) для публикаций с 2004 по 2018 год.

У детей раннего возраста диффузная боль в животе встречается чаще всего, возникает остро, по типу колики. Если она не сопровождается повышением температуры, не изменяется частота стула и его характер, отсутствуют срыгивания и рвота, наблюдается удовлетворительная прибавка массы тела, то это присуще синдрому кишечной колики детей первых 3-х месяцев жизни. Абдоминалгии в области верхнего квадранта живота справа возникают при нарушении функции правого легкого, плевры, диафрагмы, печени и желчного пузыря, 12-перстной кишки, почки и верхних отделов мочевыводящих путей, головки и тела поджелудочной железы, червеобразного отростка при его высоком расположении. Боль в верхнем квадранте живота слева возникает при нарушениях со стороны сердца, нижней части левого легкого и плевры, диафрагмы, желудка, тела и хвоста поджелудочной железы, селезенки, левой почки и верхнего отдела мочевыводящих путей, так как в эту область проецируются названные органы. Абдоминалгии в нижнем квадранте живота справа возникают при изменениях со стороны подвздошной кишки, апендикса, правой почки и мочеточника, придатков матки, мочевого пузыря. Боль в нижнем квадранте живота слева возникает при нарушении функции левой почки и мочеточника, придатков матки, толстой кишки, мочевого пузыря. Поэтому проявления абдоминального синдрома у детей являются индивидуальными. Правильная оценка полученных результатов клинического обследования ребенка позволяет провести дифференциальную диагностику синдрома абдоминальной боли в каждой клинической ситуации.

Ключевые слова: дети, абдоминальная боль, классификация, дифференциальная диагностика.

Біль у животі (БЖ) є однією з найчастіших скарг при зверненні до педіатра та однією з основних причин екстреної госпіталізації дітей [21]. Рецидивний БЖ може бути однією з найбільш імовірних причин неспокою дітей раннього віку. У шкільному віці рецидивний БЖ турбує більшу половину дітей. Інколи біль зникає безслідно і не вимагає від лікаря проведення поглибленого обстеження дитини і подальшого серйозного лікування, але при цьому у $\approx 50\text{--}70\%$ випадків він продовжує турбувати пацієнта, вимагаючи уточнення причин його стійкого рецидивного перебігу. Хронічний абдомінальний біль у дитячій гастроентерології та абдомінальній хірургії — одна з основних проблем як з діагностичної, так і з лікувальної точок зору [1,2]. Причини його виникнення численні, а механізми — різноманітні. Разом з тим основні характеристики болю різної етіології (інтенсивність, локалізація, час виникнення, тривалість тощо) не мають суворої специфічності і часто схожі між собою, що може призводити до помилок у діагностиці і лікуванні. Тому вивчення абдомінального больового синдрому у дітей є актуальним.

Метою роботи було проаналізувати та узагальнити сучасні наукові дані щодо синдрому абдомінального болю у дітей для підвищення ефективності проведення диференціальної діагностики та верифікації діагнозу.

Під час підготовки огляду проводився пошук в системі PubMed, базі даних систематичних оглядів Кокрана (Cochrane Database of Systematic Reviews), Центральному реєстрі контрольованих досліджень Кокрана (Cochrane Central Register of Controlled Trials) для публікацій з 2004 по 2018 рік.

За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), біль — це неприємне відчуття та емоційне переживання, пов'язане з дійсним або можливим пошкодженням тканин. Синдром абдомінального болю є провідним у клініці більшості захворювань органів травлення [3]. З цією проблемою щодня стикаються лікарі багатьох спеціальностей дитячої клініки.

Залежно від впливу на закінчення чутливих нервових волокон розрізняють ноцицептивний синдром абдомінального болю, який виникає при порушенні ноцицепторів, та нейропатичний, який розвивається при пошкодженні закінчень чутливих нервових волокон.

Патогенетичні підходи до класифікації синдрому абдомінального болю дозволяють виділити [24]:

- спастичний біль (кольки): виникають внаслідок спазму гладкої мускулатури на тлі органічної патології (різні види кольок — печінкова, ниркова, шлункова, панкреатична, кишкова та ін.), при функціональних порушеннях (синдром подразненого кишечника), при отруєннях (свинцева колька);
- біль від розтягування порожнистих органів;
- біль у результаті порушень місцевого кровообігу: ангіоспастичний, стеногічний;
- перитонеальний біль;
- відображений біль: іррадіація болю, що виникає у травній системі або при захворюваннях інших органів і систем.

Клініцисти та науковці поділяють синдром абдомінального болю за механізмом його виникнення в черевній порожнині на:

- вісцеральний;
- парієтальний;
- іррадіюючий;
- психогенний.

Слід зазначити, що вісцеральний біль виходить з органів (шлунок, кишечник), чутлива іннервація яких забезпечується парасимпатичною і симпатичною нервовою системою. Виникає за наявності патологічних змін з боку внутрішніх органів. Основними причинами його появи є раптове підвищення тиску в ураженому органі та розтягнення його стінок, розтягнення капсули паренхіматозних органів, натяг брижі, судинні порушення. Біль при цьому дифузний, тупий, нечітко локалізований, інтенсивність його періодично змінюється; локалізується всередині черевної порожнини. Цей біль, як правило, супроводжується вегетативними порушеннями (блідість, профузне потовиділення, тахікардія, періодичне збудження, а також диспептичними явищами — блювання, нудота) [11,14].

Характерними зонами сприйняття вісцерального болю є:

- епігастральна: на тлі захворювань шлунка, 12-палої кишки, підшлункової залози, печінки і жовчного міхура;
- періумбікальна: при ураженні тонкої і сліпої кишок;
- гіпогастральна: ураження товстої кишки, патологія органів малого тазу.

Парієтальний (соматичний) біль обумовлений залученням у процес парієтальної очеревини (при апендициті), черевної стінки. Він більш виразний і локалізований порівняно з вісцеральним, супроводжується напруженою

м'язів черевної стінки. Інтенсивність його зростає при дихальних рухах і кашлі.

Для парієтального болю характерні наступні проєкції:

- епігастральна ділянка: при виразковій хворобі, панкреатиті, холедохолітазі;
- правий верхній квадрант: при гепатиті, холециститі;
- лівий верхній квадрант: при панкреатиті, периспленіті;
- правий нижній квадрант: при апендициті, мезентеріальному лімфаденіті, дивертикуліті Меккеля;
- лівий нижній квадрант: при дивертикуліті сигмовидної кишки.

В основі розвитку іррадіюючого (відображеного) болю лежить рефлекторний механізм проведення вісцерального болю по чутливих цереброспінальних нервах. Так, при підвищенні тиску в кишечнику виникає вісцеральний біль, який потім іррадіює у спину, при біліарній кольці — у спину, праву лопатку, праве плече.

Психогенний біль виникає за відсутності вісцеральної або соматичної причини, і особливе місце в його виникненні належить депресії [11,14]. Тісний зв'язок депресії з хронічним абдомінальним болем пояснюється загальними біохімічними процесами, передусім недостатністю моноамінергічних (серотонінергічних) механізмів. Основні ознаки даного виду болю: тривалість, монотонність, дифузний характер і поєднання з болем іншої локалізації (головним болем, болем у спині або в усьому тілі) [5,6,7].

За локалізацією БЖ виділяють абдоміналгії у наступних характерних відділах:

- правий верхній і середній відділи живота: біль характерний для патології печінки, жовчного міхура та жовчних шляхів, шлунка, 12-палої кишки, підшлункової залози, правої нирки, правобічної нижньочасточкової пневмонії, апендициту (високе розташування червоподібного відростка);
- лівий верхній і середній відділи живота: біль характерний для лівосторонньої нижньочасточкової пневмонії, патології селезінки, підшлункової залози, серця, лівої нирки, шлунка;
- під мечоподібним відростком: як правило, при патології підшлункової залози, печінки, жовчних шляхів, шлунка, нижнього відділу стравоходу, при грижі стравохідного отвору діафрагми тощо;

- права клубова ділянка: при патології клубової кишки, нирок, придатків матки, сечового міхура, апендициті;
- ліва клубова ділянка: при патології товстого кишечника, нирок, сечового міхура, придатків матки;
- навколупупкова ділянка: при патології з боку тонкої і поперечної ободової кишок, червоподібного відростка, підшлункової залози, судин черевної порожнини;
- пахова і лобкова ділянки: при захворюваннях сечового міхура, жіночих статевих органів, прямої кишки.

Окрім вищевказаних характеристик локалізації синдрому абдомінального болю етіологічна класифікація включає інтраабдомінальний (при захворюваннях, які локалізуються в межах черевної порожнини) та екстраабдомінальний (при захворюваннях, які локалізуються поза черевною порожниною).

Перед практичним лікарем, який стикається з проблемою БЖ, постає низка складних питань. Перше і найбільш важливе: БЖ — це прояв хірургічної патології, яка вимагає невідкладного оперативного лікування? І друге, яке більш доречно у разі рецидивного перебігу болю: БЖ — це прояв органічного захворювання або він має функціональний характер [8].

Первинне обстеження пацієнта диктує необхідність виключити важкі і загрозливі для життя стани. Небезпечні симптоми, які супроводжують абдомінальний біль, вказують на необхідність термінових діагностичних заходів, інтенсивного спостереження та вирішення питання про невідкладне хірургічне втручання при гострій хірургічній патології [16,17]. До таких небезпечних симптомів належать: запаморочення, слабкість, апатія; артеріальна гіпотензія, тахікардія; видима кровотеча; лихоманка; повторне блювання; наростаюче збільшення обсягу живота; відсутність відходження газів, перистальтичних шумів; посилення абдомінального болю; напруга м'язів черевної стінки; позитивний симптом Щоткіна—Блюмберга; вагінальні виділення; неприємність під час акту дефекації.

Під час проведення збору анамнезу у хворого з гострим БЖ лікар повинен з'ясувати наступне:

- початок болю (поступовий, повільний, раптовий);
- інтенсивність болю (легкий, помірний, сильний);

- динаміка болю (стихання, наростання, зміна його характеру);
- характер болю (постійний, нападаподібний);
- глибина болю (поверхневий, глибокий);
- залежність болю від рухів, сечовиділення, дефекації;
- локалізація болю (у конкретному місці, дифузний, поза животом);
- локальність болю (локальний, мігруючий);
- іррадіація болю (сегментарний, відображений в ураженні органи);
- вплив лікарських засобів (ЛЗ) (застосовані лікарські засоби, їх ефективність).

Проводячи огляд, пальпацію та аускультацию живота, необхідно встановити наявність: асиметрії живота; незвичних випинань у ділянці передньої черевної стінки; здуття живота; видимої перистальтики кишечника; ригідності передньої черевної стінки; болючих і/або пульсуючих утворень, які визначаються пальпаторно; симптомів подразнення очеревини; кишкових шумів [20].

За варіантом перебігу розрізняють гострий, хронічний, рецидивний БЖ.

Гострий БЖ може бути наслідком гострої хірургічної патології, травми або гострого інфекційного захворювання [13]. Існує умовна межа — три місяці — термін, після якого триваючий біль набуває характеру хронічного. У педіатричній практиці частіше доводиться мати справу з рецидивним БЖ, під яким розуміють біль, що повторювався не менше трьох разів протягом трьох місяців [25].

Близько 10% госпіталізованих з БЖ пацієнтів мають важку патологію. Диференціальна діагностика БЖ дуже широка і вимагає логічної оцінки. У дітей раннього віку, як правило, найчастіше зустрічається дифузний БЖ, який зазвичай виникає гостро, колькоподібно. Дитина скрикує, соває ніжками, підтягує стегна до живота. Якщо подібні скарги не супроводжуються підвищенням температури, не змінюються частота і характер випорожнень, відсутні зригування і блювання, спостерігається задовільна прибавка маси тіла, то можна думати про так звану «тримісячну кольку», яка є частою причиною неспокою дітей перших трьох місяців життя [18,19]. Подібна клінічна картина у дітей першого півріччя життя спостерігається при дисахаридазній (частіше лактазній) недостатності, непереносимості білків коров'ячого молока [4,10].

Поєднання дифузного абдомінального болю з підвищенням температури тіла, блюванням, а в подальшому — з ознаками дегідратації і проносом вказує на гостру кишкову інфекцію (гострий ентерит, гострий гастроентерит) вірусного або бактеріального генезу.

Дифузний БЖ може спостерігатися у результаті розвитку лімфаденіту брижі при мононуклеозі, аденовірусній або туберкульозній інфекції. При цьому лімфаденіт має генералізований характер, нерідко спостерігається збільшення селезінки [22,23]. Вивчення епідеміологічних, клінічних та лабораторних даних дозволяє уточнити діагноз. Інфекційне ураження сечовивідних шляхів у дітей перших років життя може супроводжуватися дифузним абдомінальним болем. Запідозрити зазначену патологію дозволяє наявність загальноінфекційного синдрому (лихоманки, інтоксикації), зміна частоти сечовипускань та прозорості сечі. Дівчатка хворіють у 8–10 разів частіше хлопчиків [4]. Діагноз легко підтверджується наявністю бактеріурії і лейкоцитурії. Диференціально-діагностичне значення мають анамнестичні дані про перенесені в минулому запальні зміни в нирках і сечовивідних шляхах, відсутність м'язової напруги, позитивний симптом Пастернацького (у старших дітей), характерні зміни в сечі.

Хвороба Гіршпрунга може супроводжуватися сильним абдомінальним болем внаслідок рецидивної часткової непрохідності кишечника (копростаз), якій притаманний нападаподібний БЖ і болючість при пальпації. Підвищується температура тіла, спостерігається блювання, в анамнезі — багатоденні запори. При обстеженні завжди відсутнє м'язове напруження, БЖ розлитий, без чіткої локалізації, відмічається здуття живота. Очисна клізма найчастіше вирішує питання діагностики, проте надалі дитина повинна бути обстежена в плановому порядку.

Синдром ацетонемічного блювання, який найчастіше виникає у дітей віком 2–7 років, нерідко супроводжується БЖ, глибоким і шумним диханням, запахом ацетону з рота, позитивною реакцією сечі на ацетон. Сімейний анамнез обтяжений патологією пуринового обміну (подагра, сечокам'яна хвороба, остеофіти, мігрень тощо) [12,15].

У ділянку верхнього квадранта живота справа проєктуються: нижня частка правої легені, плевра, діафрагма, печінка і жовчний міхур, дванадцятипала кишка, нирка і верхні відділи

сечовивідних шляхів, головка і тіло підшлункової залози, червоподібний відросток при його високому розташуванні.

Таким чином, больовий синдром у цій зоні може зустрічатися при найрізноманітніших захворюваннях травної, гепатобіліарної, уронефрологічної патології у дітей.

Правобічна нижньочасткова пневмонія супроводжується виразним БЖ, що посилюється під час кашлю та глибокого вдиху. Правильна оцінка респіраторного синдрому, лихоманки, аускультативних даних, рентгенологічної картини дозволяє вірно та вчасно, без труднощів, встановити діагноз. При пневмонії біль у животі непостійний і не настільки інтенсивний, як при апендициті і, як правило, з'являється на 2–3-й день захворювання. М'язове напруження черевної стінки непостійне, воно зникає при відволіканні уваги хворого. Симптомів подразнення очеревини немає. Лейкоцитоз при пневмонії частіше високий (значно вищий, ніж при апендициті), загальний стан оцінюється як важкий вже в першу добу захворювання, а при запальних хірургічних захворюваннях органів черевної порожнини — на 2–4 добу.

Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки частіше спостерігається у підлітків, причому виразка 12-палої кишки зустрічається у п'ять разів частіше, ніж виразка шлунка. Остання характеризується наявністю БЖ, який виникає або посилюється безпосередньо після прийому їжі. Нудота передують нападу болю; характерна печія, часте блювання, відрижка повітрям, схильність до запорів. При виразці 12-палої кишки біль помірний, переважно «гоłodний» або нічний, який стихає після їжі. Диспептичні порушення такі самі, що і при виразці шлунка. Печія пояснюється частим поєднанням виразкової хвороби з рефлюкс-езофагітом. Апетит збережений або навіть підвищений (особливо вночі, симптом «старосвітських поміщиків»). Симптом Менделя зазвичай позитивний. Діагноз підтверджується результатами фіброгастродуоденоскопічного дослідження.

При хронічних гастритах і гастродуоденітах больові відчуття неінтенсивні, при цьому на перший план виступають диспептичні порушення: печія, відрижка, метеоризм, схильність до закрепів. Язик обкладений білим нальотом. Апетит частіше знижений. Уточнення діагнозу проводиться за допомогою фіброгастродуоденоскопічного дослідження з біопсією на *Helicobacter pylori*, рН-метрії для вивчення характеру шлункової секреції. Рентгенологічне дослідження малоінформативне [18].

При патології біліарного тракту (холецистит, холангіт, дискінезія жовчного міхура) больовий синдром за своєю інтенсивністю може варіювати від слабко вираженого тупого болю при гіпокінезії до гострого нападоподібного і дуже інтенсивного при гіперкінетичній дискінезії. При перерахованих захворюваннях жовтяниця відсутня, печінка збільшена незначно. Болочість особливо виражена в точці Кера. Симптом Ортнера позитивний, іноді відзначається локальне напруження м'язів у правому підребер'ї. Діагноз підтверджується результатами дуоденального зондування, біохімічного аналізу крові та жовчі, холецистографії, ультразвукового дослідження.

Переджовтяничний період гострого гепатиту А супроводжується помірним болем в правому підребер'ї. Нудота, рідше блювання, діарея, субфебрилітет, незначне збільшення печінки, дані епідеміологічного анамнезу дозволяють запідозрити захворювання. Поява жовтяниці, підвищення вмісту в крові зв'язаного білірубину та амінотрансфераз, імуноферментне обстеження підтверджують діагноз.

При пієлонефриті відзначаються БЖ та/або біль у попереку з боку ураженої нирки (при односторонньому процесі) або з обох сторін (при двосторонньому). Характерними клінічними симптомами при цьому є: відсутність апетиту, блювання, нетримання сечі, полакіурія, каламутна сеча. Діагноз ґрунтується на результатах дослідження сечі (бактеріурія, лейкоцитурія, незначна протеїнурія, транзиторна еритроцитурія), урологічного та ехосонаграфічного обстеження. У разі рецидивування абдомінального болю необхідне урологічне обстеження навіть за відсутності патологічних змін у сечі — пошук анатомічних аномалій розвитку нирок і сечовивідних шляхів для виключення причин розвитку хронічної патології у дітей [1,2].

У ділянку верхнього квадранта зліва проєктуються серце, перикард, нижня частка лівої легені і плевра, діафрагма, шлунок, тіло і хвіст підшлункової залози, селезінка, ліва нирка і верхній відділ сечовивідних шляхів.

Проекція нижніх відділів серця і перикарда у верхній лівий квадрант обумовлює у дітей розвиток больового синдрому в животі. Найчастішою причиною кардіального болю є патологія міокарда. Слід пам'ятати, що кардіалгії часто

поєднується з артралгіями. Біль колючого характеру, помірної інтенсивності. При перикардиті зазвичай біль майже не відчувається. Біль стенокардитичного характеру, який супроводжує інфаркт міокарда, у дітей зустрічається рідко.

Біль при залученні в патологічний процес селезінки відмічається зрідка (при анеміях, гемобластозах, лімфогранулематозі, тромбоцитопеніях, хворобах накопичення, інфекційних захворюваннях). Найбільш частою причиною болю селезінкового характеру є контрактильний біль, який виникає при фізичному навантаженні, особливо під час бігу і швидкої ходьби. Подібне явище є фізіологічним і не вимагає особливого обстеження та спостереження за дітьми [5,7].

У ділянку нижнього квадранта живота справа проєктуються клубова кишка, апендикс, права нирка і сечовід, придатки матки, сечовий міхур.

Мезентеріальний лімфаденіт супроводжується больовим синдромом, який нагадує біль при апендициті. Діагностика складна, нерідко з необхідністю госпіталізації у хірургічне відділення і подальшого спостереження. Не виключене проведення туберкулінодіагностики для встановлення діагнозу.

Аднексит: біль локалізується в глибині тазу, не супроводжується диспептичними розладами і м'язовою ригідністю. Важливе бімануальне обстеження. Овуляційний і передменструальний біль — зв'язок з менструальним циклом.

Біль у нижньому квадранті живота зліва: проєктуються ліва нирка і сечовід, придатки матки, товста кишка, сечовий міхур.

Обстипація (важкий запор): біль може бути гострим (у результаті грубих дієтичних порушень) або хронічним (хвороба Гіршпрунга, муковісцидоз, запор при гіпотиреозі або тривалому застосуванні спазмолітиків, функціональний мегаколон) [9]. Біль характеризу-

ється помірною інтенсивністю зі здуттям і збільшенням живота в нижніх відділах. Проведення іригографії дозволяє провести диференціальну діагностику в даному випадку. Гострий коліт: біль, який посилюється під час дефекації. Випорожнення рідкі, мізерні, зі слизом, іноді в калі присутні прожилки крові.

Біль внизу живота при сечовипусканні буває при циститі, порушенні пасажу сечі (стеноз шийки сечового міхура, клапан уретри, камінь, стороннє тіло).

Прояви абдомінального синдрому у дітей є індивідуальними. Лише професійна майстерність педіатра, глибоке знання патофізіологічних механізмів розвитку болю, вміння кваліфіковано проводити обстеження пацієнта та давати ґрунтовну і правильну оцінку отриманим результатам дозволяють виважено провести диференціальну діагностику синдрому абдомінального болю у кожній конкретній клінічній ситуації.

Таким чином, аналіз літературних джерел показав, що на сучасному етапі розвитку медичної науки синдром абдомінального болю залишається важливою проблемою педіатричної практики.

Абдоміналгії у дітей можуть маскувати проблеми соматичного характеру та захворювання хірургічного профілю. Тому, незважаючи на багатогранність клінічної симптоматики даного стану, існує необхідність визначення провідного синдрому для подальшого проведення диференціальної діагностики, постановки діагнозу та успішного вибору лікувальної тактики.

Перспективою подальших розробок є диференційований підхід та створення алгоритмів діагностики синдрому абдомінального болю у віковому аспекті, пошук стандартів покращення надання медичної допомоги на догоспітальному етапі з метою подальшого зниження кількості ускладнень у даній категорії дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain; North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition. (2005). Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics*. 115 (3): 370–381. doi 10.1542/peds.2004–2523.
2. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Kanda PT. AAP Subcommittee, NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. (2005). Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 40(3):249–61.
3. Edwards T, Friesen C, Schurman JV. (2018). Classification of pediatric functional gastrointestinal disorders related to abdominal pain using Rome III vs. Rome IV criteria. *BMC Gastroenterol.* 18(1):41–47. doi 10.1186/s12876-018-0769-z.
4. Friesen C, Singh M, Singh V, Schurman JV. (2018). An observational study of headaches in children and adolescents with functional abdominal pain: Relationship to mucosal inflammation and gastrointestinal and somatic symptoms. *Medicine (Baltimore)*. 97(30):11395. doi 10.1097/MD.00000000000011395.
5. Friesen CA, Schurman JV. (2018). The challenges of evolving Rome criteria for functional dyspepsia. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 14(3):63–65. doi 10.21037/tgh.2018.09.08.
6. Galdston MR, John RM. (2016). Mind Over Gut: Psychological Management of Pediatric Functional Abdominal

- Pain. *J Pediatr Health Care.* 30(6):535–545. doi 10.1016/j.pedhc.2015.11.011.
7. Geeraerts B, Tack J. (2008). Functional dyspepsia: past, present, and future. *J Gastroenterol.* 43(4):251–255. doi 10.1007/s00535-008-2167-8.
 8. Horst S, Shelby G, Anderson J, Acra S, Polk DB, Saville BR, Walker LS. (2014). Predicting persistence of functional abdominal pain from childhood into young adulthood. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 12(12):2026–2032. doi 10.1016/j.cgh.2014.03.034.
 9. Jin L, Deng L, Wu W, Wang Z, Shao W, Liu J. (2018). Systematic review and meta-analysis of the effect of probiotic supplementation on functional constipation in children. *Medicine (Baltimore).* 97(39):12174–12179. doi 10.1097/MD.00000000000012174.
 10. Kovacic K, Williams S, Li BU, Chelmsky G, Miranda A. (2013). High prevalence of nausea in children with pain-associated functional gastrointestinal disorders: are Rome criteria applicable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 57(3):311–315. doi 10.1097/MPG.0b013e3182964203.
 11. Park JK, Huh KC, Shin CM, Lee H, Yoon YH, Song KH, Choi KD. (2014). Current issues in functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol.* 64(3):133–141.
 12. Paul SP, Basude D. (2016). Non-pharmacological management of abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children. *World J Pediatr.* 12(4):389–398. doi 10.1007/s12519-016-0044-8.
 13. Reust CE, Williams A. (2016). Acute Abdominal Pain in Children. *Am Fam Physician.* 93(10): 830–836. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27175718>.
 14. Romano C, Valenti S, Cardile S, Benninga MA. (2016). Functional Dyspepsia: An Enigma in a Conundrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 63(6):579–584. doi 10.1097/MPG.0000000000001344.
 15. Rutten JM, Korterink JJ, Venmans LM, Benninga MA, Tabbers MM. (2015). Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review. *Pediatrics.* 135(3):522–535. doi 10.1542/peds.2014–2123.
 16. Rutten JM, Korterink JJ, Venmans LMAJ, Benninga MA, Tabbers MM. (2017). Guideline on functional abdominal pain in children. *Ned Tijdschr Geneesk.* 161:781–789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28936932>.
 17. Scholl J, Allen PJ. (2007). A primary care approach to functional abdominal pain. *Pediatr Nurs.* 33(3):247–254. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17708185>.
 18. Shelby GD, Shirkey KC, Sherman AL, Beck JE, Haman K, Shears AR, Walker LS. (2013). Functional abdominal pain in childhood and long-term vulnerability to anxiety disorders. *Pediatrics.* 132(3):475–482. doi 10.1542/peds.2012–2191.
 19. Schurman JV, Friesen CA, Danda CE, Andre L, Welchert E, Lavenbarg T, Hyman PE. (2005). Diagnosing functional abdominal pain with the Rome II criteria: parent, child, and clinician agreement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 41(3):291–295. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16131983>.
 20. Schurman JV, Karazsia BT, Friesen CA. (2017). Examination of competing diagnostic models of functional gastrointestinal disorders related to pain in children. *Neurogastroenterol Motil.* 29(11):576–582. doi 10.1111/nmo.13126.
 21. Tack JL, Talley NJ. (2013). Functional dyspepsia-symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 10(3):134–41. doi 10.1038/nrgastro.2013.14.
 22. Trivi? I, Hojsak I. (2018). Initial Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders in Children Increases a Chance for Resolution of Symptoms. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.*, 21(4), 264–270. doi: 10.5223/pghn.2018.21.4.264.
 23. van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Meineche-Schmidt V, Veldhuyzen-van Zanten SJ, de Wit NJ, Jansen JB. (2009). Functional dyspepsia: not all roads seem to lead to rome. *J Clin Gastroenterol.* 43(2):118–22. doi 10.1097/MCG.0b013e31815591f7.
 24. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, Tack J. (2017). Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol.* 112(1). 132–140. doi 10.1038/ajg.2016.499.
 25. Walker LS, Lipani TA, Greene JW, Caines K, Stutts J, Polk DB, Rasquin-Weber A. (2004). Recurrent abdominal pain: symptom subtypes based on the Rome II Criteria for pediatric functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 38(2):187–191. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734882>.

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д.мед.н., проф, зав. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.
Андрикевич Ирина Ивановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.
Мантак Галина Ивановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.
Звенигородская Анна Юрьевна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.
Однорогова Галина Григорьевна — ассистент каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 21.10.2018 г.; принята в печать 12.02.2019 г.

УДК 616.43/45-008.9-056.7:616.2/3-003.218-008.817]-036-071-092-053.2:575.224

Л.О. Безруков¹, Є.П. Ортеменка¹, І.Б. Січкач²

Некласичний перебіг «класичної» мутації гена муковісцидозного трансмембранного регулятора (клінічний випадок)

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Чернівці, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):82-88; doi 10.15574/SP.2019.97.82

Муковісцидоз — це спадкове моногенне аутосомно-рецесивне захворювання, яке характеризується розвитком універсальної екзокринопатії та вторинних змін, переважно в органах систем дихання та травлення, внаслідок мутації гена муковісцидозного трансмембранного регулятора. Почасти генотип хворих на муковісцидоз зумовлює не тільки термін дебюту перших проявів, характер та комбінацію клінічних ознак, але й важкість перебігу захворювання та його прогноз.

Ключові слова: муковісцидоз, генотип, клінічні прояви.

Nonclassical course of «classical» mutation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (clinical case)

L.O. Bezrukov¹, Ye.P. Ortemenka¹, I.B. Sichkar²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine

Cystic fibrosis is an hereditary monogenic autosomal recessive disease characterized by the development of universal exocrinopathy and further secondary changes, mainly in the organs of respiratory and gastrointestinal systems due to mutation of the Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Often the genotype of cystic fibrosis patients determines not only the onset of the disease's first manifestations, the character and the combination of clinical signs, but also the severity of the disease and its the prognosis.

Key words: cystic fibrosis, genotype, clinical manifestations.

Неклассический течение «классической» мутации гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (клинический случай)

Л.А. Безруков¹, Е.П. Ортеменка¹, И.Б. Сичкар²

¹Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

²Областная детская клиническая больница, г. Черновцы, Украина

Муковисцидоз — это наследственное моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся развитием универсальной экзокринопатии и вторичных изменений, преимущественно в органах систем дыхания и пищеварения, вследствие мутации гена муковисцидозного трансмембранного регулятора. Зачастую генотип больных муковисцидозом обуславливает не только срок дебюта первых проявлений, характер и комбинацию клинических признаков, но и тяжесть течения заболевания и его прогноз.

Ключевые слова: муковисцидоз, генотип, клинические проявления.

Вступ

Муковісцидоз (МВ), або кістозний фіброз, — це спадкове моногенне аутосомно-рецесивне захворювання, яке характеризується ураженням екзокринних залоз життєво важливих органів (універсальна екзокринопатія) внаслідок мутації гена муковісцидозного трансмембранного регулятора (МВТР), який є каналом для активного переміщення іонів хлору, а також регулятором зворотного всмоктування іонів натрію, Основною ланкою патогенезу МВ є продукція екзокринними залозами секрету підвищеної в'язкості з розвитком вторинних змін, переважно в органах систем дихання та травлення [1].

Ген МВ розшифровано у 1989 р., він розташований всередині довгого плеча 7 аутосоми, містить 27 екзонів і охоплює 250 000 пар нуклеотидів. На сучасному етапі описано приблизно 2000 мутацій і понад 200 поліморфізмів гена МВТР, частота і спектр яких відрізняються значними варіаціями у різних етнічних

групах і популяціях [1,2]. Встановлено, що кожен 25-й представник європейської раси є носієм гена МВ, а поширеність МВ у країнах Північної Європи та Північної Америки становить 1 на 2000–2500 новонароджених. Так, в Ірландії частота МВ становить 1:1800 новонароджених, в Україні — 1:2300, а у Фінляндії — 1:26000. Серед корінного населення Азії та Африки МВ є вкрай рідкісним захворюванням (менше 1 на 100 000). За даними епідеміологічних досліджень, у Російській Федерації частота хвороби у різних регіонах коливається від 1:8500 до 1:12900 новонароджених [2,5].

Якщо обидва батьки гетерозиготні (є носіями мутованого гена, але клінічно здорові), то ризик народження хворої на МВ дитини становить 25%. При цьому при кожній наступній вагітності у даної сімейної пари показник залишається незмінним: ризик не має пам'яті. Носії тільки одного дефектного гена (алелі) не хворіють на МВ, тобто абсолютна більшість здорових батьків—носіїв дефектного гена МВ не

знають про носійство, поки у них не народиться хвора дитина. Це трапляється, якщо немовля успадковує аномальні гени МВ від обох батьків; при цьому хвора дитина може бути гомозиготною за однією з мутацій або виявитися компаундом, коли мутації батьків різняться [3,4,5].

Основною мутацією, з якою пов'язана більшість випадків МВ, є делеція *F508 (F508del)*. Так, аналіз поширеності різних аномалій МВТР серед 29095 пацієнтів, хворих на МВ, у 35 країнах Європи показав, що понад 90% випадків МВ у дитячому віці асоціювали з наявністю гомозиготного *F508del* генотипу [4,7].

Зазначена мутація (*F508del*) визначається як найчастіша і в Україні, а її частота за останніми даними становить 50%. Досить часто трапляються мутації *N1303K* (1,5%) та *CFTRdel21kb* (3,5%), водночас мутації *R334W*, *R553X*, *G551D* і *1677delTA* мають місце лише у поодиноких випадках із частотою менше 1% кожна. У цілому в Україні відсоток визначення видів мутацій не перевищує 55% [1].

Діагноз МВ встановлюють на підставі наявності однієї (або більше) клінічних ознак захворювання у поєднанні з детекцією у пацієнта двох мутацій гена МВТР або двох позитивних результатів потового тесту за Гібсоном—Куком, або за наявності абнормальної різниці назальних трапеліальних потенціалів [1,3,6].

Лікування МВ вимагає мультидисциплінарного підходу, що включає очищення бронхіального дерева від в'язкого мокротиння, боротьбу з інфекцією (санацію бронхів), нормалізацію нутритивного статусу, нормалізацію функцій органів травлення, протизапальну терапію, лікування безпліддя, соціальну адаптацію, генну терапію (даний напрям лікування знаходиться на стадії вивчення) [1,5,8].

Клінічний випадок

Наводимо власне спостереження. *Хлопчик М.*, 10 років (15.05.2008 р.н.), переведений до пульмонологічного відділення КМУ ОДКЛ м. Чернівці з відділення крапельних інфекцій зазначеної лікарні з діагнозом: «Кір, стадія реконвалесценції. Посткорова вогнищевозливна пневмонія нижньої частки лівої легені, гострий перебіг, ускладнена токсикозом та ДН II ступеня». Дані анамнезу: дитина від I вагітності, що перебігала на тлі токсикозу вагітної та із загрозою викидня, від I пологів. Народився доношеним, у 38–40 тижнів гестації. До грудей прикладений на 1 добу, перебував на природно-

му вигодовуванні до 6 місяців. Дитина щеплена частково: до 2,5 року — відповідно до рекомендованого графіку щеплень, у тому числі була проведена вакцинація проти туберкульозу (БЦЖ у 2 місяці) та проти кору у складі комбінованої вакцини (кір, краснуха, паротит у 1 рік 2 місяці). Зі слів матері дитини та згідно з наданою медичною документацією, хлопчик не хворів іншими інфекційними хворобами, окрім зазначеного вище епізоду кору (інфекційний індекс=1). Індивідуальний та сімейний алергологічний анамнез не обтяжений.

Дитина переведена до пульмонологічного відділення у стані середнього ступеня важкості за рахунок явищ інтоксикації, гіпертермії, дихальної недостатності, зі скаргами на млявість, сонливість, задишку, вологий кашель частий з виділенням в'язкого слизово-гнійного мокротиння, нежить. При надходженні температура тіла 38,6°C, ЧСС 100 ударів на хвилину, ЧД 28–32 на хвилину, SaO₂ 93%. На рентгенографії органів грудної клітки (ОГК) візуалізуються нечіткі розсіяні інфільтративні скупчення легеневої тканини на всьому полі зору, але більше зліва у нижній частці; легеневий малюнок посилений, більше зліва; корені легень ущільнені, інфільтровані, підвищена пневматизація легеневої тканини; купол діафрагми сплюснений зліва. Синуси вільні. На момент переводу дитина отримувала лікування: інфузійна терапія: 0,9% NaCl по 100,0 мл двічі на день довенно, 5% р-н глюкози — 200,0 мл довенно — один раз на добу; лораксон (цефтріаксон) із розрахунку 90 мг/кг на добу; санація носа: промивання носових ходів теплим розчином 0,9% NaCl та сульфацил натрію назально чотири рази на день.

На четверту добу лікування в пульмонологічному відділенні ОДКЛ у зв'язку з незначною клініко-лабораторною динамікою стану пацієнта — зберігається субфебрильна температура (37,0–37,4°C), явища інтоксикації та вологий кашель, тахікардія (ЧСС 112 ударів на хвилину) та тахіпноє (ЧД 28–34 на хвилину), SaO₂=91–92%, у загальному аналізі крові — лейкоцитоз, нейтрофілоз, зсув лейкоцитарної формули вліво — змінено антибактеріальну терапію: цефтазидим із розрахунку 90 мг/кг на добу довенно та кларитроміцин 15 мг/кг/добу перорально.

На проведення усіх призначених під час спостереження досліджень була отримана поінформована згода пацієнта та його батьків.

За час динамічного спостереження лікуючого лікаря-пульмолога насторожила невідповід-

ність виявлених клінічних симптомів та ознак «гострого» перебігу пневмонії у дитини. Зокрема у хлопчика виявлені непрямі ознаки хронічної гіпоксії: деформація дистальних фаланг пальців рук та ніг по типу «барабаних паличок» та нігтів по типу «годинникових скелець», стабільно низькі показники сатурації кисню (SaO_2 91–95%), а також ознаки порушення нутритивного статусу дитини. Так, маса тіла хлопчика (24,5 кг) була дуже низькою відносно віку (менше 5 перцентилля), зріст (133 см) — нижче середнього (10–25 перцентильний коридор) відносно віку, а індекс маси тіла становив $13,84 \text{ кг/м}^2$, що відповідає виразному дефіциту маси тіла відносно зросту (менше 5 перцентилля).

Відзначено наявність постійної задишки та стабільність аускультативних змін над легенями (рівномірно ослаблене дихання та наявність різнокаліберних, переважно середньопухирчастих, негучних «злипих», вологих хрипів над усією поверхнею легень), незважаючи на поступове на тлі антибіотикотерапії клінічне покращання стану пацієнта (збільшення фізичної активності, покращання апетиту, нормалізація температури тіла) та позитивну рентгенологічну динаміку (повторна рентгенографія ОГК: динаміка позитивна; легеневий малюнок ще посилений, більше зліва; корені легень ущільнені, інфільтровані; візуалізується ще поодинокі інфільтрації легеневої тканини у нижніх відділах, більше зліва; синуси вільні). Водночас у пацієнта зберігалися ознаки гепатомегалії (нижній край печінки пальпується на 2,5–3,0 см нижче правої ребрової дуги, м'якоеластичної консистенції; селезінка не пальпується). При цьому у біохімічному аналізі крові (венозна кров) не виявлено патологічних відхилень, окрім несуттєвого підвищення рівня АСТ — $39,0 \text{ Од/л}$ (норма 5,0–37,0); загальний білірубін — $9,5 \text{ мкмоль/л}$, прямий білірубін — $2,4 \text{ мкмоль/л}$, тимолова проба 0,5 ОД, АЛТ — $14,2 \text{ Од/л}$ (норма 5,0–41,0), креатинін — $58,6 \text{ мкмоль/л}$ (норма 53,0–97,0), сечовина — $3,0 \text{ ммоль/л}$ (норма 2,8–8,3), загальний білок — $70,1 \text{ г/л}$ (норма — 66,0–87,0), глюкоза — $5,2 \text{ ммоль/л}$ (норма 3,9–5,5), Ca^{++} — $2,63 \text{ ммоль/л}$ (норма 1,55–2,75), Cl^- — $103,0 \text{ ммоль/л}$, K^+ — $4,7 \text{ ммоль/л}$.

При ультразвуковому дослідженні внутрішніх органів виявлені ознаки дифузних змін у паренхімі печінки та підшлункової залози, а проведення сонографії серця ускладнене через наявність бронхообструктивного синдрому (підвищена пневматизація легень).

З огляду на наявність ознак хронічної гіпоксії, затримки фізичного розвитку з дефіцитом маси тіла та гепатомегалії нез'ясованого генезу постало питання щодо наявності у дитини хронічної патології, у тому числі муковісцидозу.

Складність при з'ясуванні всіх подробиць анамнезу та перебігу захворювання полягала у комунікації з батьками: інші скарги (окрім гострих симптомів наразі — температура, кашель та загальне нездужання) та симптоми, наявні у хлопчика, збиралися буквально по крихтах. У тому числі, наприклад, батьків ніколи не непокоїла наявність у дитини деформації дистальних відділів пальців рук і ніг: зі слів матері, у батька дитини такий самий вигляд пальців кінцівок, а також він хворіє на «хронічний бронхіт». З інших особливостей сімейного анамнезу: батьки дитини є далекими родичами, а у тітки пацієнта за родоводом батька діагностовано безпліддя.

Зі слів матері дитини та згідно з наданою медичною документацією, у хлопчика від народження траплялися явища «дисбактеріозу»: часті випорожнення зі шматочками неперетравленої їжі, з неприємним запахом, зеленого кольору, періодично — жирні випорожнення, які важко було відірвати з пелюшок. Зі слів матері, ці явища минули до 6-місячного віку дитини. При цьому мати хлопчика вказує, що вона завжди відмічала світле забарвлення випорожнень у сина, але пов'язувала це з особливостями харчування (велика кількість молочних та кисломолочних продуктів у його раціоні).

Також, зі слів матері, її турбувала наявність постійного нежитю у дитини, який з'явився з 1-го місяця життя. Виділення з носа персистували постійно, слизового характеру; а з 3-річного віку виділення з носа набули сірого кольору, з періодичними (при загостренні) епізодами гнійних назальних виділень.

З 4-річного віку у дитини відмічалось постійне покашлювання, з виділенням мокротиння сірого кольору. Із 6-річного віку у хлопчика почалися повторні епізоди бронхітів та гнійних синуситів. У подальшому пацієнт неодноразово лікувався у районній лікарні з приводу респіраторних захворювань: гнійних ендобронхітів, гнійних синуситів, обструктивних бронхітів.

У 2013 р. пацієнт лікувався у пульмонологічному відділенні КМУ ОДКЛ м. Чернівці з діагнозом: «Гострий слизово-гнійний ендобронхіт, середньо-важкий перебіг, ДН І ст.

Тубінфікованість. Віраж туберкулінової проби. Гепатопатія метаболічного генезу, неуточненої етіології. Хронічний поліпозний синусит, стадія загострення. Лямбліоз».

Зі слів батьків та згідно з наданою медичною документацією, під час зазначеної госпіталізації у дитини підозрювали хронічний запальний процес, проводився неодноразовий консиліум різних спеціалістів, додаткове дообстеження, у тому числі комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини (виявлено КТ-ознаки двобічного гаймориту, дифузні зміни печінки та селезінки; медіастинальна, черевна лімфаденопатія).

Аналізуючи дану госпіталізацію та дані анамнезу, можна зауважити, що наявність у дитини дошкільного та шкільного віку таких ознак, як рецидивні синусити, поліпоз носа, епізоди бронхообструктивного синдрому та наявність гепатомегалії нез'ясованої етіології, є клінічними проявами, які потребують диференціальної діагностики з МВ [1,3,5]. Але відсутність повторних епізодів пневмоній, проявів панкреатичної недостатності (синдрому хронічної діареї тощо), як класичних проявів МВ, за наявності віражу туберкулінової проби ускладнили вчасну діагностику МВ. Дитина спостерігалася на «Д» обліку у фтизіатра, отримувала профілактичну терапію (ізоніазид, рифампіцин).

При актуальній госпіталізації нами продовжений діагностичний пошук, а саме проведене дообстеження на туберкульоз: бактеріоскопічне дослідження мокротиння на наявність кислотостійких бактерій — результат негативний. Мокротиння гнійне, епітеліальні клітини — 2–3 в полі зору, лейкоцити — до 10 в полі зору, еритроцити — не виявлено. Лабораторний тест Хpert MTB/RIF — мікобактерії туберкульозу не виявлені.

З урахуванням гепатомегалії та підвищення трансаміназ у біохімічному аналізі крові проведені біоімунохімічні та імунологічні обстеження на гепатити В та С, а також імунологічні обстеження на паразитарну інвазію:

- гепатит В (HBV): HBs Ag (антитіла IgM) — негативні; HBs Ag (антитіла сумарні) — негативні;
- гепатит С (HCV): антитіла (IgG) проти антигенів core, NS3, NS4, NS5 — негативні; антитіла IgM проти HCV — негативні;
- антитіла (IgG) до *Toxocara canis*, *Echinococcus granulosus*, аскарид, трихітел — результат негативний;

- антитіла сумарні до *Opisthorchis felineus* — результат негативний;
- антитіла сумарні до *Giardia* (лямблія) — результат позитивний.

Продовжили ретельний збір анамнестичних даних. Зі слів матері хлопчика, у п'ять років дитина потрапила в хірургічне відділення дитячої лікарні з епізодом тривалого запору, який пов'язали з абдомінальною травмою (удар у живіт) дитини. Хірургічне втручання не проводилось, лікування було консервативне, у т.ч. лікувальні клізми. Ймовірно, це був епізод дистальної інтестинальної обструкції [1,2].

З'ясовано, що за три останні роки (з 2015 р.) у дитини відмічалися повторні епізоди пневмоній (усього 3 епізоди — 1 раз на рік), а із семіричного віку періодично відмічалися епізоди «діареї»: збільшення частоти випорожнень, «жирні» калові маси зі шматочками неперетравленої їжі. Зазначені епізоди «діареї» мати чітко пов'язувала з особливостями харчування, а саме із вживанням дитиною жирної їжі. В останні два роки подібні симптоми почастишали і стали доволі регулярними, систематичними. Мати з цього приводу не зверталася у медичні заклади, а «корегувала» особливості випорожнень за допомогою «дієти»: обмежувала вживання жирної їжі.

Слід зазначити, що ознаки панкреатичної недостатності за результатами копрограми вдалося виявити тільки при проведенні серійного, майже щоденного, дослідження: жирні кислоти, крохмаль, рослинна клітковина, що перетравлюється та не перетравлюється: від негативних результатів до ++; м'язові волокна неперетравлені, мила, слиз, сполучна тканина: не виявлено жодного разу; м'язові волокна перетравлені — виявлено один раз (+); нейтральний жир: від негативних результатів до ++++.

Водночас визначення панкреатичної еластази (кал) виявило важку форму недостатності екзокринної функції підшлункової залози у пацієнта: 2,09 мкг на 1 г калу (норма — понад 200 мкг на 1 г калу).

При бактеріологічному дослідженні мокротиння з антибіотикограмою виділено: *Str. pneumoniae* (мікробне число 5×10^4), *Ps. aeruginosae* (мікробне число 5×10^4). Чутливість грампозитивних коків: цефтазидим (-), бензилпеніцилін (-), амікацин (-), цефіксим (-), меропенем (-), ципрофлоксацин (+), левофлоксацин (+), цефтріаксон (+), цефоперазон (+). Чутливість

грамнегативних паличок: цефтазидим (-), гентаміцин (-), цефіксим (-), цефіпім (-), іміпенем (-), норфлоксацин (-), ципрофлоксацин (+), піперацилін 100 (+), цефоперазон (+).

При проведенні спірометрії з бронхомоторною пробою із бета-2 агоністом (300 мкг вентоліну) зареєстровані ознаки порушення функції зовнішнього дихання легкого ступеня, за змішаним рестриктивно-обструктивним типом. Бронхомоторна проба із бета-2-агоністами — сумнівна.

ЛОР-лікарем встановлений супутній діагноз «Хронічний гнійно-поліпозний пансинусит».

Таким чином, на даному етапі діагностичного пошуку накопичилося достатньо клініко-анамнестичних даних, які вказували на наявність МВ: синдром повторної пневмонії, рецидивний кашель, задишка та бронхообструктивний синдром, наявність *Pseudomonas aeruginosa* у мокротинні, хронічний гнійний пансинусит, назальний поліпоз, симптом «барабанних паличок», недостатність екзокринної функції підшлункової залози, затримка фізичного розвитку та значний дефіцит маси тіла та епізод дистальної інтестинальної обструкції в анамнезі. Але для діагностики МВ необхідне поєднання клінічних ознак захворювання з детекцією у пацієнта двох мутацій гена МВТР або позитивних результатів потового тесту за Гібсоном—Куком.

Потовий тест не виявив патології: хлориди поту становили 22,9 ммоль/л у 100 мг поту (норма — до 40,0 ммоль/л). З урахуванням ймовірності хибнонегативних результатів потового тесту, які, у тому числі, можливі за мальнутриції або за окремих варіантів мутацій гена МВТР [4,6], вирішено провести розширене молекулярно-генетичне обстеження на МВ (16 поширених мутацій гена МВТР/CFTR та 12 мутацій, характерних для атипичних форм МВ, у т.ч. непрохідності/відсутності сім'явидних протоків). Дане дослідження крові на виявлення мутацій гена МВТР/CFTR виконане методом полімеразної ланцюгової реакції; реферативна послідовність NM_000492.3. Результат: виявлено мутацію F508del (с.1521_1523delCTT) у гомозиготному стані.

Пацієнт перебував в КМУ ОДКЛ м. Чернівці 28 ліжко-днів. Заключний клінічний діагноз: «Муковісцидоз (генотип відповідно до HGVS (NM_000492.3): с.[1521_1523delCTT]; [1521_1523delCTT]), змішана легенево-кишкова форма з панкреатичною недостатністю, важкий пере-

біг. Позагоспітальна вогнищево-зливна пневмонія нижньої частки лівої легені, гострий перебіг, IV ступеня тяжкості, ускладнена токсикозом та ДН II ступеня. Хронічний гнійний ендобронхіт. Фіброз легень. Хронічна колонізація *Ps. aeruginosae*. Хронічний гнійно-поліпозний пансинусит, стадія загострення. Затримка фізичного розвитку, значний дефіцит маси тіла».

Хворий отримував лікування в стаціонарі: цефтріаксон довенно — 4 доби, цефтазидим довенно — 15 днів, амікацин довенно — 12 днів. Левофлоксацин по 250 мг двічі на день орально — 10 днів. Амброксол довенно — 6 днів. Орально 7% NaCl — 10 мл на добу. Інгаляційна терапія (доставка ліків через небулайзер): салбутамол 125 мкг, будесонід 500 мкг, тобраміцин 40 мг, пульмозим 2,5 мг — 12 днів. Санація носа: промивання носових ходів теплим розчином 0,9% NaCl та сульфацил натрію назально чотири рази на день — 12 днів. Мометазон-спрей назальний двічі на день по 1 впорскуванню у кожний носовий хід — 21 день.

Панкреатин (креон) від 100 000 Од/на добу до 10 000 Од/кг на добу — при виписці. Урсодезоксіхалева кислота від 10 мг/на добу до 30 мг/на добу — при виписці, субалін — орально. Препарати кальцію 1 г на добу, комплекс вітамінів А та Е, вітамін Д3 (2000 МО на добу) — орально.

Слід зазначити, що при повторному проведенні потового тесту, на тлі застосування високих доз панкреатину та на тлі клініко-параклінічного зменшення симптомів мальабсорбції, хлориди поту становили 110 ммоль/л в 300 мг поту (норма — до 40 ммоль/л).

Рекомендації щодо амбулаторного менеджменту хвороби: постійна інгаляційна терапія на небулайзері: пульмозим 2,5 мг або 7% розчин NaCl, а також поліміксин (коломіцин) по 1 мл двічі на день — курсами (4 тижні прийом, 4 тижні — перерва). Інгаляційно «серетид-евохалер» 25/50 мкг на 1 вдих (25 мкг сальметеролу та 50 мкг флютиказону пропіонату): по 1 вдиху двічі на день — курсом 3 місяці.

Левофлоксацин по 250 мг двічі на день орально — до 1 місяця. Азитроміцин 250 мг один раз на день — 10 днів, потім по 1 таб. — двічі на тиждень — постійно. Мометазон-спрей назальний двічі на день по 1 впорскуванню у кожен носовий хід — курсом до 3 місяців.

Панкреатин (креон) 10 000 Од/кг на добу з їжею постійно під контролем копрограми. Урсофальк (урсодеоксіхалева кислота)

30 мг/на добу, 7% розчин NaCl — 10 мл на добу, препарати кальцію — 1 г на добу, комплекс вітамінів А та Е, вітамін Д₃ (2000 МО на добу) — орально.

Обговорення

Прогрес у вивченні молекулярно-генетичних основ МВ дозволяє з'ясувати значний фенотиповий поліморфізм проявів та перебігу даного спадкового захворювання: від атипової хронічної гіпоелектролітемії (синдром псевдо-Бартера) та безпліддя у чоловіків до класичної змішаної (легенево-кишкової) форми МВ. При типовій змішаній формі МВ характерним є виявлення у дитини з перших років життя комбінації ознак ураження системи травлення (насамперед маркерів панкреатичної недостатності), затримки фізичного розвитку з респіраторною симптоматикою (повторні епізоди пневмонії з/без бронхообструктивного синдрому; рецидивний гнійний синусит та/або поліпи носа) [1,3,5].

Слід пам'ятати, що у хворих на МВ можуть бути інші варіанти маніфестації та проявів захворювання залежно від віку. Маніфестацією МВ у перші дні життя може бути меконіальний ілеус (від 5% до 20% випадків «класичного» МВ) [1,4]. У дітей дошкільного віку першими ознаками МВ можуть бути: стійкий кашель з виділенням гнійного мокротиння чи без нього; діагностично нез'ясована рецидивна або хронічна задишка; відставання у фізичному розвитку; випадіння прямої кишки або інвагінація; хронічна діарея; симптом «барабаних паличок»; кристали солі на шкірі; гіпотонічна дегідратація; гіпоелектролітемія та метаболічний алкалоз; гепатомегалія або діагностично нез'ясоване порушення функції печінки. У дітей шкільного віку необхідно звернути увагу на наступні ознаки, патологічні стани, які можуть виявитися симптомами МВ: хронічні респіраторні симптоми нез'ясованої етіології; *Pseudomonas aeruginosa* у мокротинні; хронічний синусит; назальний поліпоз; бронхоектази; симптом «барабаних паличок»; хронічна діарея; дистальний інтестинальний обструктивний синдром; панкреатит; випадіння прямої кишки; цукровий діабет у поєднанні з респіраторними симптомами; гепатомегалія; захворювання печінки нез'ясованої етіології.

Мутації гена МВТР поділяють на класи залежно від типу первинного пошкодження та важкості перебігу клінічних ознак захворювання (табл.) [5].

Таблиця

Класифікація мутацій МВТР за важкістю фенотипових проявів (Kerem, 1996)

Важкі	Легкі	Варіабельна важкість
F508	R117H	G85E
G542X	3849+10kbC->T	R334W
G551D	R 374P	5T
R553X	T338I	
W128 2X	G551S	
N1303K		
1677delTA		
621+1G-A		
1717-1G-A		

Таким чином, почасти генотип хворих на МВ зумовлює не тільки термін дебюту перших проявів, характер та комбінацію клінічних ознак, але й важкість перебігу захворювання та прогноз. У низці робіт показано, що найбільш важка і рання маніфестація спостерігається у хворих гомозигот по *F508del* (*F508Δ*) [4,7].

Слід зазначити, що хворі гомозиготи по відсутності *F508Δ* — відрізняються найбільшим клінічним поліморфізмом, тобто поряд з важкими формами, ранньою маніфестацією і раннім несприятливим результатом спостерігаються відносно сприятливі форми хвороби, які діагностуються у старшому дитячому та підлітковому віці [5].

Наведений клінічний випадок демонструє некласичний дебют муковісцидозу у хворого з мутацією *F508del* у гомозиготному стані. Водночас даний випадок нагадує лікарям про нестандартні, незвичайні прояви маніфестації МВ. У випадку з пацієнтом М. такими проявами були: стійкий кашель з виділенням гнійного мокротиння і без нього; відставання у фізичному розвитку з дефіцитом маси тіла, рецидивні гнійні синусити та поліпоз носа, захворювання печінки нез'ясованої етіології.

Висновки

Особливістю даного клінічного випадку можна вважати стерто-відстрочений характер клінічних проявів ураження дихальної системи та зовнішньосекреторної функції підшлункової залози за класичної (*F508del*) мутації гена МВТР, яка зазвичай супроводжується важким перебігом захворювання. Унаслідок цього верифікація діагнозу відбулася у більш пізньому віці, що повинно мотивувати лікарів до проведення генетичного обстеження навіть за мінімальних/поодиноких симптомів захворювання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аряев МЛ, Кононенко НА, Старець ОО, Циунчик ЮГ, Шаповалов ОГ, Ліман ОГ та ін. (2002). Діагностика, лікування та профілактика муковісцидоз (Методичні рекомендації). <http://www.ibis-birthdefects.org/start/ukrainian/ucysfib2.htm>.
2. Баранов АА, Намазова—Баранова ЛС, Симонова ОИ, Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ, Горинова ЮВ и др. (2016). Клинические рекомендации МЗ РФ Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей. www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mv.pdf.
3. Васильева НВ, Аветисян ЛР, Богомолова ТС, Каширская НЮ, Климова НН и др. (2018). Клинические рекомендации МЗ РФ Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-cystic-fibrosis-2018-project.pdf>
4. Капранов НИ, Каширская НЮ. (2014). Муковисцидоз. Москва: Медпрактика-М: 672.
5. Капранов НИ, Шабалова ЛА, Каширская НЮ, Воронкова АЮ, Блистинова ЗА, Лубская ТВ, Осипова ИА, Капранов АН. (2001). Муковисцидоз (Современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. Москва: Медпрактика-М: 76.
6. Heap S, Griffiths P, Elborn S, Harris B, Wayte A, Wallis CE. (2014). Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK 2nd Version. An Evidence Based Guideline. <http://www.acb.org.uk/docs/default-source/committees/scientific/guidelines/acb/sweat-guideline-v2-1.pdf>
7. Mehtaa G, Macek MJ, Mehtaa A (2010). Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. Journal of Cystic Fibrosis. 9:5–21. doi 10.1016/j.jcf.2010.08.002
8. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA et al. (2013). Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 187 (7): 680a689.

Сведения об авторах:

Безруков Леонид Алексеевич — д.мед.н., проф., проф. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ».

Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

Ортеменка Евгения Павловна — к.мед.н., доц., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ».

Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

Сичкарь Инна Борисовна — зав. пульмонологического отделения Областной детской клинической больницы.

Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

Статья поступила в редакцию 17.09.2018 г.; принята в печать 2.02.2019 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID id».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору.

Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою. Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

УДК 616.211+616.233-003.7+616.322-002.2-053.2

В.В. Бережний

Гострі респіраторні захворювання у дітей: ранній стартовий підхід до терапії. Доказова база даних (огляд)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):89-100; doi 10.15574/SP.2019.97.89

Стаття присвячена діагностиці та сучасним методам лікування гострих респіраторних захворювань (риносинусит, аденоїдит, бронхіт, тонзиліт) у дітей. Розглянуті питання етіології, патогенезу, класифікації. Показана ефективність лікування препаратом рослинного походження Умкалор захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. Застосування препарату запобігає розвитку ускладнень та знижує потребу у використанні антибіотиків.

Ключові слова: риносинусит, бронхіт, аденоїдит, тонзиліт, діагностика, лікування.

Acute Respiratory Infections in Children: an Early Start-up Approach to Therapy. Evidence Database (review)

V.V. Berezhnyi

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article is devoted to diagnostics and modern methods of treatment of acute respiratory diseases (rhinosinusitis, adenoiditis, bronchitis, tonsillitis) in children. The issues of etiology, pathogenesis and classification are considered. The effectiveness of treatment of the upper respiratory tract diseases in children with the herbal preparation Umkalor is demonstrated. The use of the drug prevents the development of complications and reduces the need for antibiotics use.

Key words: rhinosinusitis, bronchitis, adenoiditis, tonsillitis, diagnosis, treatment.

Острые респираторные заболевания у детей: ранний стартовый подход к терапии. Доказательная база данных (обзор)

В.В. Бережной

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Статья посвящена диагностике и современным методам лечения острых респираторных заболеваний (риносинусит, аденоидит, бронхит, тонзиллит) у детей. Рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, классификации. Показана эффективность лечения препаратом растительного происхождения Умкалор заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Применение препарата предотвращает развитие осложнений и снижает потребность в использовании антибиотиков.

Ключевые слова: риносинусит, бронхит, аденоидит, тонзиллит, диагностика, лечение.

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) у дітей займають одне з провідних місць серед інфекційних хвороб, їхня частка становить біля 90% усієї інфекційної патології дитячого віку.

Гострі респіраторні захворювання — це група захворювань, різних за етіологією та локалізацією інфекційно-запального процесу та подібними механізмами розвитку і значною кількістю загальних клінічних проявів. За локалізацією ГРЗ розділяють на захворювання верхніх дихальних шляхів — риніт, риносинусит, синусит, ринофарингіт, фарингіт, тонзиліт, отит та нижніх дихальних шляхів — трахеїт, бронхіт, пневмонія. Проміжне положення займає ларингіт. Основними збудниками ГРЗ є віруси (до 90% всіх збудників), близько 10% захворювань мають бактеріальну етіологію. Клінічні симптоми ГРЗ вірусної етіології багато в чому подібні, але для кожного вірусу є свої синдроми, які дозволяють запідозрити етіологічний фактор.

Одним із частих проявів ГРЗ у дітей є розвиток гострого інфекційного риносинуситу і аденоїдиту.

Риносинусит (РС) — це запалення слизової оболонки носової порожнини та принососих

пазух (ПНП). Найбільш часто гострий РС (ГРС) розвивається у хворих з гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ). На сьогодні вважається, що термін «риносинусит» є більш точним, ніж термін «синусит» [11]. Без попереднього риніту ізольоване ураження пазух не виявляється.

Факторами, які впливають на розвиток РС, є як екзогенні (вплив зовнішнього середовища, інфекція, тривале використання медикаментів, переохолодження тощо), так і ендогенні — генетичні, імунодефіцитні стани, анатомофізіологічні особливості слизової оболонки верхніх дихальних шляхів: значна васкуляризація, недостатня функція мукоциліарного в'язкого апарату і бар'єрна функція слизових оболонок, незрілість імунологічної реактивності дітей раннього віку, вроджені захворювання бронхолегеневої системи, алергічні фактори, одонтогенні причини.

Одним із важливих факторів ризику РС у дітей є порушення анатомічної будови структур порожнини носа, ПНП: викривлення носової перетинки та вузькість носових ходів, атрезія хоан, гіпоплазія синусів, пухлини, сторонні тіла, бульозна деформація середньої носової

раковини, викривлені носові ходи, аденоїдні вегетації [11].

Перераховані вище фактори мають значний вплив на порушення гомеостазу дихальних шляхів, так як порожнина носа виконує дихальну, захисну, резонаторну та нюхову функції.

Етіологія ГРС та аденоїдиту

Гострі РС мають поліетіологічний характер. Найбільш частими збудниками є респіраторні віруси: риновіруси, аденовіруси, респіраторно-синцитіальні віруси, ентеровіруси Коксакі, віруси грипу А та В, парагрипу, корона віруси, герпесвіруси, бокавіруси, та інші. Взагалі на долю вірусних інфекцій припадає понад 90% всіх причин. При розвитку гострого бактеріального РС (ГБРС) виявляються такі збудники, як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* у моно- або мікст-варіантах. Вважається, що на тлі вірусного РС тільки у 5–10% випадків виникає бактеріальне запалення протягом першого тижня.

Роль бактеріальної інфекції у виникненні патологічного процесу в носі та ПНП перебільшена при переході ГРС у хронічну форму — хронічні риносинусити (ХРС). Певне значення в етіології захворювання мають хламідії, мікоплазма, гриби роду *Candida*, пеніциліум, аспергілюс [7,11].

Патогенез аденоїдиту та гострого риносинуситу

Передача ГРВІ пацієнтам відбувається повітряно-краплинним шляхом з фіксацією збудника на поверхні епітелію порожнини носа та ПНП. Згідно із сучасною концепцією, ГРС є наслідком порушення аерації ПНП і часткової або повної блокади їх вивідних отворів. З порушенням мукоциліарного транспорту, ефективність якого залежить від фізіологічного співвідношення фракцій золь/гель у слизі, наявності секреторних імуноглобулінів (sIgA) факторів макрофагально-моноцитарної системи, активації натуральних кілерів, інтерферонів різних класів, цитотоксичних Т-лімфоцитів. При легкій формі ГРС і нормальній функції імунної системи відбувається швидка нейтралізація вірусів, у тому числі в плазмі крові.

Важливу роль у формуванні ХРС має наявність у дітей аденоїдних вегетацій, які блокують просвіт хоан, порушують вентиляцію порожнини носа.

За величиною аденоїди розділяються на три ступеня:

- I ст. — глотковий мигдалик перекриває хоани на 1/3;
- II ст. — глотковий мигдалик перекриває хоани на 2/3;
- III ст. — глотковий мигдалик перекриває хоани повністю.

У дітей раннього віку гіпертрофія глоткового мигдалика (аденоїди) обтяжує перебіг РС. Аденоїди мають спадкову схильність з віковою гіперплазією лімфоїдної тканини. Аденоїдні вегетації блокують просвіт хоан, порушують вентиляцію порожнини носа, призводять до застійних явищ у слизовій оболонці, що веде до розвитку гострого, рецидивного запального процесу та хронічного запалення глоткового мигдалика (аденоїдит), сприяє формуванню ХРС [7]. У дітей порушується носове дихання, аерація ПНП, затримка мукоциліарного кліренсу, що сприяє розвитку колонізації мікроорганізмів. Гіпертрофія глоткового мигдалика проявляється скаргами на затримку носового дихання, гугнявий відтінок голосу, порушення сну з хрпінням, відкритим ротом з можливим розвитком синдрому обструктивного апное. Хронічному запаленню глоткового мигдалика (аденоїдит) притаманний незначний, мізерний секрет, що погано відходить, а при загостренні — поява значної ринореї. Виділити секрет з носа часто не вдається, тому діти самостійно намагаються виконати цю процедуру, втягуючи носом («хрюкаючи»). Характерною ознакою аденоїдиту є стікання слизистих виділень по задній стінці глотки, поява кашлю після сну, розповсюдження запального процесу на середнє вухо, глотку з розвитком ринофарингіту і кон'юнктивіту. Сприяє цьому коротка і широка слухова труба, короткий носослизний канал з недорозвиненими клапанами. Внаслідок гіпоксії головного мозку у дітей виникають проблеми з психічним розвитком. Хронічний аденоїдит часто поєднується із запальними захворюваннями бронхолегеневої системи, що призводить до їх рецидиву і хронічного перебігу [10].

При ГРС значно збільшується товщина слизової оболонки пазухи. Порушується, а потім повністю перестає функціонувати мукоциліарний транспорт, відбувається накопичення серозного ексудату в ураженому синусі. Запальний процес часто розповсюджується на носоглотку, середнє вухо, гортань, трахею, бронхи, легені.

Локалізація запального процесу в синусах різна у дітей різних вікових груп. У перші два роки життя найчастішою формою синуситів (80–92% випадків) є етмоїдити. Це пов'язано з

тим, що до моменту народження дитини практично сформований тільки решітчастий лабіринт, а верхньощелепна пазуха (гайморова) формується у дітей до 1,5–2 років. З цього вікового періоду можна виявити комбіноване ураження слизової оболонки верхньощелепних пазух і решітчастого лабіринту. Формування фронтальних і сфероїдальних синусів та їх запалення буває переважно у дітей 5–12 років [7].

Класифікація ринітів

Гострий риніт (ГР): інфекційний (специфічний, неспецифічний), алергічний (сезонний), травматичний.

Хронічний риніт: інфекційний, катаральний, алергічний цілорічний, вазомоторний, гіпертрофічний, атрофічний, озена.

За причинами діагностують також риногенний, гематогенний, одонтогенний, травматичний ГР та гострий рецидивний (ГРС) — 1–2 рази/рік — з цілковитим регресом симптомів.

Перебіг ГРС може бути неускладненим і ускладненим з переходом запального процесу на вміст орбіти, порожнини черепа.

У клінічній картині гострого катарального РС є три стадії перебігу, які переходять одна в іншу: суха, стадія серозних, а потім слизово-гнійних виділень.

Залежно від тривалості перебігу запального процесу слизової оболонки носа та ПНП виділяють наступні форми РС: гострий — до 12 тижнів, гострий вірусний — до 10 днів, гострий поствірусний — від 10 днів до 12 тижнів, гострий бактеріальний — до 12 тижнів, гострий рецидивний — 4 і більше епізодів ГРС за рік з тривалістю до 12 тижнів, хронічний — понад 12 тижнів. [11]. За ступенем перебігу розрізняють легкий, середній, важкий РС.

Діагностика ГРС у дітей

Серед клінічних критеріїв діагностики розрізняють великі — основні або типові симптоми (ознаки) та малі — додаткові. Основними симптомами ГРС у дітей є: закладеність носа (обструкція), виділення, переднє або заднє їх затікання, кашель, біль у проекції пазухи, головний біль, зниження нюху, відчуття закладеності у вухах, зубний біль.

Гострому бактеріальному РС притаманні наступні ознаки: гарячка більше 38°C, виділення із порожнини носа, переважно з одного боку, і наявність при цьому слизових чи інших виділень у носовій порожнині при риноскопії, найбільше із середнього носового ходу, значний локальний біль, часто одобічний, погіршення стану після першої легкої фази захворювання.

Слід пам'ятати, що гнійні виділення (забарвлений ексудат) зустрічаються при різних формах ГРС. Додаткові методи — КТ, МРТ, рентгенографія — не використовуються у рутинній практиці. Діагноз встановлюється клінічно.

Діагностика гіпертрофії глоткового мигдалика та аденоїдиту проводиться за допомогою ендоскопічного дослідження порожнини носа і носової частини глотки. Пальцеве дослідження не дає повної і достатньої інформації щодо величини мигдаликів носової частини глотки, негативно сприймається батьками і дітьми через можливість психологічної і механічної травми [3].

Гострий бронхіт

Гостре запалення слизової оболонки бронхів у дітей буває переважно вірусного (грип, парагрип, адено-, корона-, рино-, герпесвіруси, респіраторно-синцитіальний вірус тощо), рідше — бактеріального (пневмокок, гемофільна паличка, стрептокок, мікоплазма пневмонії) характеру. Гострий (простий) бронхіт виникає у дітей, хворих на кашлюк, кір, при алергічних захворюваннях, РС, аденоїдиту.

Клінічні прояви певною мірою залежать від респіраторної вірусної інфекції та проявляються кашлем (спочатку сухим, а потім вологим) без ознак дихальної недостатності. Аускультативно в легенях на тлі жорсткого дихання вислуховуються сухі, а потім вологі незвучні різного калібру хрипи.

Для діагностики бронхіту використовується рентгенологічне дослідження, однак специфічних ознак немає. Легеневий малюнок посилений, корені розширені.

Гострий тонзиліт

До інфекційно-запальних захворювань верхніх дихальних шляхів відносять тонзиліт (ангіну), етіологічним фактором якого є віруси, бактерії та грибки. Серед вірусних збудників найбільш розповсюдженими є цитомегаловірус, вірус Епштейн—Бар, аденовірус, вірус парагрипу. Бактеріальна мікрофлора піднебінних мигдаликів представлена різними видами стрептококів, стафілококів. Серед стрептококів зустрічаються *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. mitis*, але значне місце займає β-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА), що потребує призначення антибактеріальної терапії. Для виявлення БГСА крім бактеріологічного культурального дослідження використовується стрептатест. Чутливість і специфічність методу експрес-діагностики становить понад 90%, а результат можна отримати вже через 7–10 хв. Для

ретроспективної діагностики використовується дослідження рівня антистрептолізину-О у сироватці крові.

До 90% випадків збудниками тонзиліту (тонзилофарингіту) є віруси, клінічними симптомами є підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, біль у горлі, який посилюється при ковтанні, головний біль та інші симптоми, які мають місце при тій чи іншій вірусній інфекції.

Гострий стрептококовий тонзиліт

Гострий стрептококовий тонзиліт (ангіна) — це інфекційне захворювання, яке викликається переважно стрептококами групи А, передається повітряно-краплинним шляхом і характеризується наявністю лихоманки, симптомами інтоксикації та місцевого запального процесу на мигдаликах.

Клінічна картина включає інфекційний синдром (на місці проникнення збудника виникає місцеве катаральне запалення, яке в подальшому може перейти в гнійне, некротичне). Далі запальний процес може розповсюдитись в регіонарні лімфатичні вузли з розвитком періаденіту, флегмони. Проникаючи через євстахієву трубу, БГСА може викликати розвиток отиту, мастоїдиту тощо. Може також призвести до розвитку синуситів, етмоїдитів і виникнення септикопемії. Токсичний синдром характеризується лихоманкою, тахікардією, порушенням самопочуття, іноді блюванням.

За характером місцевого процесу стрептококовий тонзиліт буває катаральним, фолікулярним, лакунарним, плівчасто-некротичним; за важкістю розрізняють легкий, середній та важкий ступінь. До ускладнень відносять приєднання вторинної бактеріальної інфекції, загострення хронічної інфекції. Місцевий запальний процес характеризується гіперемією мигдаликів, плямистою енантемою на м'якому піднебінні та розвитком гострого тонзиліту — катарального, фолікулярного, лакунарного, некротичного, що корелює зі ступенем важкості.

Для діагностики рекомендовано проведення загального аналізу крові (лейкоцитоз, нейтрофілоз, прискорене ШОЕ), загального аналізу сечі, зміни в якому свідчать про токсичне ураження нирок, біохімічного аналізу крові (сечовина, креатинін, аспаратамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, креатинінфосфокіназа, лактатдегідрогеназа, електроліти крові — калій, кальцій, натрій). Обов'язковим є бактеріологічний посів з ротоглотки на виявлення стрептокока та *C. diphtheriae*.

Лікування ГРЗ

Лікування потребує диференційованого підходу з виключенням поліпрагмазії та використанням препаратів, які впливають на всі ланки етіології і патогенезу. Надзвичайно важливим є раннє стартове використання препарату, що залежить як від батьків дитини, так і від медичних працівників. Недоцільне використання антибіотиків, які неефективні у лікування кашлю. Лікарський препарат повинен мати противірусний, антибактеріальний, протизапальний, імунокорегуючий та протинабряковий ефект. За необхідності призначається лікарський засіб із секретомоторною та секретолітичною дією.

Своєчасне раннє використання препарату, який має велику доказову базу та високу ефективність, сприяє ранньому одужанню пацієнтів, профілактиці ускладнень та хронізації патологічного процесу.

Лікування аденоїдиту та гіпертрофії глоткового мигдалика — консервативне або хірургічне (при збільшенні мигдаликів II–III ст.). Однак на сьогодні показання до хірургічного втручання значно звужені у зв'язку зі значною роллю лімфоаденоїдної тканини у формуванні імунного захисту організму. При цьому для хірургічного лікування хворих перш за все потрібно враховувати клінічні показання [3]. Слід пам'ятати, що аденотомія може призвести до розвитку рецидивів, поширеність яких буває значною.

Лікування ГРС має бути комплексним і спрямованим на відновлення носового дихання, встановлення етіологічного фактору, оптимальний вибір препарату, вплив на основні патогенетичні механізми; симптоматична терапія.

У зв'язку з тим, що етіологічним фактором ГРС у дітей переважно є вірусна інфекція, лікарський препарат повинен мати комплексну дію — противірусну, протизапальну, імуномодуючу. Лікування хворих проводиться відповідно до протоколів, затверджених МОЗ України, і локальних протоколів. Прийом стартового препарату для лікування вірусної інфекції повинен розпочатися якомога раніше, у перші 24 години захворювання. При цьому слід прийняти до уваги швидке розповсюдження запального процесу на глотку, трахею бронхи, легені, середнє вухо.

Найбільшу ефективність мають препарати, які стимулюють синтез епітеліальними та імунокомпетентними клітинами ендogenous інтерферону [21].

Більш широкий спектр показань до лікування захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей та велику доказову базу має препарат рослинного походження «Умкалор» (Umcalor[®]), оригінальний екстракт *Pelargonium sidoides*: EPs[®]7630 — є торговою маркою компанії Dr. Willmar Schabe, виробник DNU, Німеччина. Головними фармакологічними діями препарату є протівірусна активність, антимікробна, протизапальна, імуномодуюча, антиоксидантна та муколітичний ефект. У своєму складі Умкалор містить оригінальний екстракт із коренів південноафриканської рослини *Pelargonium sidoides* EPs[®]7630. Основними діючими речовинами пеларгонії є фенольні сполуки: кумарини, флаваноїди, фенол кислоти.

У склад кумаринів входить група біологічно активних речовин (скополетін, умкалін, 5,6,7-триметоксікумарин, 6,8-дигідроксі-5,7-диметоксікумарин), які мають високу протівірусну, антимікробну, імуномодуючу та протизапальну активності.

Група флавоноїдів у *Pelargonium sidoides* представлена в основному істинними флавоноїдами: флаволами (катехін, афцелехін, галокатехін, кверцетин, кемпферол). Флавоноїди мають протизапальний, протівірусний, антиоксидантний ефект. Протизапальна дія обумовлена здатністю гальмувати утворення медіато-

рів запалення, простагландинів, лейкотриєнів і оксиду азоту. Імуномодуюча дія обумовлена активацією ряду клітин — базофілів, нейтрофілів, еозинофілів, Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, гепатоцитів тощо. Антимікробний ефект пов'язаний з наявністю кверцетину, який має також антиоксидантний, мембраностабілізуючий, капіляростабілізуючий, кардіопротекторний, регенеративний та спазмолітичний ефекти. Доведено наявність антимікробної дії кверцетину на *Bacillus cereus*, *Salmonella enteritidis* та метицилінрезистентних штамів *Staphylococcus aureus*. В екстракті *Pelargonium sidoides* також є фенолокислоти, представлені галоною кислотою та її метиловим ефіром, які мають високі антиоксидантні властивості, а також кумарину, активна дія яких спрямована проти 8 мікроорганізмів та вони за імуномодуючим складом мають перевагу перед усіма іншими компонентами. Галоно кислота здатна індукувати синтез оксиду азоту, який необхідний для активації макрофагів, потенціює синтез інтерферону клітинами, внаслідок чого неінфіковані клітини стають захищеними від вірусної інфекції.

Доведена протівірусна дія Умкалору (EPs[®]7630) за рахунок синтезу інтерферону (ІНФ) α/β та γ , цитопротективного ефекту та активації НК-кілерів. Препарат здійснює

Метааналіз використання EPs[®]7630

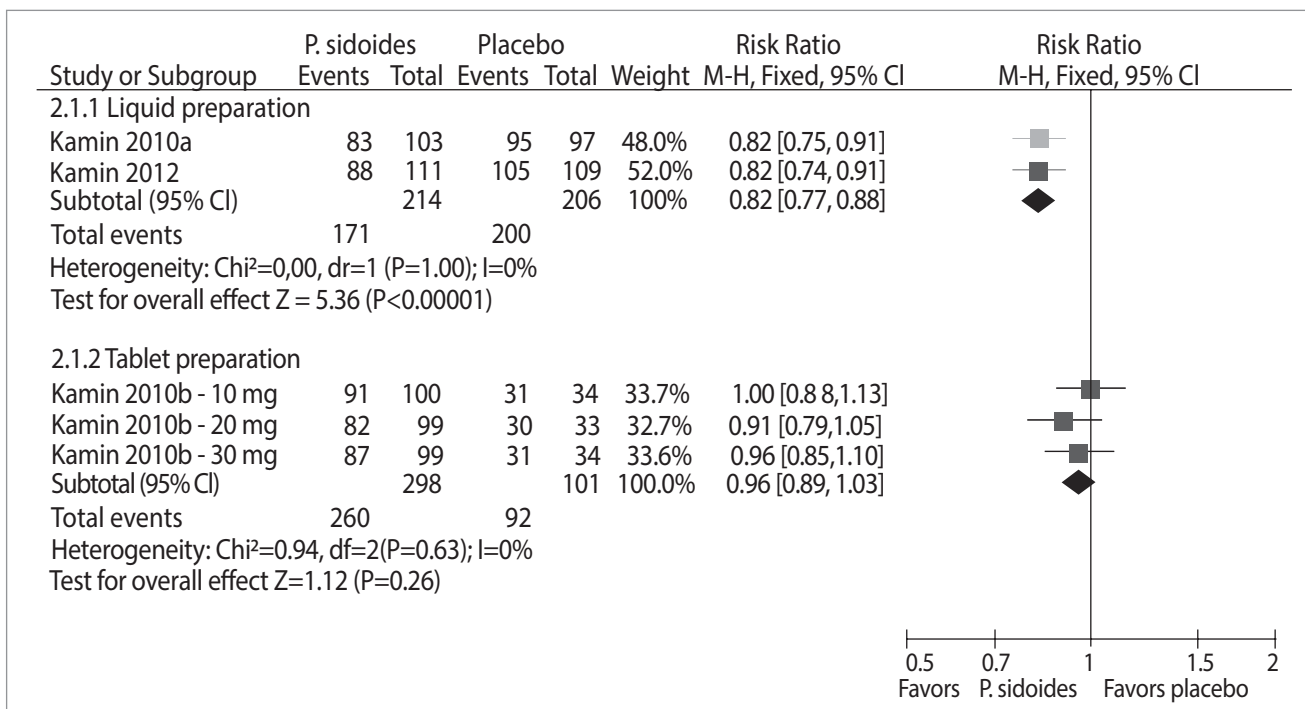


Рис. 1. Порівняння ефективності EPs[®]7630 з плацебо при лікуванні гострого бронхіту у дітей. (Систематичний огляд і метааналіз) [27]

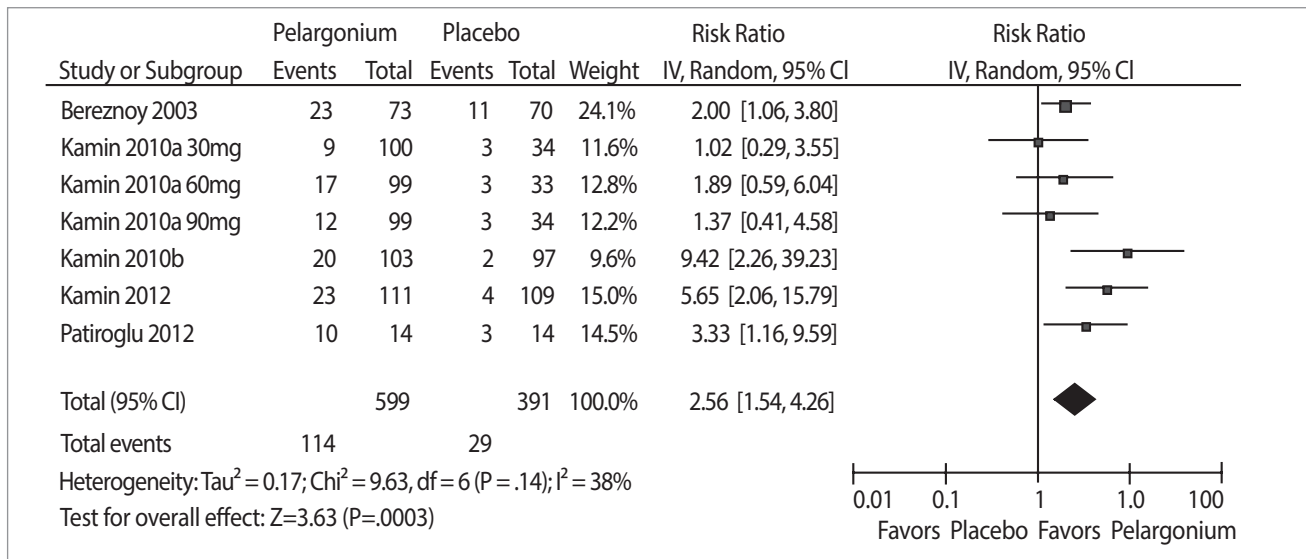


Рис. 2. Ефективність *Pelargonia sidoides* при гострих респіраторних інфекціях (Систематичний огляд і метааналіз) [13]

прямую дію на РНК-віруси, впливає на прикріплення та проникнення вірусів у клітину та опосередковано впливає на процеси реплікації і руйнування клітини.

Встановлена антимікробна (бактеріостатична) дія рослинного препарату Умкалору за рахунок мікробного пептиду — α -дефензину, який діє на грампозитивні (метицилінрезистентні штами *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Salmonella enteritidis*, *Streptococcus pneumonia*) та грамнегативні мікроорганізмів (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenza*).

Доведена також протизапальна дія EPs® 7630 за рахунок зменшення активності плазменних медіаторів запалення, калікреїн-кінінової системи, комплементу (C5a, C3a, комплекс C5a-C9a), зменшення клітинних медіаторів запалення (простагландинів та лейкотриєнів) та рівня цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ТНФ- α).

Препарат має значну антиоксидантну активність подібно токоферолу. Основним важливим ефектом дії препарату є зменшення набряку слизової оболонки та гіперсекреції нормалізація мукоциліарного транспорту за рахунок нормалізації частоти миготливих війок.

Високі імуномодулюючі властивості екстракту *Pelargonia sidoides*, крім стимуляції синтезу інтерферону бета та оксиду азоту макрофагами, обумовлені індукцією секреції TNF- α макрофагами, синтезом ІЛ-6, ІЛ-10 імунними клітинами крові людини [9].

Доведена пряма дія біологічно активних речовин на миготливий епітелій за рахунок

зменшення його запалення, стимуляції частоти ударів війок та синхронізації їх руху.

Метааналіз: задіяно 8 центрів з плацебо-контрольованими клінічними дослідженнями, в яких взяли участь понад 1750 пацієнтів, практично половина з них (46%) — діти віком від 1 року та старше. Препарат отримували в рідкому вигляді.

Результати: діти та дорослі, які хворіли на гострий бронхіт, відмічали значне зменшення симптомів (ступінь важкості бронхіту) після прийому препарату EPs® 7630 (Умкалор).

Проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження з використанням рослинного препарату *Pelargonia sidoides* в краплях при лікуванні пацієнтів 1–18 років. Від початку до 7-го дня середня оцінка специфічних для бронхіту симптомів значно покращилась у пацієнтів, що отримували EPs® 7630, порівняно з плацебо ($3,4 \pm 1,8$ проти $1,2 \pm 1,8$ бала, $p < 0,0001$). На 7-й день результати лікування були значно кращими ($p < 0,0001$), а ефективність лікування була більш виразною (77,6% проти 25,8%, $p < 0,0001$) порівняно з плацебо. Переносимість препарату була хороша [18].

На рис. 2 представлені дані щодо ефективності та безпечності EPs® 7630 у дітей та підлітків з різними проявами респіраторної інфекції (гострий тонзиліт, бронхіт).

Результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, представленого в метааналізі, дозволили зробити висновок щодо високої терапевтичної ефективності використання Умкалору у дітей з гострим тонзилітом,

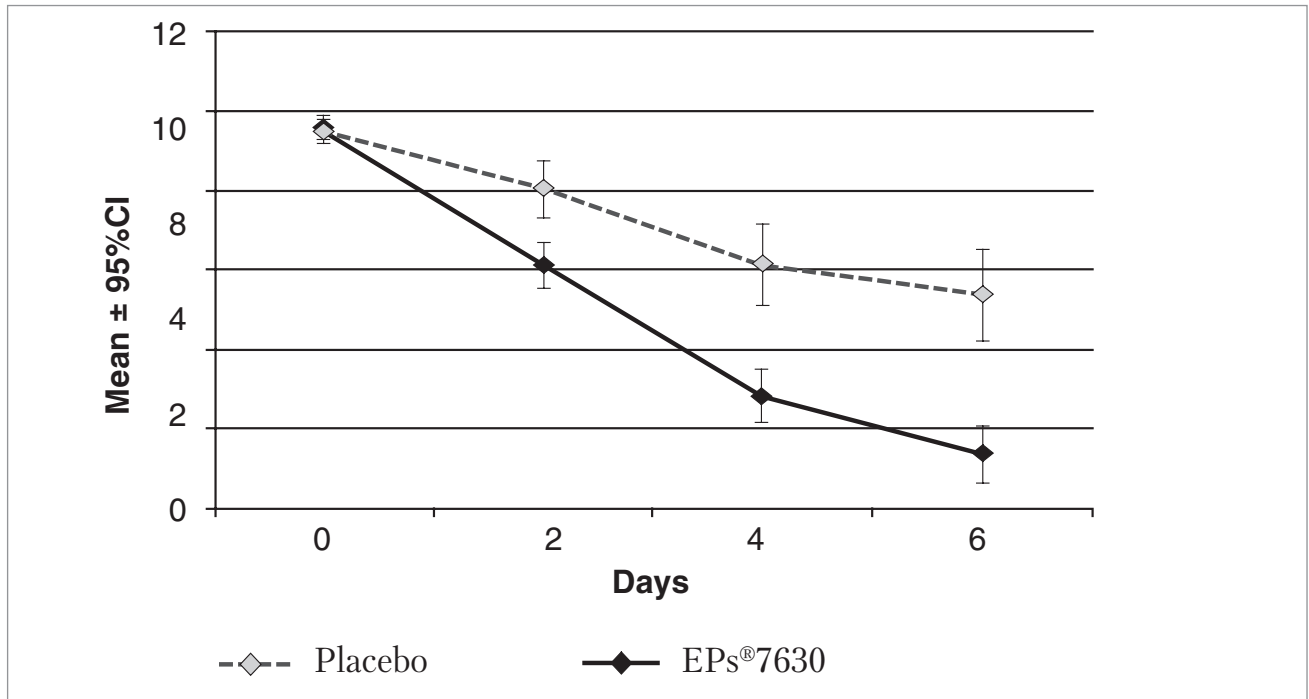


Рис. 4. Результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження щодо застосування EPs®7630: оцінка тяжкості тонзиліту [14]

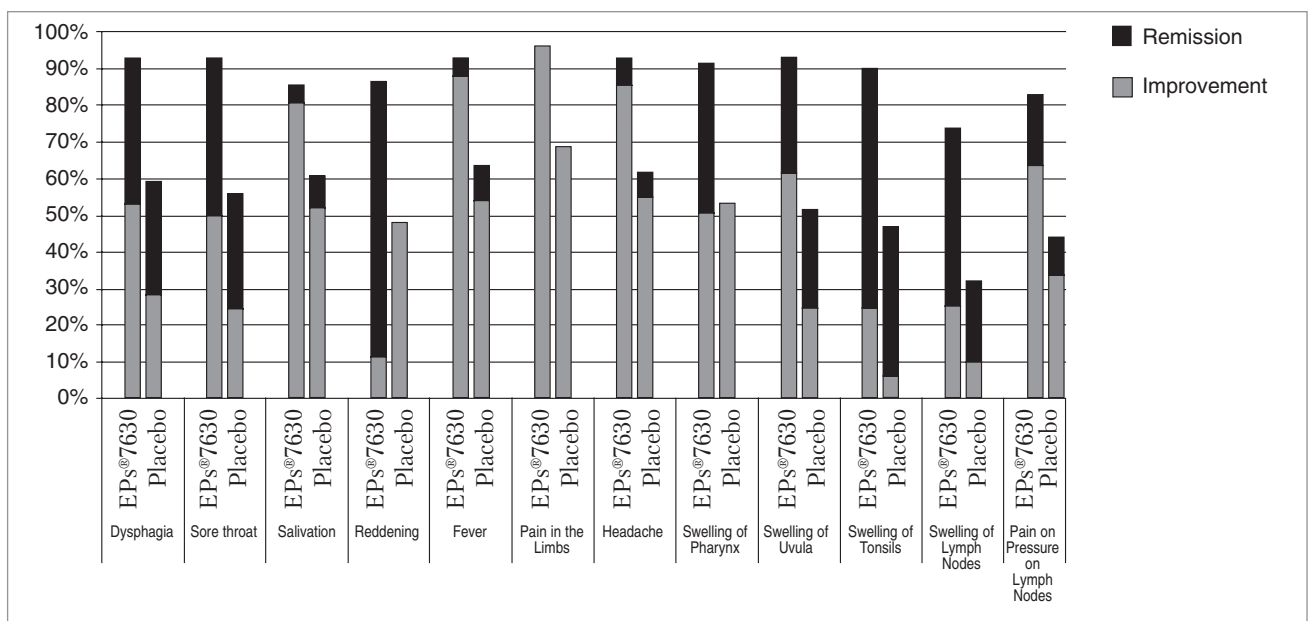


Рис. 5. Результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження щодо застосування EPs®7630: оцінка ефективності лікування [14]

зменшує показники симптомів бронхіту у пацієнтів вже на сьомий день лікування [12].

Проведена оцінка ефективності EPs®7630 для лікування хворих на гострий бронхіт при проспективному відкритому мультицентровому дослідженні у 205 пацієнтів. Встановлено покращення перебігу захворювання за основними симптомами (кашель, відхаркування, свистячі хрипи, задишка) вже через два дні після початку лікування. На 7-й день лікування

60,5% пацієнтів оцінили стан свого здоров'я як покращений при відсутності симптомів захворювання, серйозних побічних явищ не виявлено. Усього 78% хворих були задоволені лікуванням [20].

Опубліковані дані щодо аналізу результатів подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження вченими з України та Німеччини Viatcheslav Bereznoi V, Marianne Heger, Walter Lehmacher, Georg Seifert

(2017) [14]. Рандомізовано 126 дітей, з них 60 пацієнтів отримували EPs®7630, а 64 — плацебо. Результати клінічного аналізу представлені на рис. 4, 5. На рис. 4 видно, що через чотири дні лікування в групі дітей, які отримували EPs®7630, показник оцінки тяжкості тонзиліту зменшився з $9,6 \pm 1,2$ до $2,8 \pm 2,6$, в той час як в групі дітей, що отримували плацебо, зменшився значно менше (з $9,5 \pm 1,3$ до $6,1 \pm 4,1$) ($p < 0,001$).

При оцінці ефективності лікування EPs®7630 встановлено, що такі симптоми, як труднощі при ковтанні, біль у горлі, лихоманка, гіперсалівація, почервоніння слизової ротоглотки, клінічно зменшувались вже до 4-го дня спостереження у 87% пацієнтів. Але 28% дітей вважали, що ефект лікування з'явився раніше — до 2-го дня. У групі дітей, які отримували плацебо, тільки 30% повідомили про позитивний ефект лікування на 4-й день ($p < 0,001$). Нормалізація температури тіла та зменшення всіх симптомів захворювання були значно вищими у дітей, що отримували EPs®7630, ніж у групі плацебо. Що стосується парацетамолу, то в групі дітей, які отримували EPs®7630, використання його було майже в половину менше ніж в групі плацебо, що свідчить про виразний протизапальний ефект рослинного препарату для зменшення симптомів захворювання у дітей до 4-го дня.

Очевидна різниця між результатами дослідження пацієнтів, що отримували Умкалор, і групи плацебо свідчать про здатність EPs®7630 до швидкої ліквідації загострень наявного тонзилофарингіту завдяки противірусним, антибактеріальним, протизапальним та імуномодельючим його ефектам та профілактиці ускладнень.

Опубліковані матеріали деяких досліджень свідчать про ефективність *Pelargonium sidoides* в ліквідації симптомів гострого вірусного РС та «застиуди» (виділення з носа, зникнення головного болю) вже під час раннього початкового лікування хворих, що запобігає ускладненням захворювання та зменшує потребу в антибіотиках.

Метааналіз ефективності EPs®7630 при лікуванні пацієнтів з ГРС повністю підтвердив ефективність пеларгонії порівняно з плацебо вже під час початкового семиденного лікування [16].

Проблемні питання лікування дітей з РС не обмежуються використанням етіотропної та патогенетичної терапії. Враховуючи, що запалення слизової оболонки порожнини носа призводить до порушення реологічних властивостей носового секрету, погіршення дре-

нування пазух та звільнення їх від секрету, порушення вентиляції, хворим доцільно призначати комбіновану терапію. З цією метою при консервативному лікуванні ГРС у дітей застосовують комбінацію фітопрепарату Умкалор та натурального препарату Цинабсин [6]. До препарату Цинабсин входять: *Cinnabaris*, який знімає запалення слизової оболонки та набряк, *Hydrastis* — має секретолітичну дію, відновлює дренажування пазух, *Kalium bichromicum* — зменшує набряк слизової оболонки носа, *Echinacea* — покращує роботу імунної системи.

У клінічному багатоцентровому дослідженні (1397 осіб, з них 63,4% дітей), проведеному у дітей з ГРС і переважним ураженням верхньощелепної пазухи, на тлі використання Умкалору і Цинабсину спостерігалась позитивна динаміка клінічних проявів ГРС у перші 2 дні (у 93%) та значне зменшення клінічних проявів (закладеність носа, гіперемія та набряк слизової оболонки, виділення з носа) на 3–5 добу [6].

Таким чином, позитивний терапевтичний ефект при лікуванні хворих на ГРС Умкалором та Цинабсином дає підставу рекомендувати комбінацію цих препаратів для оптимізації лікування.

Важливе значення також мають результати пілотного дослідження щодо призначення оригінального екстракту *Pelargonium sidoides* (EPs®7630) для профілактики нападів бронхіальної астми (БА) у дітей [25]. Рандомізоване дослідження включало призначення EPs®7630 протягом 5 днів 30 дітям з легким перебігом БА, які переносили респіраторну вірусну інфекцію з виключенням випадків середнього та важкого ступеня астми. Групу порівняння склали діти з БА та респіраторною інфекцією, які отримували стандартну терапію без призначення EPs®7630. Результати дослідження показали, що у хворих на БА на тлі використання рослинного препарату відбувалося значне зменшення назальних симптомів та частоти кашлю ($p < 0,005$, chi-square test) та достовірне зменшення частоти нападів астми ($p < 0,005$, chi-square test).

У міжнародному журналі загальної медицини Domenico Careddu та Andrea Pettenazzo (2018) опублікували ще один огляд клінічної ефективності і безпечності лікування дитячих ГРЗ оригінальним екстрактом пеларгонії EPs®7630 [16]. В огляд увійшли 8 РКД, з них 3 по гострому бронхіту, 3 — у дітей з гострим тонзилофарингітом, 1 — відкрите клінічне дослідження по лікуванню EPs®7630 дітей та підлітків з легким

Рандомізовані контрольовані дослідження, які вивчають ефективність та безпечність екстракту пеларгонії очиткової EPs®7630 серед дітей та підлітків з різними проявами ГРЗ [16]

Дослідники	Досліджуваний діагноз	Первинний критерій ефективності	Учасники	Ведення ^a	Результати за первинним критерієм ефективності (середній вимір загального балу СД або %)б
Камін та співавт., 2010	ГБ	ШТБ	Діти та підлітки від 1 до 18 років	Краплі EPs®7630 у віковому дозуванні (n=103) або плацебо (n=97), 7 д	День 7: 3,4±1,8 (EPs®7630) 1,2±1,8 (плацебо)
Камін та співавт., 2010	ГБ	ШТБ	Діти та підлітки від 1 до 18 років	EPs®7630 Зр.д. по 10 мг/д (n=100) або EPs®7630 Зр.д. по 20 мг/д (n=99) или EPs®7630 ЗЧ30 мг/д (n=99) або плацебо (n=101), 7 д	День 7: 3.6±2.4 (EPs®7630 Зр.д.10 мг/д) 4.4±2.4 (EPs®7630 Зр.д.20 мг/д) 5.0±1.9 (EPs®7630 Зр.д.30 мг/д) 3.3±2.6 (плацебо)
Камін та співавт., 2012	ГБ	ШТБ	Діти та підлітки від 1 до 18 років	Краплі в залежності від віку EPs®7630 (n=111) або плацебо (n=109), 7 д	День 7: 4.4±1.6 (EPs®7630) 2.9±1.4 (плацебо)
Бережний та співавт., 2003	ГТФ	ССТ	Діти від 6 до 10 років	EPs®7630 Зр.д. 20 крапель (n=73) або плацебо (n=70), 6 д	День 4: 7.1±2.1 (EPs®7630) 2.5±3.6 (плацебо)
Бережний та співавт., 2016	ГТФ	ССТ	Діти від 6 до 10 років	EPs®7630 Зр.д. 20 крапель (n=60) або плацебо (n=64), 6 д	Day 4с: 6.7±2.7 (EPs®7630) 3.3±4.2 (плацебо)
Тимен та співавт., 2015	ГТФ	ССТ	Діти від 6 до 10 років	1–2-й день: до 12р.д.х 20 крапель EPs®7630 3–6-й дні: Зр.д. 20 крапель EPs®7630 (n=40) або плацебо (n=38) 6 д	Кількість позитивних відповідей на лікування день 4: 90.0% (EPs®7630) 44.7% (плацебо)
Тахан та Яман, 2013	ГРЗ зі слабо вираженою астмою	Щоденник пацієнта	Діти та підлітки від 1 до 14 років	Краплі EPs®7630 у віковому дозуванні та симптоматичне лікування (n=30) або тільки симптоматичне лікування (n=31), 5 д	Зменшення назальних симптомів день 5: 57% (EPs®7630 та симптоматичне лікування) 26% (тільки симптоматичне лікування) Зменшення кашлю день 5: 44% (EPs®7630 та симптоматичне лікування) 10% (тільки симптоматичне лікування)
Патироглу та співавт., 2012	ГРЗ з ослабленим імунітетом	Запитальник, заповнений батьками	Діти від 1 до 5 років	EPs®7630 Зр.д. по 10 крапель (n=14) або плацебо (n=14), 7 д	Без закладеності носа день 7: 71,4% (EPs®7630) 21,5% (плацебо)

Примітка: ГБ – гострий бронхіт; ШТБ – шкала тяжкості бронхіту; ГТФ – гострий тонзилофарингіт; ССТ – специфічні симптоми, пов'язані з тонзилітом; ГРЗ – гострі респіраторні захворювання; д – день, дні.

перебігом БА і 1 – у дітей з ослабленою імунною системою (табл.).

За даними Camin et al. (2010–2012 рр.) у 3 РКД ввійшло 820 пацієнтів віком від 1 до 18 років з гострим бронхітом, які отримували EPs®7630 у віковій дозі (від 1 до 6 років – по 10 крапель 3 р/д, від 6 до 12 років – по 20 крапель 3 р/д, від 12 до 18 років – по 30 крапель 3 р/д). Результати досліджень показали, що на 7-й день лікування відмічений статистично достовірний позитивний результат за такими показниками, як загальний бал ШТБ, зменшення важкості кашлю, хрипів у легенях, скорочення кількості пацієнтів з ліжковим режимом (p<0,0001 за двобічним критерієм χ-квадрат Мантелла–Хенслея) [17].

Оцінка лікування різними дозами EPs®7630 у 399 пацієнтів з гострим бронхітом за критеріями ШТБ (кашель, відходження мокроти, хрипи в легенях при аускультатії, біль у грудях при каші, утруднене дихання) дала підставу стверджувати, що більш ефективною та безпечною є доза 60 мг рослинного препарату.

У інших 3 РКД у 346 дітей віком від 6 до 10 років з гострим тонзилофарингітом (ГТФ) вивчена ефективність та переносимість EPs®7630 за окремими симптомами тонзиліту: утруднення при ковтанні, почервоніння горла, слиновиділення, підвищення температури тіла. За результатами перших двох РКД, проведеними В.В. Бережним та співавт. у 2003–2016 рр., показано переваги Умкалору вже на 6-й день лікування [14,15].

У 3-му РКД Г. Тімен та співавт. (2013) показали, що у 72 дітей з ГТФ нестрептококової етіології при дослідженні різних доз EPs®7630 питома вага успішного лікування склала 90,0%, а в групі плацебо — 44,7% ($p < 0,001$, точний критерій Фішера) [26].

У 4-му відкритому багатоцентровому клінічному дослідженні Таһан та Яман (2013) вивчили вплив EPs®7630 у 61 пацієнта віком від 1 до 14 років на частоту нападів легкого перебігу БА за наявності у дітей вірусної респіраторної інфекції верхніх дихальних шляхів. Уже на 5-й день лікування встановлено значне зменшення назальних симптомів і частоти кашлю ($p < 0,005$ критерій χ -квадрат) і значне скорочення числа нападів БА порівняно з групою плацебо (парацетамол за необхідності) [25].

У 5-му РКД Ратіроглу та співавт. (2012) із 28 пацієнтів віком від 1 до 5 років, у яких була перехідна гіпогаммаглобулінемія, для лікування різних симптомів інфекції верхніх дихальних шляхів (закладеність носа, кашель у денний та нічний час, температура тіла тощо) 14 дітей отримували EPs®7630 та 14 дітей — плацебо. Статистично значущий результат ефективності Умкалору був отриманий щодо закладеності носа, покращення апетиту [22].

Одним із важливих напрямків у педіатричній практиці є використання Умкалору при лікуванні ГРЗ у дітей з алергічними проявами (атопічний дерматит, респіраторний алергоз) [5]. Умкалор призначався хворим дітям віком від 1 до 6 років протягом п'яти днів з ГРЗ легкого чи середньоважкого перебігу. Практично у всіх дітей (96,7%) були шкірні прояви atopічного дерматиту (АД). У кожного 2-го пацієнта (44,8%) фактором, який провокував загострення дерматиту була ГРЗ. Бронхіальна астма з легким перебігом діагностована у 13,3% дітей. Встановлено, що у значної кількості дітей (76,7%) 5-денний курс монотерапії Умкалором був ефективним і купірував прояви ГРЗ та не викликав загострення алергічних захворювань [5].

В іншому пілотному рандомізованому дослідженні показана ефективність *Pelargonium sidoides* у дітей з легким перебігом БА та респіраторною вірусною інфекцією. Е. Таһан та М. Яман (2013) встановили, що у хворих на БА легкого перебігу віком від 1 до 14 років EPs®7630 протягом 5 днів значно зменшував назальні симптоми та частоту кашлю ($p < 0,005$ χ -квадрат), а також достовірно зменшення нападів БА ($p < 0,05$) порівняно з групою дітей,

які отримували стандартну терапію без використання цього рослинного препарату [25].

Допоміжна медикаментозна терапія

При поєднанні різних проявів ГРЗ, бронхіту, РС можливе використання топічних засобів: назальний сольовий душ, деконгестанти, інтраназальні глюкокортикостероїди.

У численних дослідженнях встановлена ефективність назальної іригаційної терапії сольовими розчинами при РС у дітей, серед яких перевагу мають гіпертонічні розчини морської води, що відображено у рекомендаційних документах EPOS (Європейські стандарти лікування гострих і поліпозних синуситів) та ARIA (Європейські стандарти лікування алергічних ринітів і астми). Використання гіпертонічних розчинів морської води зменшує симптоми РС та ендоскопічні ознаки захворювання.

Для зменшення набряку слизової оболонки носових ходів і ПНП на короткий термін (3–5 днів) можливе використання деконгестантів, але даних доказової медицини при лікуванні ГРС не отримано. З перших днів ГРС призначають також антигістамінні препарати, однак доказових даних практично немає.

Не доведена також ефективність топічних деконгестантів та оральних антигістамінних препаратів у якості доповнення антибактеріальної терапії амоксициліном при ГБРС у дітей.

Як додаткова терапія використовуються топічні глюкокортикостероїди — мометазону фураат, який має найвищий рівень доказовості А [23,24].

Рослинний препарат Умкалор має найвищий рівень доказовості 1а, ступінь рекомендації А, внесений у міжнародні та вітчизняні протоколи та в Кокранівську базу даних систематичних оглядів, базу даних Американської академії сімейних лікарів.

Висновки

Результати багатьох досліджень свідчать про значну ефективність Умкалору при лікуванні гострих респіраторних інфекцій (ГРІ), у тому числі з проявами тонзилофарингіту, РС, бронхіту, у дітей та підлітків.

Умкалор є брендом і не має аналогів. Оригінальний екстракт EPs®7630 входить тільки до складу цього рослинного препарату, не продається іншим виробникам. Беручи до уваги його протівірусну, антибактеріальну, протизапальну дію, необхідність використання інших лікувальних засобів при ГРІ значно знижується.

Умкалор може використовуватися в якості стартової монотерапії ГРЗ. Рослинний препарат Умкалор запобігає розвитку ускладнень, знижує потребу у використанні антибіотиків, що може призвести до формування резистентності, і є альтернативою антибіотикотерапії.

Призначення Умкалору при перших ознаках респіраторної інфекції верхніх дихальних шляхів у дітей сприяє швидкому одужанню,

скорочує тривалість захворювання, запобігає розвитку бактеріальної суперінфекції та поліпрагмазії у лікуванні. Використання EPs®7630 при ГРЗ верхніх дихальних шляхів має високу ефективність, у тому числі у дітей раннього віку, безпечність та зменшує витрати на лікування.

Матеріали оглядів підготовлені за підтримки компанії Alpen Pharma Group.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бережний ВВ, Орлюк ІБ, Борзенко ІО та співавт. (1999). Досвід застосування препарату рослинного походження УМКАЛОР в лікуванні ангіни у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 4: 173—174.
2. Волосовець ОП, Кривопустов СП. (2001). Рослинний антибіотик Умкалор у лікуванні гострого бронхіту у дітей. Сучасні підходи до лікування та санаторно-курортної реабілітації дітей з хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи. Збірник наукових праць. Ялта: Таврія: 20—24.
3. Гавриленко ЮВ. (2015). Особливості вибору локальної терапії гострого і хронічного аденоїдиту у дітей. Современная педиатрия. 6(70): 30—34.
4. Геращенко ТН, Богомільський МР, Радчит ЄЮ. (2001). Мукоактивные препараты в лечении острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух, негнойных заболеваний среднего уха у детей. Юбилейный сборник научных трудов Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР органов. Москва: 144—151.
5. Ёлкина ТН, Грибанова ОА. (2008). Монотерапия острых респираторных инфекций препаратом «Умкалор». РМЖ. 16(29):1968.
6. Косаківський АА, Безшапочний СБ. (2010). Прогнозування «Умкалор» та «Цинабсин» при лікуванні хворих на гострий риносинусит. ЖУНГ. 6: 10—12.
7. Лайко АА, Заболотний ДІ, Косаківський АЛ та ін. (2006). Аденоїдні вегетації та аденоїдити. Київ: Логос: 170.
8. Майданник ВГ, Мітюряєва ІО, Абабков ВВ і співавт. (2012). Клініко-лабораторні показники ефективності та безпечності фітотерапевтичного лікування гострого бронхіту у дітей з позицій доказової медицини. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2: 22—28.
9. Майданник ВГ. (2016). Застосування екстракту Pelargonium Sidoides (EPs® 7630) в педіатричній практиці. Міжнародний журнал педіатрія, акушерство, гінекологія. 10 (2—3): 29—43.
10. Попович ВІ, Кошель ІВ. (2016). ОРВИ и острый риносинусит: взаимосвязанные звенья одного процесса. Medical Nature. 17 (390): 60—61.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гострий риносинусит. Наказ МОЗ України №85 від 11 лютого 2016 року. Київ: 41.
12. Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E. (2008). Pelargonium sidoides for acute bronchitis. A systematic review and meta-analysis. Phytomedicine. 15(5):378—385.
13. Anheyer D, Cramer H, Lauche R et al. (2017). Herbal Medicine in Children With Respiratory Tract 10 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Academic Pediatrics. 1—12.
14. Berezhnoi VV, Heger M, Lehmacher W, Seifert G. (2016). Clinical Efficacy and Safety of Liquid Pelargonium sidoides Preparation (EPs 7630) in Children with Acute Non-Streptococcal Tonsillopharyngitis. Journal of Comprehensive Pediatrics. 7(4):e42158.
15. Berezhnoi VV, Riley DS, Wassmer G, Heger M. (2003). Efficacy of Pelargonium sidoides in Children with acute non-group A beta-hemolytic Streptococcus Tonsillopharyngitis: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Altern Ther Health Med. 9(5):68—79.
16. Careddu D, Pettenazzo A. (2018). Pelargonium sidoides extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. Internation Journal of General Medicine. 11:91—98.
17. Kamin W, Ilyenko LI, Malek FA et al. (2012). Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: a randomized, controlled trial in children and adolescents. Pediatr. Int. 54(2):219—226.
18. Kamin W, Maidannik V, Malek et al. (2010). Efficacy and tolerability of EPs7630 in children and adolescents with acute bronchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides roots. Int J Clin Pharmacol Ther. 48:184—191.
19. Kamin W, Maidannik V, Malek et al. (2010). Efficacy and tolerability of EPs7630 in patients (aged 6 — 18 years old) with acute bronchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study. Acta Paediatr. 99(4):537—543.
20. Matthys H, Heger M. (2007). EPs 7630-solution-an effective therapeutic option in acute and exacerbating bronchitis. Phytomedicine. 6:65—8.
21. Neubauer N et al. (1994). Placebo-controlled randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy drops in acute Sinusitis. Phytomedicine. 1:177—181.
22. Patiroglu T, Tunc A, Eke Gungor H et al. (2012). The efficacy of Pelargonium Sidoides in the treatment of upper respiratory tract infections in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. Phytomedicine. 19(11):958—961.
23. Richard R Jrlandi et al. (2016). International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Internation forum of Allergy and Rhinology. 6.
24. Smith CL, Kreutner W. (1998). In vitro glucocorticoid receptor binding arid transcriptional activation by topically active glucocorticoides. Arzneimittelforschung. 48: 956—960.
25. Tahan F, Yaman M. (2013). Can the Pelargonium sidoides root extract EPs® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children? Phytomedicine. 20(2):148—150.
26. Timen G, Zabolotnyi D, Heger M et al. (2015). EPs 7630 in effective in children with acute, non-β haemolytic streptococcal tonsillopharyngitis — results of a double-blind, placebo-controlled trial. Altern Ther Health Med. 21:36—50.
27. Timmer A, Gunther J, Motschall E et al. (2013). Pelargonium Sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Rev;10:CD006323.

Сведения об авторах:

Бережний Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Боготырская, 30; тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 11.10.2018 г.; принята в печать 14.01.2019 г.

Умкалор (EPs® 7630) – оптимальне лікування ГРЗ і бронхітів



- ✓ Має доведену протівірусну, антибактеріальну, протизапальну та імуномодулюючу дію^{1,2,5}
- ✓ Має найвищий рівень доказовості – I; ступінь рекомендації – A^{1,4}
- ✓ Рекомендований міжнародними протоколами по веденню пацієнтів з ГРЗ, гострими риносинуситами та бронхітами^{3,4,6}

Спосіб застосування та дози

	Дорослі і діти старші 12 років	Діти від 6 до 12 років	Діти від 1 до 6 років ⁷
СИРОП	7,5 мл 3 рази на добу	5 мл 3 рази на добу	2,5 мл 3 рази на добу
РОЗЧИН	30 крап. 3 рази на добу	20 крап. 3 рази на добу	10 крап. 3 рази на добу
ТАБЛЕТКИ	1 табл. 3 рази на добу	1 табл. 2 рази на добу	

1. Marquis M et al. Evaluación de la efectividad del Renikan (extracto del Pelargonium Sidoides estandarizado (EPs® 7630) en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores de etiología viral. Arch Venez Farm Ter 2011;30(4):79–85.
2. Клинико-фармацевтические аспекты применения фитопрепарата Умкалор / В. Черных, В. Георгиянц, И. Зупанец // Ліки України. - 2002. - № 11. - С. 36-39
3. Llor C.: Eur Respir Monogr 2013; 60: 1-17 Acutebronchitis:aetiology and treatment
4. Камин В. и соавт. «Эффективность и переносимость EPs 7630 при остром бронхите – многоцентровое исследование, выполненное методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности с контролем по плацебо растительного препарата из корня Pelargonium sidoides». Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.2010; 48(3): 184-91.
5. Thinesse-Mallwitz, M., Maydannik, V., Keller, T., Klement, P. A Homeopathic Combination Preparation in the Treatment of Feverish Upper Respiratory Tract Infections: An International Randomized Controlled Trial.
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012 Mar(23): 1-298.
7. Умкалор сироп. Дітям від 1 до 5 років. Згідно інструкції МОЗ України.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності.
Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному місці для дітей. Має протипоказання та побічні реакції.
Умкалор РП UA/6691/01/01 від 16.08.2017, Умкалор таб. РП № 6691/03/01 від 06.03.2015, Умкалор сироп РП № 6691/02/01 від 06.03.2015.

Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.



Виробник:
DNU (Німеччина), www.dnu.de

Постачальник:
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)



УДК 616.12-008.331.1-053.2-084

Л.В. Квашніна, Т.Б. Ігнатова, І.С. Майдан

Своевременная коррекция нарушений вегетативного гомеостаза — профилактика развития артериальной гипертензии у детей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):102-110; doi 10.15574/SP.2019.97.102

Мета: вивчення показників артеріального тиску (АТ) у дітей молодшого шкільного віку з проявами вегетативної дисфункції та порушенням ліпідного обміну й ендотеліальної функції.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилось 128 дітей віком від 6 до 10 років із синдромом вегетативної дисфункції (СВД), яким було проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження. На основі проведеної оцінки добового АТ була відібрана група дітей (19,5% від усіх обстежених), у яких показники середнього систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ) знаходились на верхній межі норми (90–95 перцентиль, так званий «нормальний високий тиск»). Їм було проведено більш поглиблене дослідження: оцінка функції ендотелію, ліпідного спектра крові та стану окислювального гомеостазу. Для корекції виявлених порушень призначали комплекс препаратів: «Кратал для дітей», «Квертин» і «Смарт омега для дітей» у вікових дозах. Курс лікування становив два місяці. Оцінка ефективності проводилась до і наприкінці лікування.

Результати та висновки. У дітей з «нормально високим» АТ виявлені порушення вегетативного гомеостазу у вигляді вихідної ваготонії (80,6% дітей) та вегетативної реактивності у вигляді гіперсимпатикотонії (46,5%) і симпатикотонії (38,9%). При добовому моніторингу АТ виявлено його підвищення до «нормально високих» цифр, спостерігалася підвищена варіабельність АТ. У дітей виявлено різні типи ендотеліальної дисфункції з переважанням парадоксального типу (42,6% дітей), при якому визначалось підвищення рівня ендотеліну-1 в крові, що має ангіоспазматичну дію. Виявлено порушення у системі перекисного окислення ліпідів у бік її активації, порушення ліпідного обміну у вигляді різних дисліпідемій у 87,5% дітей. Використання комплексу препаратів дозволило значно знизити клінічні прояви, нормалізувати АТ (88,5% дітей), вегетативний гомеостаз (77,0%), ендотеліальну функцію (74,1%), ліпідний обмін (85,4%). Усі препарати добре переносяться, не мають токсичного впливу і не викликають алергічної реакції, є досить ефективними і безпечними в лікуванні дітей з проявами СВД і показниками «нормально високого» артеріального тиску.

Ключові слова: діти, «нормально високий» артеріальний тиск, ендотеліальна функція, ліпідний обмін.

Timely correction of vegetative homeostasis disorders is the prevention of hypertension development among the children

L.V. Kvashnina, T.B. Ignatova, I.S. Maydan

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

The article deals with the peculiarities of vegetative homeostasis, endothelial function, lipid metabolism among children with the risk of developing primary arterial hypertension. 19,5 % children with «normally high» blood pressure have been examined according to daily monitoring data. In this group of children contraventions of the vegetative homeostasis in the form of initial vagotonia were noted among 80.6% of children, and approximately the same number of children had disorders of autonomic reactivity in the form of hypersympathicotonia among 46.5% of children and asympathicotonia among 38.9% of children. Among the examined children with daily monitoring of arterial pressure, the increase to «normally high» numbers was noted, the increased blood pressure variability is characteristic. The systolic blood pressure load among 25.0% of children and diastolic blood pressure among 10.0% of children characterize the risk of target organ defeats. For the examined children various types of endothelial dysfunction were identified, while the paradoxical type prevailed (42.6% of children), during which the increase of endothelin-1 level in the blood was noted, which has an angiospasmic effect. Also, among the examined children, there was a disturbance in the system of lipid peroxidation towards its activation; contraventions of lipid metabolism in the form of various dyslipidemias were found among 87.5% of children. A scheme for the correction of the identified contraventions with the usage of «Kratall for children», «Smart omega for children» and «Quertin», which are recommended for 8 weeks, is proposed. The usage of these drugs has significantly reduced clinical expressions, normalized blood pressure (88,5% of children), autonomic homeostasis among 77.0% of children, endothelial function among 74.1% of children and lipid metabolism among 85.4% of children. All used drugs are well perceived, have no toxic effect and do not cause an allergic reaction, are quite effective and safe in treating children with expressions of autonomic dysfunction syndrome and indicators of «normally high» blood pressure.

Key words. Children, «normally high» blood pressure, endothelial function, lipid metabolism.

Своевременная коррекция нарушений вегетативного гомеостаза — профилактика развития артериальной гипертензии у детей

Л.В. Квашніна, Т.Б. Ігнатова, І.С. Майдан

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМНУ», г. Київ

Цель: изучение показателей артериального давления (АД) у детей младшего школьного возраста с проявлениями вегетативной дисфункции и нарушением липидного обмена и эндотелиальной функции.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 128 детей в возрасте от 6 до 10 лет с синдромом вегетативной дисфункции (СВД), которым было проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. На основании проведенной оценки суточного АД была отобрана группа детей (19,5% от всех обследованных), у которых показатели среднего систолического и диастолического АД (САД и ДАД) находились на верхней границе нормы (90–95 перцентиль, так называемое «нормальное высокое давление»). Им было проведено углубленное исследование: оценка функции эндотелия, липидного спектра крови и состояния окислительного гомеостаза. Для коррекции выявленных нарушений назначали комплекс препаратов: «Кратал для детей», «Квертин» и «Смарт омега для детей» в возрастных дозах. Курс лечения составил два месяца. Оценка эффективности проводилась до и в конце лечения.

Результаты и выводы. У детей с «нормально высоким» АД выявлены нарушения вегетативного гомеостаза в виде исходной ваготонии (80,6% детей) и вегетативной реактивности в виде гиперсимпатикотонии (46,5%) и симпатикотонии (38,9%). При суточном мониторинге АД обнаружено его повышение до «нормально высоких» цифр, наблюдалась повышенная вариабельность АД. У детей выявлены разные типы эндотелиальной дисфункции с преобладанием парадоксального типа (42,6% детей), при котором определялось повышение уровня эндотелина-1 в крови, оказывающего ангиоспазматическое действие. Отмечалось нарушение в системе перекисного окисления липидов в сторону ее активации, выявлены нарушения липидного обмена в виде различных дислипидемий у 87,5% детей. Использование комплекса препаратов позволило значительно снизить клинические проявления, нормализовать АД (88,5% детей), вегетативный гомеостаз (77,0%), эндотелиальную функцию (74,1%), липидный обмен (85,4%). Все препараты хорошо переносятся, не имеют токсического влияния и не вызывают аллергической реакции, являются достаточно эффективными и безопасными в лечении детей с проявлениями синдрома вегетативной дисфункции и показателями «нормально высокого» артериального давления.

Ключевые слова: дети, «нормально высокое» артериальное давление, эндотелиальная функция, липидный обмен.

Вступ

Дисбаланс відділів вегетативної нервової системи (ВНС), а також інші її зміни, як функціонального, так і морфологічного характеру, можуть бути фактором ризику ціло-го ряду захворювань, насамперед артеріальної гіпертензії. За даними різних авторів [13,14,21,23], діагноз первинної артеріальної гіпертензії мають 1–18% дитячого населення. Вважалося, що дана патологія частіше зустрічається у підлітковому віці, але на сьогоднішній день прояви вегетативної дисфункції (зустрічаються у 12–82% дітей) з підвищенням артеріального тиску (АТ) спостерігаються і у дітей молодшого шкільного віку [2,3,12,16]. Своєчасна діагностика та корекція факторів ризику розвитку артеріальної гіпертензії у дітей (порушення ВНС, ліпідного обміну, ендотеліальної функції та ін.) є запорукою збереження здоров'я та профілактики важких захворювань у подальшому [22,24].

Метою дослідження було вивчення показників АТ у дітей молодшого шкільного віку з проявами вегетативної дисфункції (за даними добового моніторингу) та порушенням ліпідного обміну й ендотеліальної функції.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 128 дітей віком від 6 до 10 років із синдромом вегетативної дисфункції (СВД), яким було проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження. Діагноз СВД визначали відповідно до класифікації В.Г. Майданника та співавт. (1999, 2000 рр.). Оцінку вегетативного гомеостазу проводили за допомогою системи експрес-аналізу ритму серця «Кардіо-Спектр» (АОЗТ «Солвейг»). Усім дітям проводилось вивчення добових показників АТ за допомогою апарату ВАТ 41 з програмним забезпеченням «Ариадна» з обчисленням основних параметрів: середніх значень АТ за день, ніч, добу, включаючи середні показники систолічного, діастолічного

і середнього АТ (САТ, ДАТ і сер.АТ відповідно) за той самий період часу. Також проводився розрахунок індексу часу (ІЧ) і коефіцієнта варіабельності АТ та оцінка добового індексу (ДІ) для визначення добового профілю АТ.

На основі проведеної оцінки добового АТ була відібрана група дітей (19,5% від усіх обстежених), у яких цифри середнього САТ і ДАТ знаходились на верхній межі норми (90–95 перцентиль, так званий «нормальний високий тиск») та у подальшому їм було проведено більш поглиблене дослідження: оцінка функції ендотелію, ліпідного спектра крові та стану окислювального гомеостазу.

Оцінка функції ендотелію проводилась за допомогою проби «реактивної гіперемії» з оцінкою ендотеліозалежної вазодилатації до та після проведення оклюзивної проби на ультразвуковому апараті Siemens Acuson X300 з вимірюванням внутрішньопросвітнього діаметра плечової артерії. Відповідно до загальноприйнятих стандартів нормальна реакція артерії відповідає збільшенню діаметра від 10 до 20%. На сьогодні вимірювання потокозалежної дилатації плечової артерії є «золотим стандартом» вивчення ендотеліальної функції судин. Додатково оцінювали швидкісні показники кровотоку у плечовій артерії. Стан вазоконстрикторних факторів вивчали методом імуноферментного аналізу з визначенням концентрації ендотеліну 1 у сироватці крові. Вазодилатаційну функцію судин вивчали імуноферментним методом з визначенням загальної кількості оксиду азоту. Вивчення даних факторів проводили з використанням аналізатор-фотометра імуноферментного іEMS LabSystems.

Дослідження показників ліпідного обміну проводилось на біохімічному аналізаторі StarDustFC та включало визначення у сироватці крові: концентрації загального холестерину; тригліцеридів (ТГ); ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ); ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ); ліпопротеїнів висо-

кої щільності (ЛПВЩ); коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова.

Оцінка стану окислювального гомеостазу проводилась на спектрофотометрі ЮНИКО 1201 за активністю неферментативного вільнорадикального окислення за допомогою визначення концентрації у сироватці крові малонового діальдегіду (МДА); стану антиоксидантного захисту (АОЗ) — за активністю ферментного спектра супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) та загальної пероксидазної активності (ЗПА); клітинний метаболізм — за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), гліцерофосфатдегідрогенази (ГФДГ) [20].

Індекс використання кисню на вільнорадикальне окислення (О₂ВРО) визначали за формулою:

$$O_2BPO = (COД \times K \times \frac{\Gamma}{5,93}) + (MДА \times \Gamma \times 2), \text{ ммоль/л } O_2 \text{ крові,}$$

де СОД — активність ферментного спектра супероксиддисмутази;

К — оптична «щільність» контрольного розчину для визначення активності СОД;

Г — показник гематокриту;

5,93 — питома активність СОД в О₂, ммоль/од. активності;

2 — молярний еквівалент МДА за киснем.

Також визначався функціональний показник вільнорадикального окислення (ФП ВРО) за методикою Ю.В. Абакумової, Н.А. Ардаматського за формулою [1,4]:

$$ФП \text{ ВРО} = СОД/МДА, \text{ у.о.,}$$

де СОД — активність ферментного спектра супероксиддисмутази;

МДА — концентрація малонового діальдегіду у крові.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Для корекції виявлених порушень діти з СВД та «нормально високим АТ» отримували комплекс препаратів: а) «Кратал для дітей», розроблений ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» по 1 таблетці тричі на добу за 20 хвилин до прийому їжі; б) «Квертин» по 40 мг двічі на день за 30 хвилин до прийому їжі; в) «Смарт омега для дітей» у вікових дозах: дітям від 6 до 7 років — по 1 таблетці, від 7 до 9 років — по 2 таблетки 1 раз на добу після прийому їжі. Курс

лікування становив два місяці. Оцінка ефективності проводилась до та наприкінці лікування.

Вибір комплексу препаратів пов'язаний з їх фармакологічними властивостями. Одна таблетка «Краталу для дітей» містить 21,5 мг густого екстракту плодів глоду, 43,5 мг густого екстракту кропиви собачої та 433,5 мг таурину. У ході експериментальних і клінічних досліджень встановлено помірну кардіотонічну дію, антиангінальний, антиагрегантний, седативний ефект препарату. Саме цей комплекс біологічно активних речовин у складі препарату призводить до синергізму терапевтичної дії окремих його компонентів, що обумовлює широкі можливості для використання препарату «Кратал для дітей» і дозволяє віднести його до групи цитопротекторів, які активно впливають на порушені процеси обміну речовин в організмі [8,19].

Іншим патогенетичним напрямком лікування СВД та його ускладнень є корекція наслідків шкідливої дії оксидативного стресу. Механізми кардіопротекторної дії різноманітні: стимуляція енергоутворення, антиоксидантна, протирадикальна активність, тощо. Значну антиоксидантну активність мають вітаміни групи біофлавоноїдів, які широко розповсюджені у рослинному світі. Флавоноїди нетоксичні, є синергістами аскорбінової кислоти, що сприяє їх біологічній активності. Найбільш активний антиоксидант серед них — пентаоксифлавонол кверцетин, який широко застосовується у медичній практиці. Кверцетин — аглікон рутину, який отримують із софори японської. Крім Р-вітамінних властивостей, кверцетин захищає мембрани, капіляри та тканини від деструкції. Антиоксидантна дія кверцетину полягає у здатності нейтралізувати радикали ОН[·] та О₂^{·-}, які утворюються внаслідок перекісного окислення біошару ліпідів клітинних мембран. Крім того, кверцетин здатний активувати ензими системи власного антиоксидантного захисту організму [7,15,25].

Блокуючи активовану ліпополісахаридами продукцію ендотелієм адгезивних молекул, кверцетин попереджує ретракцію ендотелію та набряк інтими, що не дозволяє розширюватись міжендотеліальним щілинам. Тобто відбувається інгібування локальних судинних механізмів атерогенезу, що дозволяє використовувати препарат як профілактичний засіб. Вазодилатаційні властивості кверцетину обумовлені не лише прямою дією на утворення NO ендоте-

ліоцитами, але й інактивацією аденозиндезамінази, що попереджує вазоконстрикцію. Велике значення також має антиоксидантна активність кверцетину відносно синглетного кисню та захисту від окислення аскорбінової кислоти [7,15,25].

У склад препарату «Смарт омега для дітей» входять риб'ячий жир — 285 мг, який містить омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) — ейкозапентаєнову (18%, 51,3 мг) і докозагексаєнову (12,0%, 34,2 мг), вітамін А — 500 МЕ, вітамін С — 3,8 мг, вітамін D3 — 120 МЕ. Основні функції омега-3 ПНЖК при дисліпідемії: зниження синтезу тригліцеридів та їх транспортного білка аполіпопротеїну В за рахунок посилення екскреції загального холестерину і ЛПДНЩ у печінці; синтез фосфоліпідів мембран клітин, які мають мембраностабілізуючу дію; дія на ендотелій судин, яка проявляється у зниженні жорсткості судинної стінки; антиаритмогенна дія, обумовлена впливом на мембранні насоси, коли внаслідок нормалізації транспорту іонів Ca^{2+} і Mg^{2+} відбувається стабілізація електричного потенціалу мембрани кардіоцитів, що призводить до зменшення чутливості клітин до аритмогенних факторів [6,9].

Результати дослідження та їх обговорення

За даними добового моніторингу при оцінці середніх показників АТ серед обстежених дітей у 4,4% вже виявлені високі цифри САТ і ДАТ. У 13,0% дітей виявлено ізольоване підвищення САТ при нормальних середніх значеннях ДАТ, тобто вище 95 перцентиля. Дітям з даними показниками АТ необхідно проводити більш поглиблене дослідження для з'ясування причин даного стану.

Метою даного дослідження було обстеження 19,5% дітей, у яких цифри САТ і ДАТ знаходились на верхній межі норми, тобто у межах 90–95 перцентиля (так званий «нормальний високий тиск»).

Усі діти мали симптоми, притаманні клініці СВД. Після проведеного комплексного лікування було встановлено стійку позитивну динаміку (табл. 1): зменшились прояви нейроваскулярного синдрому (головний біль, запаморочення), значно знизилась прояви кардіального синдрому (відчуття серцебиття, кардіалгії), регресували прояви дезадаптації (нормалізувався сон, зникли метеочутливість, дратівливість, емоційна лабільність, втомлюваність) та абдомінального синдрому (болі у животі, метеоризм).

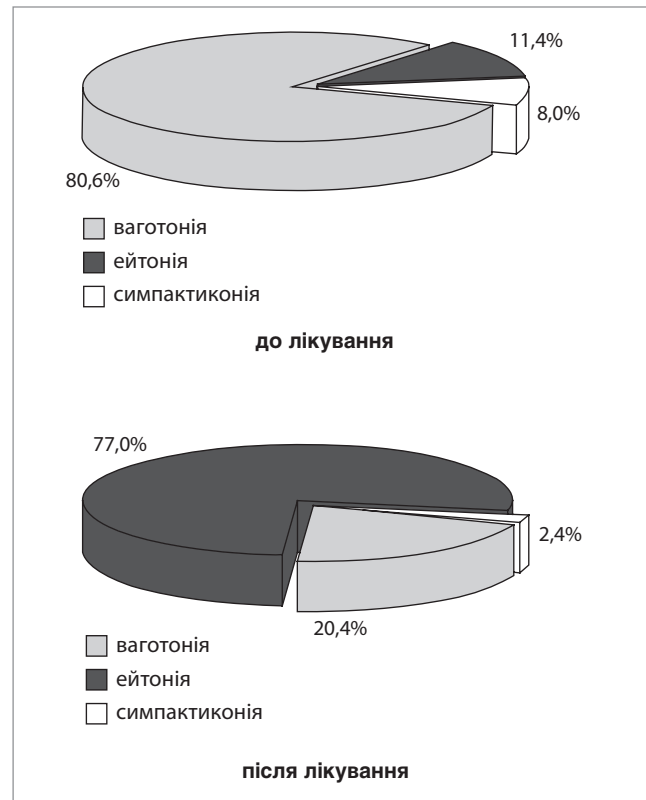


Рис. 1. Показники вихідного вегетативного тону до і після лікування, %

При аналізі показників вегетативного гомеостазу встановлено, що у 80,6% дітей переважала вихідна ваготонія, у 11,4% дітей — ейтонія та у 8,0% дітей — симпатикотонія (рис. 1). При цьому показники вегетативної реактивності були іншими: у 46,5% дітей виявлена гіперсимпатикотонічна та у 38,9% дітей асимпатикотонічна вегетативна реактивність (рис. 2). Така різноспрямованість вегетативного гомеостазу звичайно потребує використання комплексних препаратів для більш ефективного лікування. Саме з цією метою застосовувався препарат

Таблиця 1
Динаміка клінічних симптомів у дітей із синдромом вегетативної дисфункції у процесі лікування, %

Скарги	До лікування	Після лікування
Головний біль	85,7	18,3
Запаморочення	36,7	12,2
Порушення сну	57,1	24,5
Відчуття серцебиття	51,0	14,3
Зниження працездатності, підвищена втомлюваність	59,2	38,7
Дратівливість, емоційна лабільність	75,5	36,7
Метеочутливість	46,9	6,1
Непереносимість задушливих приміщень	65,3	22,4

«Кратал для дітей». При оцінці вегетативного гомеостазу після прийому препарату у 77,0% нормалізувався вихідний вегетативний тонус та у 65,6% дітей визначалась нормальна вегетативна реактивність, тобто у процесі лікування у дітей з СВД спостерігалась стійка нормалізація вегетативного гомеостазу (рис. 1, 2).

При проведенні аналізу спектральних показників серцевого ритму виявлені деякі особливості. Як видно з табл. 2, у дітей з вихідною ваготонією та проявами СВД відмічається підвищення показників ΔX , зниження АМо та індексу напруги (ІН), значне підвищення всіх складових спектра (сумарна потужність спектра (ТР), високочастотні складові спектра (HF), низькочастотні складові спектра (LF), значно нижчі складові спектра (VLF)). Інтегральний показник LF/HF знижений, тобто відмічається превалювання низькочастотних хвиль над високочастотними, що свідчить про дисбаланс ВНС з активізацією парасимпатичної ланки.

Деякі особливості виявлені у дітей з вихідною симпатикотонією — незначне превалювання потужності дуже низьких хвиль над потужністю високочастотних і низькочастотних хвиль (табл. 3). Відмічається значне підвищення ІН, а загальна потужність та потужність високочастотних хвиль дещо знижені.

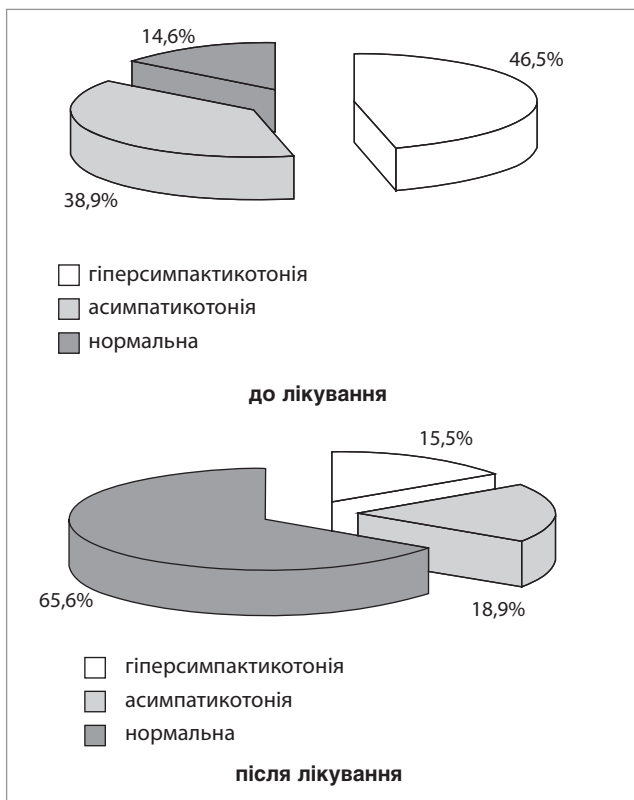


Рис. 2. Показники вегетативної реактивності до і після лікування, %

Таблиця 2

Динаміка показників варіабельності ритму серця у дітей з вихідною ваготонією у процесі лікування

Показник	Значення показника	
	До лікування	Після лікування
ΔX	(691,20±53,11)*	371,00±40,00
ІН, у.о.	(23,13±2,24)*	45,00±4,00
Мо, мс	679,67±32,41	681,00±40,00
АМо, %	(17,00±0,97)*	22,00±1,00
ТР, мс ²	(24642,33±4028,05)*	6470,00±1553,00
HF, мс ²	(14048,07±2480,42)*	3042,50±691,50
LF, мс ²	(6840,27±1267,16)*	2265,50±109,50
VLF, мс ²	(3654,03±525,82)*	1161,50±247,50
LF/HF	(0,51±0,04)*	1,05±0,55
BP	(0,86±0,39)*	1,74±0,52

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з показниками до і після лікування (p<0,05).

У дітей з вихідною ейтонією відмічається зниження ІН та підвищення АМо, достовірне зниження VLF та тенденція до підвищення потужності високочастотних хвиль (табл. 4). Після лікування у групі дітей з вихідною ваготонією достовірно підвищились показники АМо та ІН, а також показник вегетативної реактивності (табл. 2).

У дітей із симпатикотонією нормалізувалися не тільки АМо, ІН, ΔX , але і спектральні показники (VLF, LF/HF) (табл. 3). У групі з ейтонією виявлено нормалізацію потужності всіх хвиль варіабельності ритму серця та співвідношення LF/HF, що свідчить про рівновагу парасимпатичної та симпатичної ВНС та нормалізацію процесів регуляції (табл. 4).

За даними добового моніторингування АТ, дітям з СВД було притаманне підвищення варіабельності АТ в активний період доби, коли вони знаходяться у школі та відвідують позашкільні заняття, тобто знаходяться під впливом стресової ситуації. У нічний час варіа-

Таблиця 3

Динаміка показників варіабельності ритму серця у дітей з вихідною симпатикотонією у процесі лікування

Показник	Значення показника	
	До лікування	Після лікування
ΔX	155,50±15,50	172,60±19,27
ІН, у.о.	(410,50±113,50)*	268,80±66,29
Мо, мс	501,00±100,00	537,00±27,13
АМо, %	55,00±15,00	45,00±6,04
ТР, мс ²	(808,00±241,00)*	1077,60±130,26
HF, мс ²	(241,00±90,00)*	385,80±82,78
LF, мс ²	219,00±91,00	339,40±90,45
VLF, мс ²	347,50±19,50	351,80±80,88
LF/HF	(1,12±0,02)*	0,81±0,11
BP	1,06±0,35	0,97±0,23

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з показниками до та після лікування (p<0,05).

Таблиця 4

Динаміка показників варіабельності ритму серця у дітей з вихідною ейтонією у процесі лікування

Показник	Значення показника	
	До лікування	Після лікування
ΔХ	463,80±84,78	333,67±64,16
ІН, у.о.	(57,60±4,02)*	73,33±7,13
Мо, мс	502,40±121,59	601,00±69,28
АМо, %	(59,00±3,50)*	26,67±2,91
ТР, мс ²	5732,20±1074,72	6355,67±830,11
НФ, мс ²	3351,20±956,06	2945,67±789,14
LF, мс ²	1705,00±337,98	2351,00±509,26
VLF, мс ²	(676,20±156,98)*	1059,33±132,29
LF/НФ	0,67±0,03	0,75±0,04
BP	2,06±0,25	1,44±0,23

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з показниками до та після лікування (p<0,05).

бельність показників систолічного, діастолічного та середнього АТ нормалізувались. При цьому у більшості дітей (75,0%) була підвищена варіабельність ДАТ, у 60,0% дітей – підвищена варіабельність сер.АТ та у 50,0% дітей – САТ. Також у денний час характерним є підвищення навантаження (ІЧ) САТ у 25,0% дітей та ДАТ у 10,0% дітей, що свідчить про ризик ураження органів-мішеней. Складові препарату «Кратал для дітей» під час лікування чинять нормалізуючу дію на АТ, що призводить до збільшення до 60 дня лікування кількості дітей з нормальним циркадним типом АТ (88,5%). Відмічалось стійке зниження варіабельності ДАТ і САТ у 74,3% дітей.

У попередніх дослідженнях [10] за даними ультразвукового триплексного дослідження було виділено чотири типи післяоклюзивної реакції плечової артерії у дітей. Відповідно до загальноприйнятих стандартів, нормальна реакція артерії відповідає збільшенню діаметра від 10 до 20% (нормоергічний тип). Збільшення діаметра на 20–40% відповідає гіперергічному типу; відсутність реакції або збільшення діаметра до 10% притаманне гіпоергічному типу; зменшення діаметра відповідає парадоксальному типу.

Таблиця 5

Типи післяоклюзивної реакції плечової артерії у дітей із синдромом вегетативної дисфункції

Тип реакції	Кількість дітей, %
Нормоергічний	0
Гіперергічний	25,1
Гіпоергічний	32,2
Парадоксальна	42,7

У обстежених дітей з СВД нормоергічний тип післяоклюзивної реакції не відмічався, у більшості виявлена парадоксальна ендотелійзалежна вазодилатація (42,7% дітей), гіпоергічна у 32,2% дітей, гіперергічна – у 25,1% дітей (табл. 5).

На підставі виявлених змін у обстежених дітей проведено поглиблене дослідження функції ендотелію (визначення концентрації ендотеліну-1 та оксиду азоту).

Враховуючи, що у літературі відсутні нормативні показники ендотеліну-1 та оксиду азоту у крові для дітей шкільного віку, за норму були взяті значення показників при нормоергічному типі ендотелійзалежної вазодилатації у здорових дітей [11]. Тобто нормою можна вважати концентрацію ендотеліну-1 (1,54±0,08) фмоль/мкл та оксиду азоту (16,27±1,72) мкмоль/л при нормоергічному типі (10,0–20,0%) ендотелійзалежної вазодилатації. У дітей із СВД значно підвищена концентрація ендотеліну-1 (4,47±1,30) фмоль/мк за парадоксального типу післяоклюзивної реакції плечової артерії, що свідчить про виразний судинний спазм, та підвищена концентрація оксиду азоту (25,97±3,90) мкмоль/л за гіперергічного типу, що свідчить про виразну дилатацію судин.

Наявність гіперергічного реагування післяоклюзивної реакції можна вважати компенсаторною відповіддю на навантаження. Але з часом, внаслідок виснаження механізмів компенсації, можуть розвинути більш несприятливі типи реагування – гіпоергічний та парадоксальний. Усі варіанти ендотеліальної реактивності на шляху від норми до патології можна розглядати як ступені біохімічної дезадаптації від здоров'я до хвороби. Лабораторні показники при цьому несуть інформацію про ступінь та глибину патологічного процесу і можуть бути використані для клінічної характеристики та оцінки важкості.

Таблиця 6

Типи післяоклюзивної реакції плечової артерії у дітей із синдромом вегетативної дисфункції до та після лікування, %

Тип післяоклюзивної реакції	До лікування	Після лікування
Нормоергічний	0	74,1
Гіперергічний	25,1	10,5
Гіпоергічний	32,2	11,2
Парадоксальна	42,7	4,19

Таблиця 7

Динаміка показників ендотеліну-1 та оксиду азоту у дітей шкільного віку до та після корекції ендотеліальної дисфункції

Показник	Тип ендотеліалізалежної вазодилатації					
	гіперергічний		гіпоергічний		парадоксальний	
	до корекції	після корекції	до корекції	після корекції	до корекції	після корекції
Ендотелін 1, фмоль/мкл	1,80±0,28	1,65±0,27	1,02±0,22	(1,55±0,27)*	(4,77±2,52)*	(1,68±0,55)*
Оксид азоту, мкмоль/л	25,97±3,90	(18,05±1,86)*	17,65±2,10	17,05±1,86	(14,45±0,65)*	(17,05±1,86)*

Примітка: * – різниця достовірна між значеннями до і після корекції (p<0,05).

Простежуючи тенденцію змін стану ендотеліальної функції у дітей з СВД, можна виділити групу дітей з донозологічним станом здоров'я, тобто станом, за якого відсутні клінічні прояви захворювання, але мають місце зміни вже на рівні ендотелію. Ця група дітей становить групу ризику за розвитком захворювань серцево-судинної системи (ССС) та потребує своєчасної профілактичної корекції.

Після курсу лікування серед дітей з СВД з'явилась група з нормоергічним типом післяоклюзивної реакції (74,1%) та зменшилась кількість дітей з гіпоергічною (11,2% дітей), парадоксальною (4,2% дітей) та гіперергічною реакцією (10,5% дітей), тобто відмічається нормалізація функції ендотелію (табл. 6).

Як видно з табл. 7, відмічається достовірна нормалізація показників ендотеліну-1 та оксиду азоту після проведення корекції. Оптимальний термін фармакокорекції даних станів має бути не менше двох місяців, але для більш стійкого терапевтичного ефекту діти з гіпоергічним та парадоксальним типами ендотеліальної дисфункції потребують повторних курсів лікування.

Таким чином, у процесі корекції ендотеліальної дисфункції у дітей з гіперергічним, гіпоергічним та парадоксальним типами ендотеліалізалежної вазодилатації спостерігаються позитивні зміни показників вже на першому

місяці від початку лікування та більш стабільна динаміка зберігається наприкінці другого місяця.

Процеси оксидантно-прооксидантного балансу у дітей шкільного віку патогенетично пов'язані із системою вазоконстрикторних/вазодилатаційних механізмів. Усі типи ендотеліальної реактивності супроводжуються активацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), які є продуцентами токсичних для організму вільних радикалів (табл. 8).

Концентрація МДА, одного з кінцевих продуктів ПОЛ, поступово підвищується, а процеси антиоксидантного захисту та енергетичних мітохондріальних процесів тканинного дихання так само поступово пригнічуються, про що свідчить зниження активності парних мітохондріальних ферментів – СДГ і ГФДГ, а також дестабілізація рівня ЛДГ.

Неадекватність адаптаційних процесів проявляється превалюванням гліколізу над аеробним типом клітинного дихання, що веде до гіпоксії на клітинному рівні. Це підтверджується спрямованістю змін активності СОД і КАТ паралельно накопиченню МДА. Підвищення, внаслідок дезадаптації МДА – провідного маркера ПОЛ – викликає відповідне підвищення маркерів системи антиоксидантного захисту – КАТ і СОД. Доти, доки система ПОЛ/АОЗ знаходиться у рівноважному стані, клітинні

Таблиця 8

Показники ефективності проведеного комплексу за системою ПОЛ/АОЗ у дітей молодшого шкільного віку з різними типами післяоклюзивної реакції плечової артерії

Показник	Тип післяоклюзивної реакції плечової артерії							
	Нормоергічний		Гіперергічний		Гіпоергічний		Парадоксальний	
	до корекції	після корекції	до корекції	після корекції	до корекції	після корекції	до корекції	після корекції
СОД, у.о.	1,99±0,04	1,98±0,02	1,66±0,17	1,80±0,07	1,43±0,03	(1,85±0,02)*	1,40±0,03	(1,99±0,03)*
КАТ, мк ат/л	74,65±2,32	75,41±1,97	57,14±0,44	59,67±2,32	64,37±2,38	83,06±1,15*	68,56±0,91	91,96±0,80*
МДА, мкмоль/л	1,07±0,01	1,05±0,01	1,80±0,03	1,06±0,03	2,00±0,02	(1,16±0,02)*	2,13±0,02	(0,95±0,02)*
SH-групи загальні, ммоль/л	15,22±0,18	15,94±0,15	12,14±0,55	13,33±0,24	12,90±0,29	13,63±0,21	12,58±0,17	14,53±0,14*
SH-групи небілкові, ммоль/л	2,45±0,02	2,37±0,01	1,77±0,17	2,00±0,14	2,00±0,05	2,23±0,04	2,03±0,03	2,37±0,03
SH-групи білкові, ммоль/л	12,77±0,21	12,09±0,11	10,37±0,64	11,30±0,29	10,90±0,28	11,41±0,19	10,55±0,15	12,16±0,13*

Примітка: * – різниця достовірна між групами до та після лікування (p<0,05).

Таблиця 9

Активність вільнорадикального окислення у дітей шкільного віку з проявами синдрому вегетативної дисфункції у процесі корекції

Показник ВРО	Значення показника	
	до лікування	після лікування
ФП ВРО, у.о.	71,50±4,02	84,46±8,34
O ₂ ВРО, ммоль O ₂ /л	133,13±4,95	115,11±6,28

елементи, зокрема ендотеліоцити, можуть функціонувати нормально, хоча і з певним напруженням. Вихід параметрів цієї системи за певні межі завжди буде викликати патологічний процес. Найбільш небезпечним у цьому плані є парадоксальний тип ендотеліальної реактивності, за якого спостерігається накопичення МДА, яке неспроможне ліквідувати активацію елементів АОЗ (СОД, КАТ та ін.). Значну інформативність мають функціональні показники ВРО: ФП ВРО та O₂ ВРО, які характеризують вплив основного ферментного антиоксидантного фактору на патогенну дію вільних радикалів, у тому числі й не інактивованих СОД.

Деструкція мембранних ліпідів за рахунок посилення процесів ПОЛ також впливає на функції мембран ендотеліоцитів шляхом окислення SH-груп білків, що підтверджується зниженням загальних, небілкових та білкових SH-груп у крові обстежених нами дітей. При цьому характер та тенденція їх зниження відповідно до груп ендотеліальної реактивності чітко відповідають прогресивності порушень про/антиоксидантного захисту.

У табл. 9 наведена динаміка цього показника залежно від часу фармакологічної корекції. Величина ФП ВРО у дітей з СВД становить 71,50 у.о., що свідчить про розвиток дезадаптаційного синдрому на шляху від норми до патології. Поява значної кількості вільних радикалів у тканинах є критичним фактором у забезпеченості цілісності SH-груп білків. При окисленні вони утворюють міжмолекулярні або внутрішньомолекулярні зв'язки, що змінюють структуру і функцію білків, які відіграють значну роль у захисті каталітичних центрів ензимів.

Протилежна тенденція притаманна індексу використання кисню на вільнорадикальне окислення (O₂ ВРО) – у дітей з СВД він має найвище значення (133,13±4,95). У процесі фармакокорекції, особливо з часом, ці показники приходять у більш збалансований стан,

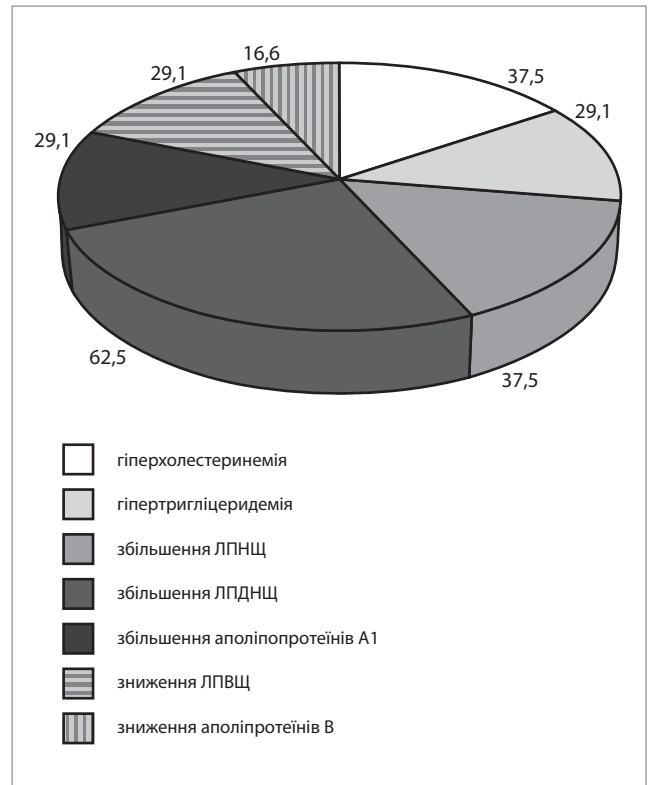


Рис. 3. Порушення ліпідного спектра крові у дітей із синдромом вегетативної дисфункції, %

що свідчить про ефективність застосованих препаратів та поліпшення процесів адаптації.

Однією з важливих ланок атерогенезу є порушення ліпідного обміну. У дітей з СВД виявлені різні види дисліпідемій (рис. 3). При детальному вивченні ліпідного спектра крові виявлені різні дисліпідемії у 87,5% дітей. Привертає увагу високий рівень ЛПДНЩ у 62,5% дітей з СВД, що є найбільш небезпечним для організму. Одночасно відмічається гіперхолестеринемія та ЛПНЩ у однакової кількості дітей (37,5%), гіпертригліцеридемія та підвищення рівня аполіпопротеїну А1 у 29,16% дітей. При цьому у 29,16% дітей відмічається зниження рівня ЛПВЩ та аполіпопротеїну В у 16,6% дітей.

Таблиця 10

Динаміка показників ліпідного обміну при комплексному лікуванні

Показник	До лікування	Через 2 місяці від початку лікування
Загальні ліпіди, г/л	3,93±0,11	(3,65±0,08)*
Загальний холестерин, ммоль/л	4,40±0,15	(3,92±0,11)*
Тригліцериди, ммоль/л	0,74±0,04	(0,62±0,03)*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,14±0,05	1,22±0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,80±0,17	(2,6±0,12)*
КА, у.о.	3,59±0,23	(2,5±0,18)*

Примітка: * – різниця достовірна між групами до і після лікування (p<0,05).

У 66,6% дітей відмічаються різні види дисліпідемій. Основним показанням для призначення ПНЖК є саме порушення ліпідного обміну. Усім дітям з СВД проводили оцінку стану порушення ліпідного обміну до та після комплексного лікування через два місяці. Аналіз отриманих результатів продемонстрував позитивну динаміку (табл.10).

Висновки

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що комплекс з препаратів «Кратал для дітей», «Смарт омега для дітей» та «Квертин» у поєднанні з раціональним харчуванням добре переноситься, не має токсичного впливу і не викликає алергічних реакцій,

є ефективним та безпечним у лікуванні різних варіантів СВД у дітей молодшого шкільного віку з «нормально високими» показниками АТ. Двомісячний курс комплексної терапії дозволив значно знизити або нівелювати клінічні прояви, покращити вегетативний гомеостаз і показники функціонального стану ССС — показники АТ, ліпідного обміну та функції ендотелію. Враховуючи дані літератури, а також власний досвід [5,17,19], запропонований комплекс («Кратал для дітей», «Смарт омега для дітей» та «Квертин») можна застосовувати протягом 2–3 місяців залежно від клінічної картини та важкості захворювання і проводити, за необхідності, 2–3 курси лікування протягом року.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абакумова ЮВ. (1996). Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение. Врачевание и его методология. 2: 33.
2. Амамчян АЭ. (2016). Гемодинамические варианты регуляции кровотока и особенности сосудистых реакций у подростков с нейроциркуляторной дистонией. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 1: 48–51.
3. Амосова ЕН. (2002). Нейроциркуляторная дистония. Клиническая кардиология. Т. 2. Киев: Здоровье: 755–787.
4. Ардаматский НА, Абакумова ЮВ, Корсунова ЕН. (1994). Методика определения физиологического и патологического перекисного окисления. Екоген. 4(11):9–11.
5. Бабушкина АВ. (2010). Комбинированный препарат Кратал в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Український медичний часопис. 4 (78): 60–66.
6. Говорин АВ, Филев АП. (2012). Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 8 (1): 95–102.
7. Горбенко НИ, Иванова ОВ, Борилов АЮ. (2016). Оксидативный стресс как патофизиологический механизм в развитии диабетических макроангиопатий и перспективы его коррекции с помощью флавоноидов. Проблемы эндокринной патологии. 3: 91–99.
8. Горчакова НА. (2001). Кратал — новый препарат отечественного производства с кардиопротекторным действием. Еженедельник Аптека. 293
9. Карпов ЮА. (2014). ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты: применение сегодня и перспективы использования в клинической практике. Атмосфера. Новости кардиологии. 2: 43–45.
10. Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ. (2015). Профілактика порушень ендотеліальної дисфункції у дітей у період переходу від здоров'я до синдрому вегетативної дисфункції Современная педиатрия. 5 (77): 16–24.
11. Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ. (2016). Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними біохімічного методу дослідження. Перинатология и педиатрия. 4 (68): 86–88.
12. Коровина НА и др. (2007). Вегетативная дистония у детей. Москва: ИД Медпрактика-М: 68.
13. Ледяев МЯ, Сафанеева ТА. (2007). Артериальная гипертензия у детей и подростков. Вестник ВолГМУ. 23: 3–9.
14. Майданик ВГ, Коренев ММ, Хайтович МВ, Богмат ЛФ. (2006). Діагностика та класифікація первинної артеріальної гіпертензії у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 6: 3–10.
15. Максютіна НР, Мойбенко АА, Мохорт НА и др. (2012). Биофлавоноиды как органопротекторы. Кверцетин. Корвитин. Квертин. Київ: Наукова думка: 274.
16. Медведовська НВ. (2010). Сучасний стан здоров'я підлітків України. Современная педиатрия. 6: 14–16.
17. Митченко ЕИ, Романов ВЮ. (2005). Оптимизация антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом с использованием препарата Кратал. Мистецтво лікування: журнал сучасного лікаря. 6: 66–69.
18. Родіонов ВВ, Ігнатова ТБ. (2015). Біохімічні предиктори як фактори ризику ендотеліальної дисфункції та їх корекція у дітей молодшого шкільного віку з вегетативною дисфункцією. Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Одеса, 23–24 січня 2015 року: 91–95.
19. Чекман ИС, Гущина ЛН, Гушин НВ, Коренкова СГ. (2002). Клиническая эффективность препарата Кратал при амбулаторном лечении больных с нейроциркуляторной дистонией. Український медичний часопис. 4:127–130.

Сведения об авторах:

Квашніна Людмила Викторовна — д. мед. н., проф., керівник відділення медичинських проблем здорового ребенка та преморбидних состояний ГУ «ІПАГ імені акад. Е.Н. Лукьяновой НАМН України». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Ігнатова Татьяна Борисовна — к. мед. н., с.н.с. детского консультативно-диагностического центра ГУ «ІПАГ імені акад. Е.Н. Лукьяновой НАМН України». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Майдан Ирина Сергеевна — мл.н.с. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ІПАГ імені акад. Лукьяновой Е.М. НАМН України». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 07.11.2018 г.; принята в печать 24.01.2019 г.

КРАТАЛ

для дітей



Природна підтримка серця в період активного розвитку дитини



головний біль,
запаморочення

швидка втомлюваність,
роздратованість

зміни настрою,
порушення сну

Коротка інформація про лікарський засіб. Кратал для дітей РП МОЗ України № UA/12660/01/01 від 16.08.2017. Склад: 1 таблетка містить: екстракт плодів глуду – 21,5 мг; екстракт собачої кропиви – 43,5 мг; таурин – 433,5 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Код АТХ C01 E X. Фармакологічні властивості. Кратал для дітей покращує кровопостачання та функціональний стан міокарда, підвищує фізичну працездатність, чинить заспокійливу дію. Показання. При вегетативних розладах (нейроциркуляторних та вегето-судинних, таких як підвищена втомлюваність, емоційна лабільність, порушення сну, головний біль, запаморочення). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виражені брадикардія та артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування: дітям від 6 до 11 років – по 1 таблетці 3 рази на добу; від 12 до 18 років – по 2 таблетки 3 рази на добу. Побічні реакції: алергічні реакції, диспептичні явища, сонливість, артеріальна гіпотензія, брадикардія. Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру 17. Тел.: (044) 205-41-23; 497-71-40. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ

МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів України



Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



Національна академія медичних наук України



НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

Офіційна підтримка:

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



17–19 квітня 2019 року

КРАЇН << 35 65 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 800 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ
ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ



Міжнародний Виставковий Центр
м. Київ, Броварський пр-т, 15
станція метро «Лівобережна»

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

WWW.HCM.IN.UA

УДК 616.24-002-07-035.7:616-08-031.57

С.А. Мокия-Сербина¹, Н.И. Заболотня¹, А.А. Гордеева²

Внегоспитальная пневмония у детей: проблемы диагностики на амбулаторном этапе

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Кривой Рог

²КУ «Криворожская городская клиническая больница №8», Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):113-116; doi 10.15574/SP.2019.97.113

Диагностика внебольничных пневмоний в амбулаторной практике продолжает оставаться трудной задачей. До настоящего времени приходится сталкиваться как с гипер-, так и с гиподиагностикой, поздней госпитализацией детей. Авторы освещают основные критерии диагностики пневмонии в Украине и других странах мира, предлагают их унификацию для эффективной регистрации заболевания, возможности использования мировых методов диагностики и лечения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, диагностика, амбулаторная практика.

Non-hospital pneumonia in children: problems of diagnostics at the out-patient stage

S.A. Mokiya-Serbina¹, N.I. Zabolotnya¹, A.A. Gordeeva²

¹Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Krivoy Rog

²CE «Krivoy Rog City Clinical Hospital No.8» DRC», Ukraine

Diagnosis of community-acquired pneumonia in outpatient practice continues to be a difficult task. To date, doctors have to deal with both hyper-and under-diagnostics, late hospitalization of children. The authors highlight the main criteria for pneumonia in Ukraine and other countries of the world and, propose a unification of the criteria for effective disease registration, possibilities of using world-wide diagnostic and treatment methods.

Key words: diagnostics, community-acquired pneumonia, outpatient practice.

Позагоспітальна пневмонія у дітей: проблеми діагностики на амбулаторному етапі

С.А. Мокия-Сербина¹, Н.И. Заболотня¹, А.А. Гордеева²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Кривий Ріг

²КЗ «Криворізька міська клінічна лікарня №8» ДОР, Україна

Діагностика позалікарняних пневмоній в амбулаторній практиці продовжує залишатися важким завданням. Дотепер доводиться стикатися як з гіпер-, так і з гіподіагностикою, пізньою госпіталізацією дітей. Автори висвітлюють основні критерії діагностики пневмонії в Україні та інших країнах світу, пропонують їх уніфікацію для ефективної реєстрації захворювання, можливості використання світових методів діагностики і лікування.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, діагностика, амбулаторна практика.

Введение

Заболевания органов дыхания являются одним из наиболее актуальных разделов педиатрии и имеют социальное и медицинское значение. В структуре общей заболеваемости детей в Украине они устойчиво занимают первое ранговое место. Наиболее подвержены заболеваниям дети в возрасте от 0 до 6 лет (1103,16 на 1000 детей соответствующего населения); что является причиной наиболее частого их обращения за медицинской помощью [7].

Особую актуальность в амбулаторной практике врача первичной медицинской помощи приобретает диагностика внебольничных пневмоний в связи с высокой их распространенностью в детской популяции.

Показатели заболеваемости детей внебольничной пневмонией в Украине (2013–2016 гг.) остаются относительно стабильными и составляют 9,38–9,44 на 1000 детей в возрасте от 0 до 17 лет. Наиболее низкий показатель (8,59‰) отмечен в 2015 году. Статистические данные по заболеваемости в 2017 году отсутствуют.

Серьезную озабоченность вызывает рост с 2014 по 2016 годы заболеваемости пневмонией в Днепропетровском регионе, и, к сожалению, показатели заболеваемости не имели тен-

денции к снижению. В 2017 г. впервые за 5 лет в области и г. Днепр отмечено снижение заболеваемости пневмонией (-28% и -49% соответственно). При этом областной показатель заболеваемости приблизился к показателю 2013 г. (5,4‰ против 4,7‰), а показатель в г. Днепр стал ниже (3,9‰ против 4,7‰) (рис. 1).

Наиболее быстрые темпы роста заболеваемости пневмонией отмечены в г. Кривой Рог в

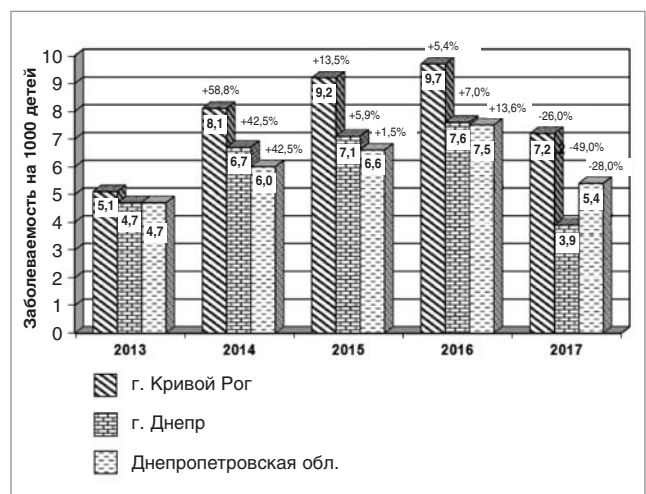


Рис. 1. Динамика заболеваемости внебольничной пневмонией детей Днепропетровской области и городов Днепр и Кривой Рог в 2013–2017 гг.

2014 г., когда прирост составил 58,8%. В последующие годы темп прироста снизился, однако показатели заболеваемости пневмонией до 2016 г. оставались более высокими, чем в области и г. Днепр. Эпидемических предпосылок для такого существенного подъема заболеваемости отмечено не было. Впервые в 2017 г. наблюдалось снижение уровня заболеваемости пневмонией, однако он оставался более высоким, чем в области и г. Днепр, а также превышал показатели 2014 г. (7,2‰ против 5,1‰).

Следует отметить, что уровень заболеваемости пневмонией зависит не только от социально-экономического развития региона, но также от доступности критериев диагностики. Анализ полученных результатов позволил предположить, что одной из причин увеличения статистических показателей заболеваемости пневмонией может быть гипердиагностика. Дело в том, что в условиях реформирования здравоохранения на семейного врача была возложена большая ответственность. Согласно Унифицированному клиническому протоколу первичной медицинской помощи, диагностика нетяжелой внебольничной пневмонии проводилась на основании данных клиники без рентгенологического подтверждения диагноза на амбулаторном этапе ведения больных [10]. Вместе с тем проведенный нами ретроспективный анализ 221 истории болезни детей в возрасте до 5 лет, госпитализированных в детские отделения города, показал, что 31,1% детей из числа госпитализированных поступили в отделения позже седьмого дня болезни, что свидетельствует о поздней диагностике (гиподиагностике) пневмоний. До поступления в стационар дети наблюдались амбулаторно врачами общей практики — семейной медицины с диагнозом ОРВИ, бронхит. Рентгенологическое обследование не проводилось [14].

Поскольку роль врача первичного звена в раннем выявлении пневмонии и дальнейшем ведении детей трудно переоценить, необходимо повышать их осведомленность и обеспечить информативными критериями диагностики.

Цель данной работы — осветить основные положения и рекомендации по диагностике внебольничных пневмоний у детей и обосновать диагностические критерии для использования в амбулаторной практике.

Обсуждение существующих положений по диагностике пневмонии у детей на амбулаторном этапе

Анализ рекомендаций по диагностике пневмоний показал существенное различие в диаг-

ностических критериях, что приводит к диагностической путанице. Так, эксперты ВОЗ, когда нет возможности проведения рентгенографии, рекомендуют клинические критерии. Они предлагают использовать такие клинические критерии, как кашель + диспноэ/тахипноэ, втяжение грудной клетки на вдохе, которые высоко коррелируют с рентгенологическими [3]. Диагностика пневмоний по данным клиническим критериям представляет немалые трудности, особенно в первые дни заболевания, так как у 15–25% больных детей кашель может отсутствовать. Локальная симптоматика со стороны легких встречается в 50–70% случаев. У детей раннего возраста физикальные изменения со стороны легких практически неотличимы от изменений при бронхиолитах и бронхитах [4].

По заключению экспертов Унифицированного клинического протокола первичной медицинской помощи «Состояние детей с тахипноэ», тахипноэ может быть классифицировано как «вероятная пневмония», и такие дети нуждаются в амбулаторном лечении антибактериальными препаратами, с высокой вероятностью наличия у них бактериальной пневмонии. Тахипноэ определяется по частоте дыхания для детей до 2 месяцев — более 60 в минуту, для детей 2–12 месяцев — более 50 и для детей старше 12 — более 40 дыханий в минуту.

Руководство по внебольничным пневмониям, опубликованное Обществом детских инфекционистов и Инфекционным обществом США, не рекомендует проведение рентгенограммы грудной клетки у детей с подозрением на внебольничную пневмонию, если их состояние не требует госпитализации. Критериями диагностики заболевания является «наличие признаков и симптомов пневмонии» у ранее здорового ребенка [11].

Авторы украинских клинических рекомендаций определяют пневмонию «как острое воспалительное заболевание паренхимы легких, которое характеризуется инфильтративными изменениями легочной ткани и дыхательной недостаточностью». При этом считают, что рентгенологическое исследование органов грудной клетки не является обязательным при неосложненной пневмонии на амбулаторном этапе лечения [6].

В отличие от принятого в США подхода к определению пневмоний, в России пневмония определяется как «острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностированное по синдрому дыхательных рас-

стройств и/или физикальных данных при наличии инфильтративных и очаговых изменений на рентгенограмме» [2].

Торакальное общество Великобритании для диагностики бактериальных пневмоний рекомендует использовать клинические признаки, предложенные ВОЗ (стойкая фебрильная лихорадка и наличие инфильтрата на рентгенограмме) [12].

Канадские эксперты считают, что «симптомы пневмонии могут быть неспецифическими, особенно у младенцев и маленьких детей. Без рентгенологического подтверждения диагностировать пневмонию сложно. Рентгенологическое подтверждение следует искать каждый раз, чтобы доказать клинический диагноз» [13].

Рентгенологическое исследование

«Золотым стандартом» диагностики бактериальных пневмоний является рентгенологическое исследование. Диагноз «внебольничная пневмония» становится определенным (1А) при наличии рентгенологического подтверждения у ребенка очаговой инфильтрации легочной ткани [9].

В последние годы подвергались уточнению рентгенологические критерии пневмонии. Согласно данным ВОЗ, «типичной бактериальной пневмонии больше соответствует уплотнение легочной ткани (consolidation), представляющее собой альвеолярный инфильтрат. На фоне такой тени не различим бронхо-сосудистый рисунок, слабо концентрируются прилежащие к инфильтрату края сердца или диафрагмы, часто видна «воздушная» бронхограмма, границы по междолевым щелям (в частности, по межсегментарным), обычно четкие инфильтраты и особенно консолидации редко занимают объем менее одного сегмента» [15].

Исследования, проведенные за последние годы, показали, что у каждого пятого пациента, находящегося на стационарном лечении по поводу внебольничной пневмонии, имеет место гипердиагностика ввиду некорректной трактовки рентгенологических данных. Выявления на рентгенограмме легких усиления бронхо-сосудистого рисунка, расширения тени корней легких, повышения воздушности недостаточно для установления диагноза «Пневмония» и не является показанием к назначению антибактериальной терапии.

Решение о проведении рентгенологического обследования необходимо принимать на основе детального анализа клинико-anamnestических данных.

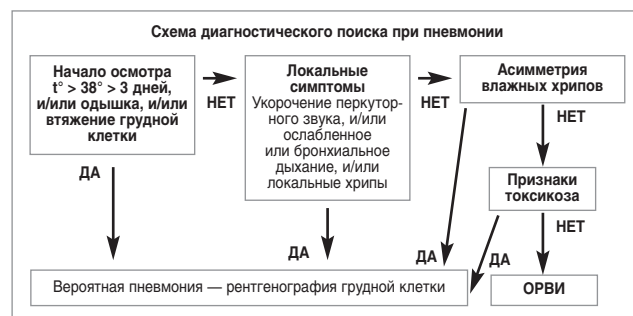


Рис.2. Алгоритм клинической диагностики пневмонии [4]

Показания к проведению рентгенологического обследования [8]:

- лихорадка в течение трех и более дней;
- наличие двух и более признаков из числа перечисленных:
 - одышка при отсутствии синдрома бронхиальной обструкции;
 - локализованное укорочение перкуторного звука;
 - локализованное ослабление дыхания или локализованная бронхофония;
 - ассиметричные хрипы при аускультации (ширина).

Различия в критериях диагностики пневмонии определяют показатели заболеваемости. Так, заболеваемость пневмонией в США составляет 74–92 и 35–52 случая на 1000 детей в возрасте 0–2 и 3–6 лет соответственно [6]. По критериям Великобритании заболеваемость внебольничной пневмонией у детей в возрасте 0–5 лет составляет 3,4 на 1000 детей [12]. Исследования заболеваемости внебольничной пневмонией в рамках проекта Parigus с использованием рентгенологических критериев ВОЗ продемонстрировали следующие результаты — 5,3 на 1000 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет [5]. Оценка качества интерпретации рентгенограмм показала, что только в 27% случаев изменения соответствовали критериям пневмонии ВОЗ [1].

Большинство современных клинических руководств не рекомендуют в амбулаторных условиях использовать при диагностике нетяжелых внебольничных пневмоний показатели общего количества лейкоцитов, СОЭ ввиду их недостаточной диагностической ценности.

Выводы

Рентгенография органов грудной клетки является наиболее надежным методом верификации пневмонии и по-прежнему рассматривается в качестве «золотого стандарта»

диагностики. При этом очень важно правильно интерпретировать результаты рентгенологического обследования. Решение о проведении рентгенологического обследования необходимо принимать на основе детального анализа клинико-анамнестических данных. Диагностическая ценность изолированного использования показателей общего количества лейкоцитов, СОЭ недостаточная, необходима комплексная оценка полученных результатов.

Внедрение в повседневную амбулаторную практику согласованных клинических рекомендаций по диагностике внебольничных пневмоний позволит не только своевременно верифицировать заболевание, но и существенно снизить его гипердиагностику, о чем свидетельствуют статистические показатели заболеваемости пневмонией детей в Днепропетровской области.

Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакрадзе МД, Гадлия ДД, Рогова ОА та ін. (2015). О проблемах диагностики и лечения пневмоний у детей. Педиатрическая фармакология. 12: 354—359. doi 10.15690 (pf.v.12 i 3.1365).
2. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. (2011). Москва: 63.
3. ВОЗ. (2006). Оказание стационарной помощи детям. Карманный справочник. 2-е издание: 404.
4. Закиров ИИ, Софина АИ. (2012). Критерии диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей. Педиатрия. 7(62): 32—37.
5. Козлов РС, Кречикова ОИ, Миронов КО та ін. (2013). Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (Papiрус). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 15: 246—260.
6. Майданик ВГ, Ёмчинська ЁО. (2013). Клінічні настанови з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей. Київ: 32.
7. МОЗ України. (2017). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. Київ: 516 с.
8. Перина АА, Заплатников АА, Ковалева АВ та ін. (2018). Гипердиагностика внебольничных пневмоний у детей и пути ее преодоления. Педиатрия. 97(2): 51—54.
9. Пульмонология. Национальное руководство (2013). Под ред. академика РАМН А. Чучалина. Москва: 768.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Інтегроване ведення хвороб дитячого віку» (2016). Наказ МОЗ України від 12.05.2016 №438 <http://www.moz.gov.ua>.
11. Bradley JS, Byington CL, Shah SS et al. (2011). The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 53; 7: 25—76. doi 10.1093/cid/cir531
12. Harris M, Clark J, Coote N et al. (2011). British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 66; 2: 1—23. doi 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
13. Le Saux N, Robinson JL. (2011). Pneumonia in healthy Canadian children and youth: Practice points for management. Paediatrics & child health. 16;7: 417—420.
14. Mokiya-Serbina SA, Zabolotnyaya NI, Gordyeyeva AA. (2017). Problems of antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in children of early and preschool age. Europejska nauka XXI powieka — 2017. 10: 11—13.
15. WNO Pneumococcal Vaccine Trial Investrgation Grop. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. <http://www.who.int/lulletin/Volumes 83/5/353.pdf>

Сведения об авторах:

Мокія-Сербина Светлана Алексеевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Адрес: г. Кривой Рог, ул. С. Колачевского, 55.
Заболотняя Наталья Ивановна — ассистент каф. педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Адрес: г. Кривой Рог, ул. С. Колачевского, 55.
Гордеева Алиса Андреевна — врач-аллерголог детский, отделение детской пульмонологии КУ «Городская клиническая больница №8» ДООС». Адрес: г. Кривой Рог, ул. С. Колачевского, 55.

Статья поступила в редакцию 17.10.2018 г.; принята в печать 30.01.2019 г.

УДК 616.2-022.6/7-053.2-085:616-07

Т.О. Крючко, Т.В. Кушнерева, В.П. Харшман, Н.В. Кузьменко

Обгрунтування симптоматичної терапії респіраторно-вірусних інфекцій у дітей

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):117-122; doi 10.15574/SP.2019.97.117

Тонзиллофарингіт (ТФ) є найпоширенішим проявом гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), займаючи провідне місце серед ЛОР-патологій дитячого віку. Результати численних досліджень свідчать про необхідність уникати застосування антибіотиків при гострих ТФ нестрептококової етіології. Необгрунтована антибактеріальна терапія сприяє розвитку резистентності до антибіотиків, виникненню небажаних реакцій на ліки, а також здорожує лікування. За неускладненого перебігу гострого ТФ показана місцева симптоматична терапія, що має протизапальний, анальгетичний та імунокоригуючий ефекти.

Мета: оцінка ефективності профілактичного курсу препарату «Еребра» у передепідемічний період ГРВІ та оцінка ефективності комплексної симптоматичної терапії гострого ТФ у дітей з ГРВІ.

Матеріали і методи. Обстежено 55 дітей віком 6–10 років, що отримували Еребру профілактичним курсом у передепідемічний період ГРВІ впродовж двох тижнів (основна група), та 20 дітей аналогічного віку, яким зазначений профілактичний курс не проводився (група порівняння). Спостереження за дітьми здійснювалось під час запланованих візитів (один раз на місяць) та додатково, під час захворювання на ГРВІ.

Результати. Показано достовірне зменшення частоти епізодів ГРВІ у 1,6 разу у дітей основної групи. Відсутність болю у ротоглотці на третю добу реєструвалася удвічі частіше в групі пацієнтів, що отримували в якості місцевої терапії Еребру ($p > 0.05$). За даними фарингоскопії, регрес основних симптомів також вірогідно швидше відбувався в основній групі дітей. Встановлено зниження (у 2,5 разу) ризику формування вторинних бактеріальних ускладнень у дітей з ГРВІ, що отримували Еребру. У дітей основної групи були порівняно менші об'єми симптоматичної терапії та тривалість пропусків шкільних занять (у 1,5 разу).

Висновки. Включення до комплексної симптоматичної терапії гострого ТФ у дітей препарату «Еребра» забезпечує мінімізацію об'єму лікування та зниження частоти вторинних бактеріальних ускладнень. Застосування двотижневого профілактичного курсу у передепідемічний сезон зменшує ризик рекурентних респіраторних інфекцій.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, гострий тонзиллофарингіт, діти, симптоматичне лікування, Еребра.

Rationale for the symptomatic therapy of respiratory viral infections in children

T.O. Kryuchko, T.V. Kushnereva, V.P. Harshman, N.V. Kuzmenko

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Tonsillopharyngitis (TF) is the most common manifestation of acute respiratory viral infection (ARVI), occupying a leading place among the ENT pathology of childhood. The results of numerous studies indicate the need to avoid the use of antibiotics in acute TF non streptococcal etiology. Unreasonable antibacterial therapy promotes the development of resistance to antibiotics, the occurrence of adverse reactions to drugs, as well as expensive treatment. In the uncomplicated course of acute TF, local symptomatic therapy is indicated which includes anti-inflammatory, analgesic and immune-regulating effects.

Research objective. The aim of our study was to evaluate the effectiveness of the prophylactic course of the drug Erebra in the pre-epidemic period of ARVI and to evaluate the effectiveness of the complex symptomatic treatment of acute TF in children with ARVI.

Materials and methods. 55 children of the control group, school age (6–10 years old) who received Erebra prophylactic course in the pre-epidemic period of ARVI for 2 weeks and 20 children in the comparative group, similar in age, who did not have a preventive course, were examined. Child surveillance was carried out during scheduled visits (once a month) and, moreover, during an ARVI.

Results. The study shows a significant decrease in the frequency of episodes of ARVI in 1.6 times in children of the main group. The absence of pain in the oropharynx on the third day was recorded 2 times more often in the group of patients receiving Erebra as local therapy ($p > 0.05$). Regression of the main symptoms is also likely to occur in the main group of children, according to pharyngoscopy of the oropharynx. Reducing (in 2.5 times) the risk of secondary bacterial complications in children with ARVI, received as a local therapy Erebra in the course of the study. Relatively less volume of symptomatic therapy and less duration of school absenteeism (1.5 times) occurred in children of the main group.

Conclusions. The inclusion of Erebra in the complex symptomatic treatment of acute TF in children minimizes the amount of treatment and reduces the frequency of secondary bacterial complications. The use of a 2-week prophylactic course in the pre-epidemic season reduces the risk of recurrent respiratory infections.

Key words: acute respiratory viral infection, acute tonsillopharyngitis, children, symptomatic treatment, Erebra.

Обоснование симптоматической терапии респираторно-вирусных инфекций у детей

Т.А. Крючко, Т.В. Кушнерева, В.П. Харшман, Н.В. Кузьменко

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Тонзиллофарингит (ТФ) является наиболее распространенным проявлением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), занимая ведущее место среди ЛОР-патологии детского возраста. Результаты многочисленных исследований не рекомендуют применять антибиотики при острых ТФ нестрептококковой этиологии. Необоснованная антибактериальная терапия способствует развитию резистентности к антибиотикам, возникновению нежелательных реакций на лекарства, а также увеличивает стоимость лечения. При неосложненном течении острого ТФ показана местная симптоматическая терапия, включающая противовоспалительный, анальгетический и иммунокорректирующий эффекты.

Цель: оценка эффективности профилактического курса препарата «Эребра» в предэпидемический период ОРВИ и оценка эффективности комплексной симптоматической терапии острого ТФ у детей с ОРВИ.

Материалы и методы. Обследовано 55 детей в возрасте 6–10 лет, которые получали Эребру профилактическим курсом в предэпидемический период ОРВИ в течение двух недель (основная группа), и 20 детей аналогичного возраста, которым указанный профилактический курс не проводился (группы сравнения). Наблюдение за детьми осуществлялось во время плановых визитов (раз в месяц) и дополнительно во время заболевания ОРВИ.

Результаты. Показано достоверное уменьшение частоты эпизодов ОРВИ в 1,6 раза у детей основной группы. Отсутствие боли в ротоглотке на третьи сутки регистрировалось в два раза чаще в группе пациентов, получавших в качестве местной терапии Эребру ($p > 0,05$). По данным фарингоскопии, регресс основных симптомов также достоверно быстрее происходил в основной группе детей. В ходе исследования установлено снижение (в 2,5 раза) риска формирования вторичных бактериальных осложнений у детей с ОРВИ, получавших Эребру. У детей основной группы имели место сравнительно меньший объем симптоматической терапии и меньшая продолжительность пропусков школьных занятий (в 1,5 раза).

Выводы. Включение в комплексную симптоматическую терапию острого ТФ у детей препарата «Эребра» обеспечивает минимизацию объема лечения и снижение частоты вторичных бактериальных осложнений. Применение двухнедельного профилактического курса в предэпидемический сезон уменьшает риск рекуррентных респираторных инфекций.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, острый тонзиллофарингит, дети, симптоматическое лечение, Эребра.

Вступ

Найчастішим (до 80%) проявом гострої респіраторної інфекції, і у дорослих, і у дітей, є тонзилофарингіт (ТФ). Гострі ТФ становлять до 6% первинних візитів до педіатра, при цьому біль у горлі є домінуючою скаргою, що впливає на якість життя пацієнта [6,14]. У дітей молодше двох років більшість ТФ викликані вірусами, що мають тропність до слизової оболонки верхніх дихальних шляхів: риновіруси, коронавіруси, аденовіруси, які становлять 30% від загальної структури. У кожної четвертої-п'ятої дитини виявляється Епштейн–Барр вірус (EBV); значно рідше (близько 4%) причиною респіраторних інфекцій є віруси грипу і парагрипу [3,4]. Серед вірусних патогенів невелику частку становлять ентеровірус, цитомегаловірус (CMV), вірус Коксакі та вірус простого герпесу. Вірусна інфекція ротоглотки є більш поширеною, ніж бактеріальна, і часто має такі симптоми, як ринорея, кашель (особливо хриплий або крупноподібний), кон'юнктивіт, оральна і шкірна висипка.

Серед бактеріальних збудників найбільшу загрозу у дитячому віці становить бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА), що у 25–50% випадків може бути причиною гострого ТФ у дітей віком 5–10 років [7]. Іншими бактеріальними чинниками ТФ є стрептококи групи С (5% від загального числа випадків), стафілокок, мораксела, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* та анаеробні бактерії [13]. Враховуючи ситуацію, яка склалася в Україні щодо недостатнього охоплення вакцинацією дитячого населення, етіологія ТФ може бути представлена нетиповими збудниками, такими як дифтерійна і гемофільна палички [6].

Симптоматика стрептококового ТФ маніфестує з болю в горлі, триває 5–7 діб; на поверхні мигдаликів часто наявний острівчатий наліт і, у більшій мірі, ізольовані ознаки запалення у ротоглотці. Ускладнення зазвичай пов'язані з поширенням запалення на сусідні тканини: шийний лімфаденіт, перитонзиллярний абсцес,

середній отит, мастоїдит, риносинусит. Діагностика БГСА-асоційованого ТФ проводиться за допомогою бактеріологічного дослідження мікробної культури ротоглотки або швидкого діагностичного тесту для БГСА [16].

Діагностика і тактика лікування гострого ТФ є предметом постійних дискусій. За останні 19 років у світі опубліковано 13 національних гайдлайнів діагностики та лікування гострого ТФ у дітей: 6 — у європейських країнах (Франція, Велика Британія, Фінляндія, Голландія, Шотландія, Бельгія); 6 розроблено у США та 1 — у Канаді. Північно-Американські, фінські і французькі керівництва регламентують своєчасне проведення одного з мікробіологічних досліджень та призначення антибіотиків у підтверджених випадках для попередження гнійних ускладнень і гострої ревматичної лихоманки. За іншими європейськими рекомендаціями, гострий ТФ є доброякісним, локальним захворюванням; мікробіологічні тести не рекомендуються широко використовувати, антибіотикотерапія проводиться лише в окремих випадках [13].

Результати численних досліджень, заснованих на принципах доказової медицини, свідчать про необхідність уникати застосування антибіотиків при гострих ТФ нестрептококової етіології [5,6,13]. Проте близько 50% матерів самостійно додають антибіотики до призначень педіатра при ГРВІ і 1/3 матерів надають перевагу самолікуванню антибіотиками, якщо температура тіла дитини вище 38°C [15]. Необґрунтована антибактеріальна терапія сприяє розвитку резистентності до антибіотиків, виникненню небажаних реакцій на ліки, а також здорожує лікування.

При неускладненому перебігу гострого ТФ показана місцева симптоматична терапія, що включає протизапальний, анагетичний, імунокоригуючий ефекти. При цьому препарат має володіти протимікробною активністю, без подразнюючого впливу на слизову оболонку порожнини рота, низькою швидкістю абсорбції і низькою алергенністю. Додаткови-

ми умовами, особливо актуальними у педіатричній практиці, повинні бути зручність застосування і відсутність неприємних смакових відчуттів. Таблетована форма лікарського засобу з розчиненням у ротовій порожнині сприяє тривалому впливу на вогнище запалення, а доставка активного компонента безпосередньо в осередок запалення забезпечує швидкий ефект. Збільшення слиновиділення при розсмоктуванні таблетки має пом'якшувальний і заспокійливий ефект. Зі слиною виділяється лізоцим — природний антисептик, який крім активності проти грампозитивних, грамнегативних бактерій, грибів і вірусів має імуномодулюючу дію [6].

Одним з ефективних препаратів для лікування гострого ТФ у дітей є «Еребра®» — сублінгвальні таблетки виробництва заводу «Технолог» («ЛЕКХІМ»), виготовлені відповідно до міжнародних стандартів GMP. Діюча речовина гіпорамін — це комплекс біологічно активних танінів, що отримуються з листя обліпихи крушиноподібної (*Hippophae rhamnoides* L.): галоелаготаніни (не менше 60%), хлорогенова, кумарова, аскорбінова кислоти, катехін, епікатехін, рутин, кверцетин, ізорамнетин, елеагностид, каротиноїди, ефірні масла тощо [1].

Складні ефіри галової кислоти, виділені з листя обліпихи крушиноподібної, є основою танінів, що є гідролізованими дубільними речовинами поліфенольної природи. Дубильні, або в'язучі, властивості танінів ґрунтуються на їх здатності утворювати міцні зв'язки з білками, полісахаридами та іншими біополімерами. У місці дії таніни призводять до взаємодії з білками позаклітинної рідини, що знаходяться на поверхні клітин, при цьому утворюється плівка, яка оберігає рецептори від подразнюючої дії зовнішніх факторів. Таким чином, основними фармакологічними ефектами танінів, які є бажаними при лікуванні запальних процесів ротоглотки, є: знеболювальна дія; здатність зв'язуватися з білками з утворенням на слизовій поверхні щільної білкової плівки з альбумінатів, яка захищає чутливі нервові закінчення від подразнення, сповільнює розповсюдження больового імпульсу, що призводить до зниження больових відчуттів, зменшення набряку та запальної реакції; здатність викликати звуження судин зі зменшенням їх проникності та ексудації; зниження активності прозапальних ферментів [8]. Проти-запальні властивості та репаративна дія гіпораміну при місцевому застосуванні представлені у роботах дослідників [9,12].

Утворена на поверхні слизової оболонки плівка запобігає адгезії і проникненню вірусів та бактерій. Однією з властивостей танінів гіпораміну є пригнічення росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів: грампозитивних (*Staphylococcus aureus*) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*), туберкульозних мікобактерій (*Mycobacterium tuberculosis*), а також грибів роду кандиди (*Candida albicans*) і деяких міцелярних грибів (*Microsporum canis*) [1,2].

Про антимікробну активність гіпораміну щодо *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* повідомляється у роботах багатьох дослідників [8,10,11]. Проведені нами раніше дослідження збігаються з результатами інших авторів, що доводять наявність у гіпораміну протівірусних властивостей [4].

Отже, гіпорамін відповідає основним вимогам до препаратів, які можна використовувати для місцевого лікування запальних захворювань ротоглотки: має протимікробну, протівірусну активність, протизапальну, знеболюючу та репаративну дію; не чинить токсичного ефекту; має природне походження; відсутній подразнюючий вплив на слизову оболонку [2,3,4].

Мета дослідження — оцінка ефективності профілактичного курсу препарату «Еребра» у передепідемічний період ГРВІ та оцінка ефективності комплексної симптоматичної терапії гострого ТФ у дітей з ГРВІ.

Матеріал і методи дослідження

Під наглядом перебувало 75 дітей шкільного віку (6–10 років); спостереження за якими здійснювалось під час запланованих візитів (1 раз на місяць) та додатково, під час захворювання на ГРІ. При включенні дітей до груп спостереження враховували відсутність імунодефіцитних станів, алергічних захворювань та цукрового діабету; отримання згоди батьків дітей на участь у дослідженні.

Для оцінки ефективності профілактичного курсу у передепідемічний період ГРВІ 55 дітей (основна група) впродовж двох тижнів отримували препарат «Еребра» у вигляді таблеток для розсмоктування в порожнині рота (1 таблетка містить гіпораміну екстракту сухого 20 мг). Згідно з інструкцією до застосування, призначали по 1 таблетці 4 рази на день, після прийому їжі.

Групу порівняння склали 20 дітей аналогічного віку, яким зазначений профілактичний курс не проводився. Критеріями оцінки були частота ГРІ за три місяці спостереження, виразність клінічних ознак захворювання, наявність ускладнень. Критеріями виключення з груп спостереження були: розвиток ускладнень захворювання (ГРІ), які потребують призначення системних антибіотиків; припинення прийому препарату; неявка на контрольний огляд.

Переносимість препарату хворі оцінювали самостійно за 4-бальною візуально-аналоговою шкалою на сьому добу лікування.

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою пакетів програм Statgraphics Plus 3.0, Microsoft Excel 97 з використанням параметричних і непараметричних критеріїв.

Результати дослідження та їх обговорення

Спостереження за дітьми досліджуваних груп свідчить про порівняно меншу частоту респіраторних інфекцій у групі дітей, які одержували Еребру (25,4% дітей порівняно із 45%). У переважно більшості дітей основної групи перебіг респіраторних захворювань був легким — 64,3% випадків, у групі порівняння — лише у 44,4%. Одержані дані збігаються з результатами літературних джерел щодо вірогідно меншої частоти бактеріальних ускладнень з боку ротоглотки (лише 12% у хворих основної групи порівняно з 29% у контрольній групі) та зменшення частоти епізодів ГРВІ у 1,6 разу у дітей, які приймали Еребру з профілактичною метою [3].

Переважно легкий перебіг захворювання у дітей, що отримували профілактичний курс Еребри, характеризувався меншою потребою у призначенні антибактеріальних, жарознижувальних та антигістамінних засобів. Також більш легкий перебіг ТФ відображувався на кількості пропущених днів через хворобу: у групі школярів, що отримували профілактичний курс Еребри, тривалість пропусків була достовірно меншою ($4,2 \pm 1,6$ доби), ніж у дітей групи порівняння ($6,4 \pm 2,1$ доби).

Діти обох груп, які захворіли на ГРІ і мали прояви гострого вірусного ТФ, отримували амбулаторне лікування. За дизайном спостереження, критеріями оцінки ефективності лікування була виразність клінічних проявів гострого ТФ. Слід зазначити, що у дітей обох груп були відсутні на момент звернення показання до госпіталізації та призначення системних антибіотиків.

З метою оцінки ефективності комплексної симптоматичної терапії гострого ТФ у дітей з ГРВІ, 30 пацієнтів основної групи отримували впродовж 7 днів Еребру згідно з інструкцією, на тлі загальних заходів лікування ГРВІ (ліжковий режим, рясне пиття, зрошення порожнини носа сольовими розчинами, застосування жарознижувальних, протикашльових засобів за потреби). Діти групи порівняння (15 хворих) отримували загальноприйнятні методи лікування ГРВІ. При огляді у хворих домінували явища фарингіту на тлі симптомів інтоксикації (переважно субфебрильна температура тіла, цефалгія, міалгія, зниження апетиту, млявість, нездужання). Стан дітей оцінювався при пер-

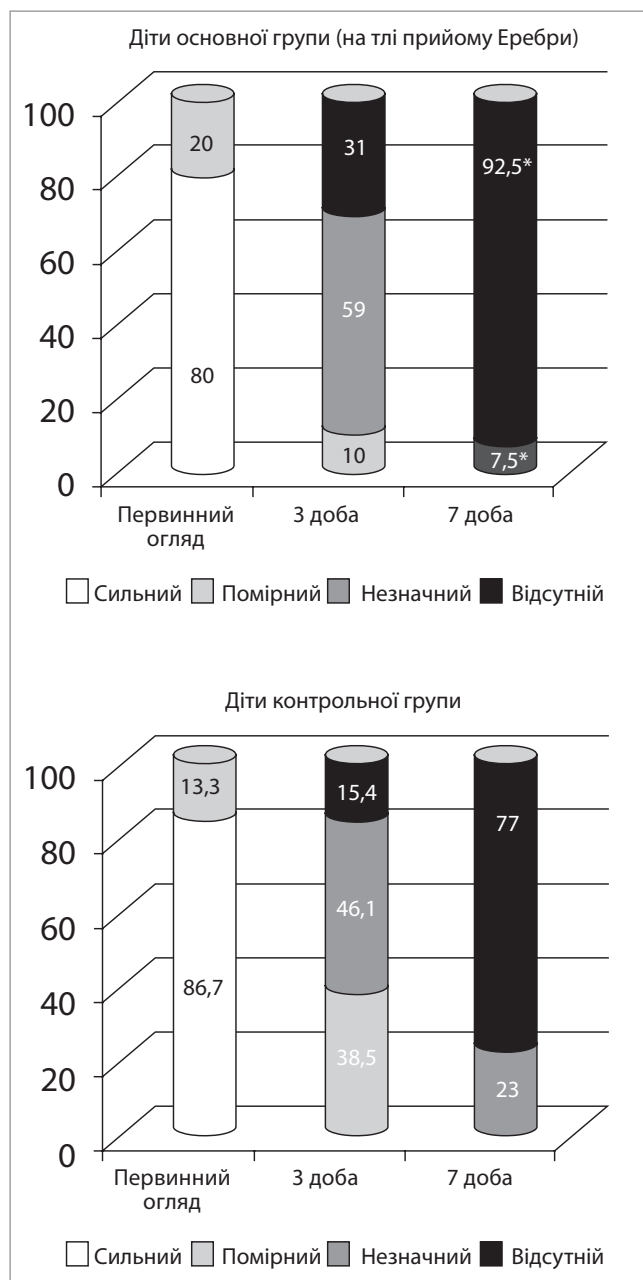


Рис. 1. Виразність болю в горлі у дітей груп спостереження у динаміці лікування

винному огляді під час ГРВІ, на 3-ю і 7-у добу захворювання.

Виразність больового синдрому оцінювали пацієнти (або їхні батьки) за допомогою візуально-аналогової шкали, при цьому за «0» приймалася відсутність больових відчуттів, за «10» – максимальна виразність болю. Під час візитів хворого за 4-бальною шкалою лікар

оцінював місцеві симптоми запалення в ротоглотці (гіперемія слизової оболонки, набряк м'яких тканин задньої і бічних стінок ротоглотки, виразність лімфоїдних грануляцій задньої стінки глотки і дужок).

На момент первинного огляду під час ГРВІ виразність больової реакції (рис. 1) у дітей обох груп була порівнянною. На 3-ю добу лікування усі пацієнти відмічали значне зменшення больового синдрому, однак у хворих основної групи його регрес був прискореним: помірний біль у ротоглотці спостерігався у 10% пацієнтів основної порівняно із 38,5% у контрольній групі ($p > 0,05$). Відсутність болю в ротоглотці на 3-ю добу реєструвалася удвічі частіше в групі пацієнтів, що отримували в якості місцевої терапії Еребру ($p > 0,05$). До 7-ї доби терапії у дітей обох груп болю не відзначали у більшості спостережень, проте легка хворобливість або відчуття дискомфорту в горлі зберігалися лише у 7,5% пацієнтів основної групи і у 23% дітей групи порівняння ($p > 0,05$).

Починаючи з першої доби, діти основної групи відзначали знеболювальну дію при прийомі Еребри тривалістю до двох годин.

За даними фарингоскопії, регрес основних симптомів також швидше відбувався в групі дітей, які отримували Еребру (рис. 2). На 3-ю добу лікування наявність помірно виражених ознак запалення ротоглотки відмічена у 37,9% основної групи та у 53,9% дітей групи порівняння.

У переважній більшості дітей основної групи (88,8%) на 7-у добу були відсутні явища ТФ, тоді як у групі порівняння відновлення фарингоскопічної картини мало місце у 61,6% ($p < 0,05$).

Переносимість препарату «Еребра» була доброю, у жодного хворого не відмічалось побічних симптомів при прийомі препарату.

У ході дослідження встановлено зниження (у 2,5 разу) ризику формування вторинних бактеріальних ускладнень у дітей з ГРВІ, що отримували в якості місцевої терапії Еребру. Порівняно менший об'єм симптоматичної терапії (жарознижувальні, протизапальні, десенсибілізуючі) та менша тривалість пропусків шкільних занять (у 1,5 разу) мали місце у дітей основної групи.

Висновки

Гострий тонзилофарингіт у дітей має переважно вірусну етіологію і у більшості хворих не

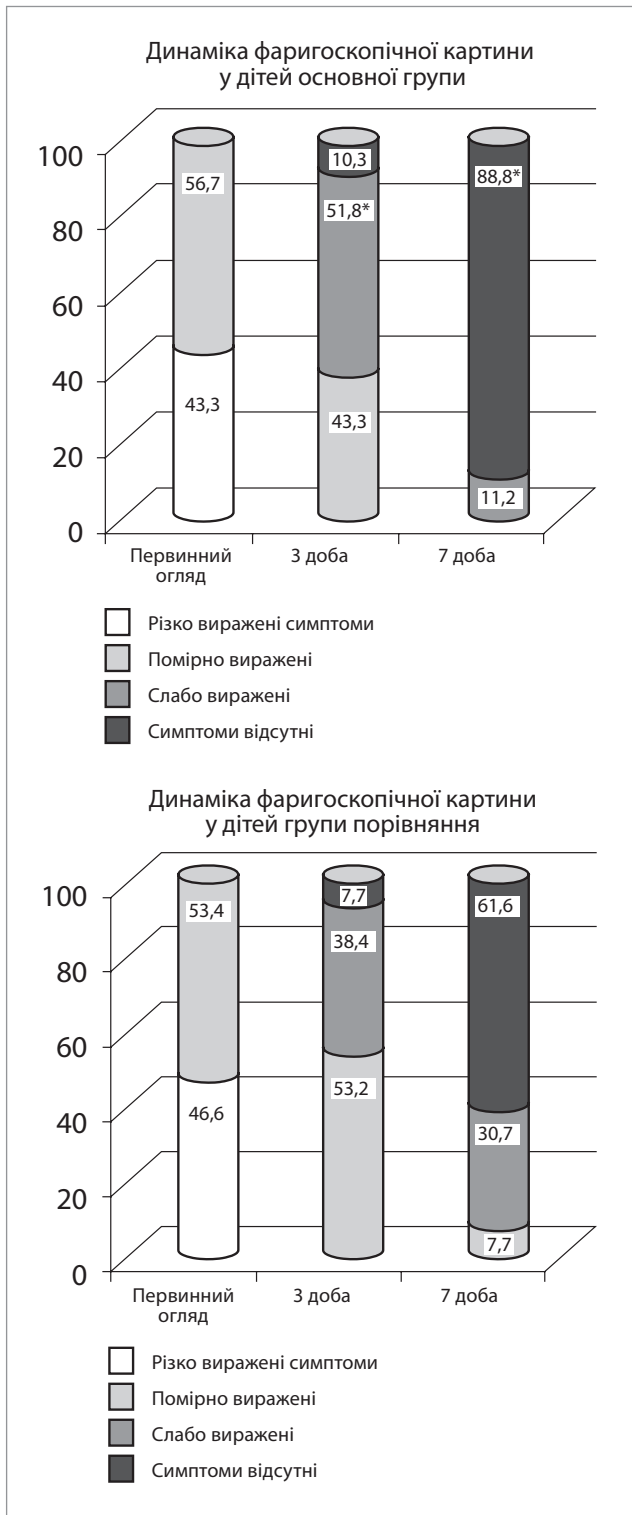


Рис. 2. Фарингоскопічна картина у дітей груп спостереження у динаміці лікування

передбачає призначення антибактеріальної терапії.

Включення до комплексної симптоматичної терапії гострого ТФ у дітей препарату рослинного походження «Еребра» забезпечує мініма-

лізацію об'єму лікування та зниження частоти вторинних бактеріальних ускладнень.

Застосування двотижневого профілактичного курсу у передепідемічний сезон зменшує ризик захворювання дітей на респіраторні інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бортникова ВВ. (2011). Экспериментальное изучение безопасности гипорамина — нового фитопрепарата противовирусного действия. Биомедицина. 3: 106—108.
2. Ершова ИБ. (2014). Эффективность гипорамина (эребра) в лечении и профилактике вирусных заболеваний у детей. Здоровье ребенка. 8 (59): 55—58.
3. Крамарев СА, Виговская ОВ. (2016). Инновации в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций у детей. Современная педиатрия. 1(73): 75—81.
4. Крючко ТО, Кушнерева ТВ, Остапенко ВП, Коленко Ю. (2014). Проблемні питання амбулаторного ведення дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями. Современная педиатрия. 8(64): 65—69.
5. Рублева ОВ. (2012). К вопросу о терапии и профилактике вирусных инфекций Поликлиника. 4: 108—110.
6. Солдатский ЮЛ, Онуфриева ЕК, Гаспарян СФ и др. (2014). Выбор оптимального средства для местного лечения фарингита у детей. Здоровье ребенка. 1 (52): 105—109.
7. Harold K Simon. Pediatric Pharyngitis Treatment & Management <https://emedicine.medscape.com/article/967384-treatment>.
8. Krejcarov J, Strakov E, Such P. Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) as a potential source of nutraceuticals and its therapeutic possibilities — a review. (2015). Acta Vet. Brno. 84: 257—268. doi 10.2754/avb201584030257.
9. Kuduban O, Mazlumoglu MR et al. (2016, Sep-Oct). The effect of *hippophae rhamnoides* extract on oral mucositis induced in rats with methotrexate. J Appl Oral Sci. 24(5): 423—430. doi 10.1590/1678-775720160139.
10. Nitin K Upadhyay, Yogendra Kumar MS, Asheesh Gupta. (2010). Antioxidant, cytoprotective and antibacterial effects of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves. Food and Chemical Toxicology. 48: 3443—3448. doi 10.1016/j.fct.2010.09.019.
11. Qadir Muhammad Imran, Khizar A, Adnan Y, Rehan SS. (2016, Sept). Activity of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Pak J Pharm Sci. 29; 5: 1711—1713.
12. Rafalska A, Abramowicz K, Krauze M. (2017). Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) as a plant for universal application. World Scientific News. 72: 123—140.
13. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing NICE guideline. Published: 26 January 2018. 25p. <https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>.
14. Stelter K. (2014). Tonsillitis and sore throat in children. GMS Current Topics in Otorhinolaryngology. Head and Neck Surgery. 13. https://www.researchgate.net/publication/307757733_Tonsillitis_and_sore_throat_in_children.
15. Tatochenko V, Cherkasova E, Kuznetsova T. (2018, Sept.). Acute Tonsillitis and Bronchitis in Russian Primary Pediatric Care: Prevailing Antibacterial Treatment Tactics and Their Optimization. American Journal of Pediatrics. 4; 3: 46—51.
16. Udayan K Shah. Tonsillitis and Peritonsillar Abscess Guidelines. Drugs & Diseases — Otolaryngology and Facial Plastic Surgery. Updated: Mar 19, 2018 <https://emedicine.medscape.com/article/871977-overview>.

Сведения об авторах:

Крючко Татьяна Александровна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Украинской медицинской стоматологической академии.

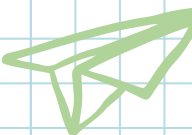
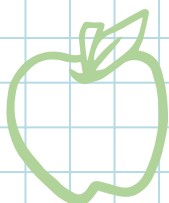

Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 34; тел. (0532) 60-64-91.

Кушнерева Татьяна Викторовна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Украинской медицинской стоматологической академии. Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 34; тел. (0532) 60-64-91.

Харшман Вера Петровна — к.мед.н., доц., завуч каф. педиатрии №2 Украинской медицинской стоматологической академии. Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 34; тел. (0532) 60-64-91.


Кузьменко Наталья Валентиновна — ассистент каф. педиатрии №2 Украинской медицинской стоматологической академии. Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 34; тел. (0532) 60-64-91.

Статья поступила в редакцию 28.09.2018 г.; принята в печать 29.01.2019 г.



Ереббра®

erebra



- Ефективно знімає запалення та біль у горлі при застуді
- Запобігає бактеріальним ускладненням

- Не містить барвників
- Дітям від 3-х років

АВС

**ЛІКУВАННЯ
ГОРЛА
СМАЧНЕ,
БЕЗПЕЧНЕ
ТА ЗРУЧНЕ!**



www.erebra.com



**ДІТЯМ І ДОРΟΣЛИМ
ПРИ БУДЬ-ЯКІЙ ХВОРОБИ
СТАНЕ У НАГОДІ!**

РП №UA/12485/01/01 від 01/08/2017

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

РЕКЛАМА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ УВАЖНО ОЗНАЙОМТЕСЬ З ІНСТРУКЦІЄЮ ТА ПРОКОНСУЛЬТУЙТЕСЬ З ЛІКАРЕМ

УДК 616.3-008. 1-053.2-003.96

Ю.В. Марушко, А.О. Асонов, Т.В. Гицак

Роль магнію в організмі людини та вплив зменшеного вмісту магнію на якість життя дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):124-130; doi 10.15574/SP.2019.97.124

Серед патологій елементного статусу у населення України недостатність магнію займає провідну позицію. Особливо часто такий дефіцит виявляється у дитячому і підлітковому віці, коли внаслідок інтенсивного розвитку дитини підвищені потреби у магнію не відповідають його надходженню з їжею. У статті наведено дані літератури і результати власних досліджень авторів, що свідчать про доцільність визначення рівня магнію при багатьох соматичних захворюваннях, а також необхідність своєчасної корекції магнієвого дефіциту.

Корекція дефіциту магнію шляхом використання органічних солей магнію і піридоксину (Магне-В6®) сприяє поліпшенню клітинного метаболізму та енергозабезпечення, стабілізації мембрани і формуванню фізіологічних умов для сприйняття клітинами організму специфічної терапії основного захворювання. Застосування Магне-В6® дозволяє впливати на базові ланки патогенезу багатьох захворювань, пов'язаних із дефіцитом магнію, з порушеннями енергетичного та електролітного обмінів, а також сприяти відновленню адаптаційних резервів організму.

Ключові слова: дефіцит магнію, діти, Магне-В6®.

The role of magnesium in humans and the effect of reduced magnesium on the quality of life of children with gastro-esophageal reflux disease

Iu.V. Marushko, A.O. Asonov, T.V. Hyschak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Among the pathologies of element status in Ukraine's population magnesium deficiency occupies a leading position. Very often this deficiency appears in childhood and adolescence, when due to intensive child development increased magnesium need not meet his admission with food. The article presents literature data and the results of individual studies authors demonstrate feasibility of determining the level of magnesium in many somatic diseases and the need for timely correction of magnesium deficiency.

Correction of magnesium deficiency by using organic salts of magnesium and pyridoxine (Magne-B6®) improves cellular metabolism and energy supply, stabilizing the membrane and the formation of physiological conditions for the perception of body cells specific treatment of the underlying disease. The use of Magne-B6® base can influence the pathogenesis of many diseases associated with magnesium deficiency, with disturbances of the energy and electrolyte metabolism and help restore adaptive reserves of the organism.

Key words: magnesium deficiency, children, Magne-B6®.

Роль магния в организме человека и влияние сниженного содержания магния на качество жизни детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Ю.В. Марушко, А.А. Асонов, Т.В. Гицак

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

Среди патологий элементного статуса у населения Украины недостаточность магния занимает ведущую позицию. Особенно часто такой дефицит проявляется в детском и подростковом возрасте, когда вследствие интенсивного развития ребенка повышенные потребности в магнии не соответствуют его поступлению с пищей. В статье представлены данные литературы и результаты собственных исследований авторов, которые свидетельствуют о целесообразности определения уровня магния при многих соматических заболеваниях, а также необходимости своевременной коррекции магниевого дефицита.

Коррекция дефицита магния путем использования органических солей магния и пиридоксина (Магне-В6®) способствует улучшению клеточного метаболизма и энергообеспечения, стабилизации мембраны и формированию физиологических условий для восприятия клетками организма специфической терапии основного заболевания. Применение Магне-В6® позволяет влиять на базовые звенья патогенеза многих заболеваний, связанных с дефицитом магния, с нарушениями энергетического и электролитного обменов, а также способствовать восстановлению адаптационных резервов организма.

Ключевые слова: дефицит магния, дети, Магне-В6®.

Серед патологій елементного статусу су населення України недостатність магнію займає провідну позицію поряд із дефіцитом йоду, кальцію, цинку, селену тощо. Особливо часто такий дефіцит виявляється у дитячому і підлітковому віці, коли внаслідок інтенсивного розвитку дитини підвищені потреби у магнію не відповідають його надходженню з їжею [25].

Проведені останніми роками дослідження показали, що до 4-х років низький рівень магнію у сироватці крові спостерігається у 12% дітей, у віці 5–11 років – у 28% [56]. За іншими даними, дефіцит магнію виявляється у 40% дів-

чаток і 35% хлопчиків віком від 1 до 11 років і є більш виразним, ніж дефіцит міді, цинку і заліза [46]. Значний дефіцит магнію (у 33,6–42,5% дітей) притаманний дітям старше 13 років [8,23].

Така ситуація пов'язана із сучасними технологіями обробки харчових продуктів (рафінування) та застосуванням мінеральних добрив, що призводить до зменшення вмісту магнію у ґрунті і продуктах харчування. Також має значення порушення режиму харчування, надлишок кальцію в їжі, запальна патологія травного каналу і порушення всмоктування. Виснаження депо магнію відбувається при стресі і фізичних перевантаженнях.

Мета роботи — узагальнити дані літератури та власні дослідження впливу дефіциту магнію на здоров'я та якість життя дітей.

Роль магнію в організмі людини багатогранна. Він необхідний для нормального перебігу багатьох біохімічних реакцій і фізіологічних процесів, що забезпечують енергетику і функціонування різних органів. Зокрема магній, як кофактор, бере участь у гліколізі і гідролітичному розщепленні аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ). До 80–90% внутрішньоклітинного магнію знаходиться в комплексі з АТФ. Перебуваючи в комплексах з АТФ, іони магнію забезпечують вивільнення енергії через активність магнійзалежних АТФ-аз та необхідні для всіх енергетичних процесів в організмі. Як кофактор піруватдегідрогеназного комплексу іони магнію забезпечують надходження продуктів гліколізу до циклу Кребса і перешкоджають накопиченню лактату. Крім того, магній активно бере участь в анаболічних процесах: синтезі і розпаді нуклеїнових кислот, синтезі білків, жирних кислот і ліпідів.

Магній регулює стан клітинної мембрани, трансмембранне перенесення іонів кальцію і натрію, контролює процеси обміну в кардіоміоцитах, зменшує виділення катехоламінів і альдостерону при стресових реакціях, що визначає його гіпотензивний ефект. Магній необхідний для адекватного функціонування імунної системи.

Визначені механізми участі магнію в утворенні кісткової тканини. Так, магній сприяє підтримці нормального рівня кальцію у кістковій тканині та його постійному оновленню в кістці, перешкоджає втратам кальцію. Доведено, що тривалий дефіцит магнію, особливо у поєднанні з гіподинамією і дефіцитом кальцію, є однією з умов для формування сколіозу та остеохондрозу хребта.

Магній є одним з основних елементів, що підтримує баланс процесів збудження-гальмування [17]. Його вважають одним із компонентів стреслімітуючої системи організму, оскільки всі його ефекти спрямовані на зменшення проявів стресу і нормалізацію адаптаційних процесів [31]. Доведено, що магній бере активну участь у синтезі мелатоніну, який називають центральним гормоном адаптації [4]. Складний механізм взаємодії магнію і мелатоніну ще не з'ясований остаточно, проте відомо, що на деякі функції організму вони діють синергічно [7].

У підтриманні функції міокарда магній є синергістом калію [11, 20]. Внаслідок дефіци-

ту магнію збільшується відкладення солей кальцію в судинах [57].

Недостатність магнію в організмі супроводжується підвищенням рівня маркерів окисного стресу. Паралельно відбувається послаблення антиоксидантного захисту. Причому в розвиток окисного стресу залучаються системні реакції гіперактивації запалення і дисфункції ендотелію судин, а також зміни на клітинному рівні, включаючи дисфункцію мітохондрій і утворення надлишку жирних кислот [39].

Магній надходить в організм с їжею і водою. Особливо багата на магній рослинна їжа (свіжі або приготовлені на пару овочі, бобові, горіхи, крупи — гречана, пшенична, перлова, вівсяна). У шлунково-кишковому тракті абсорбується до 40–50% магнію, що надходить з їжею. Підвищується всмоктування магнію у присутності вітаміну В6 і деяких органічних кислот (молочної, орогової та аспарагінової).

Процеси транспорту іонів магнію в організмі регулюються рядом гормонів, серед яких антидіуретичний гормон, глюкагон, кальцитонін, паратгормон та інсулін.

Регуляція магнієвого гомеостазу на клітинному рівні відбувається за допомогою білків TRP (transient receptor potential) — TRPM6 і TRPM7. TRPM6 відповідає за магнієвий гомеостаз на рівні організму, а TRPM7 — на клітинному рівні. TRPM6 експресується переважно в нирках, кишечнику, легенях, TRPM7 — у всіх органах і тканинах. Первинна гіпомagneмія пов'язана з мутацією генів TRPM6 і виникає внаслідок багатьох причин, основними з яких є аліментарний дефіцит і стресові ситуації, що виснажують депо магнію [5].

Потреба в магнію у дітей від народження до статевого дозрівання становить 10–30 мг/кг маси тіла на добу.

Недоношеним дітям із гестаційним віком <32 тижнів необхідно вдвічі більше магнію, оскільки ефективність усмоктування в кишечнику у них знижена. Коли збільшення маси м'язів і кісток стабілізується, потреба в магнію зменшується до 6 мг/кг на добу.

Таблиця 1

Середньодобові норми потреби в магнію (В.А. Тутельян, В.Б. Спіричев із доповненнями В.І. Ципрян, 2007)

Вікова група	Норма вживання магнію (мг)
Діти до 12 місяців	55–70
Від 1 до 3 років	150
Від 4 до 6 років	200
Від 7 до 10 років	250
Від 11 до 17 років	300

Потребу в магнії у різні вікові періоди показано в табл. 1.

Магній виводиться з організму через нирки, й інтенсивність екскреції визначається концентрацією магнію у сироватці крові.

Неоднорідність розподілу магнію в різних тканинах організму, переважний вміст його всередині клітини утруднюють діагностику магнієвого дефіциту тільки за вмістом у крові. Як показують дані літератури [10], а також наші власні дані [9], зниження вмісту магнію у сироватці крові відбувається лише за виразного дефіциту цього іона.

За даними літератури, магнійдефіцитний стан у дітей констатують за рівнів магнію в сироватці крові менше 0,8 ммоль/л [23,37].

Визначення магнію в еритроцитах більш інформативне порівняно із визначенням у сироватці крові. У нормі вміст магнію в еритроцитах становить 1,65–2,65 ммоль/л.

Норма вмісту магнію в добовій сечі становить 3–50 ммоль/добу, у спинномозковій рідині — 1,1–1,5 ммоль/л (Н.У. Тиц, 2001), слині — 0,08–0,53 ммоль/л, у конденсаті видихуваного повітря — 0,0094 моль/л (А.И. Кирсанов, 2001).

Встановлено, що вміст магнію в сечі прямо корелює з внутрішньоклітинним вмістом цього катіону [53]. Добова екскреція магнію із сечею в нормі знаходиться у межах 2,1–6,4 ммоль/добу, її зменшення є одним із компенсаторних механізмів, що необхідний для підтримання його сталого рівня в крові, тканинах та дає можливість діагностувати дефіцит магнію більш точно, навіть на ранніх стадіях. Так, за нашими даними [29,33], зниження рівня магнію у сироватці крові виявляється у 13,4–18,7% дітей 8–16 років з астеничним синдромом на тлі різної соматичної патології, а в добовій сечі — у 94,4% випадків.

У дітей з виразною астеною спостерігається в 1,8 рази менша екскреція магнію із сечею порівняно з дітьми без астеничного синдрому.

Визначати рівень магнію разом з іншими мінеральними елементами можна за їх вмістом у волоссі. Рівень магнію у волоссі відображає стійкі показники, що сформувалися за великі проміжки часу (тижні, місяці, роки).

Клінічні прояви дефіциту магнію неспецифічні і залежать від ступеня дефіциту. Їх поділяють на:

- серцево-судинні (ангіоспазм, артеріальна гіпертензія, дистрофія міокарда, тахікардія, аритмії, подовження інтервалу QT, схильність до тромбозів, розвиток ате-

росклерозу, патологічний перебіг вагітності);

- неврологічні (синдром хронічної втоми, вегетативна дисфункція, погіршення уваги, депресія, страх, тривога, запаморочення, мігрень, порушення сну, парестезії, тетанія);
- вісцеральні (бронхоспазм, ларингоспазм, гіперкінетичні проноси, спастичні запори, пілороспазм, нудота, блювота, дискінезія жовчовивідних шляхів і холелітіаз, дифузний абдомінальний біль, утворення каменів у нирках);
- м'язові (судоми скелетних м'язів, посилення скорочень матки — викидні, передчасні пологи).

Дані літератури свідчать про значну поширеність дефіциту магнію за різних соматичних захворювань і значення іонів магнію в адаптаційних процесах [38], у тому числі при адаптації в стресових ситуаціях [2,17,37].

Високий рівень адреналіну і норадреналіну в стані стресу сприяє виведенню магнію із клітин, зменшенню його внутрішньоклітинного вмісту та високій концентрації у первинній сечі у вигляді нерозчинних солей [17].

У дітей дефіцит магнію потенціює розвиток аутизму, дислексії, девіантних форм поведінки, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю [10].

Дефіцит магнію підвищує чутливість організму до інфекції, у тому числі до нейроінфекції (Banerjee, 1999; Roberts, 1999). При дефіциті магнію в організмі бактеріальний токсичний шок відбувається більш виразно, і мікроорганізми більш активно продукують β-лактамазу, що визначає стійкість до впливу антибіотиків пеніцилінового ряду. При дефіциті магнію золотистий стафілокок посилено продукує токсин-1, який відповідає за розвиток синдрому токсичного шоку [25].

З боку ЦНС дефіцит магнію призводить до підвищення активності глибоких сухожильних рефлексів, атаксії, тремору, дезорієнтації, судомних станів, ністагму, парестезії. При дефіциті магнію знижується і гострота слуху. Втрата слуху, спричинена шумом (понад 85 децибел), поглиблюється дефіцитом магнію. У дослідженнях Gaspar (1995) встановлено, що призначення препаратів магнію в дозі 167 мг протягом 2 міс пацієнтам із втраченою слуху, викликаною шумом, призводить до покращення слуху [24].

Встановлено, що дефіцит магнію призводить до ураження нейронів головного мозку

і може сприяти розвитку депресивних станів у дітей [51].

На думку В.Т. Abbasi та співавт. [39], магній грає ключову роль у регуляції сну, оскільки є природним антагоністом N-метил-D-аспарагінової кислоти та агоністом ГАМК.

Дефіцит магнію є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [27], у тому числі артеріальної гіпертензії (АГ) і порушень серцевого ритму [16,32].

Несприятливі ефекти дефіциту магнію на серцево-судинну систему відзначають у вигляді підвищення тону судин [16], а також підвищення чутливості до вазоконстрикторних агентів: серотоніну, ангіотензину, норадреналіну, ацетилхоліну [21].

Дослідження магнію у сироватці крові дозволяє виявити рівень магнію менше 0,74 ммоль/л у 27,3% дітей 6–10 років і у 36,0% дітей 11–15 років із передгіпертензією, та у 45,6% дітей 6–10 років і у 49,6% дітей 11–15 років з гіпертензією [43,49].

У більшості робіт виявляють негативний кореляційний зв'язок між рівнем магнію в сироватці крові та артеріальним тиском (АТ) [26,39].

Показаний зворотний зв'язок між вмістом магнію та альдостерону у хворих на АГ.

При збільшенні рівня альдостерону в крові кількість магнію зменшується, що пояснюють його збільшеним виділенням [55].

Встановлено, що дефіцит магнію негативно впливає на функціонування мітохондрій, призводячи до суттєвого зниження енергетичного метаболізму міокарда [15].

Виявлено зниження функціональних резервів серця в умовах дефіциту магнію [35]. На тлі дефіциту магнію знижується активність ферментів ліпідного метаболізму і вуглеводного обміну, що створює умови для швидкого накопичення надлишку жирової тканини у дітей [17]. Особливо чіткі взаємовідносини між рівнем магнію у сироватці крові і АТ формуються в осіб з метаболічним синдромом [50,54].

Також виявлено значну роль дефіциту магнію у розвитку ендотеліальної дисфункції і продемонстровано негативний кореляційний зв'язок між рівнем магнію у сироватці крові і товщиною комплексу інтима-медіа сонної артерії [57].

У процесі інтенсивного зростання з недостатністю магнію пов'язують більш виразні клінічні прояви дисплазій сполучної тканини [22].

Магній, поряд із кальцієм, необхідний для досягнення оптимальної мінеральної щільності

кісткової тканини у дітей, що запобігає розвитку остеопорозу у подальшому житті.

В експериментальних і клінічних дослідженнях було встановлено, що більш низькі рівні магнію в плазмі крові асоційовані з патологією печінки. Вивчення рівнів іонізованого магнію показало більш низькі рівні магнію у сироватці у пацієнтів з патологією печінки [52]. Дефіцит магнію прискорює накопичення вільного заліза в печінці. Вільне, незв'язане трьохвалентне залізо (Fe^{3+}) є яскраво вираженим прооксидантом. В експерименті дефіцит магнію призводив до збільшення всмоктування вільного заліза в кишечнику і зниження рівнів еритроцитів (можливо, у результаті зниження стабільності клітинної мембрани). Цікаво відзначити, що при Mg-дефіцитній дієті гемолітична анемія розвивалася інтенсивніше [53].

Довгострокове споживання фізіологічно достатніх доз магнію знижує ризик виникнення жовчнокам'яної хвороби. Дефіцит магнію, навпаки, сприяє виникненню дисліпідемії, що є однією з патофізіологічних причин згущення жовчі, випадання пластівців та утворення жовчних каменів [34].

З'являються експериментальні роботи, які показують, що дефіцит магнію може впливати на розвиток гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Відомо, що гладком'язове скорочення лежить в основі регуляції судинного тону взагалі, а баланс іонів Ca^{2+} та Mg^{2+} [40], підтримуючи адекватний кровотік і трофіку підслизового шару стравоходу, забезпечує й поступовий захист слизової оболонки. Тому дисбаланс і/або дефіцит вказаних іонів можуть порушувати процеси нервово-м'язової передачі й скорочень м'язів, що у свою чергу сприятиме виникненню дискінезій верхніх відділів шлунково-кишкового каналу, що проявляється у вигляді рефлюксів на різних рівнях [6].

Отже, недостатня забезпеченість організму магнієм має значний вплив на здоров'я та якість життя дитини.

Нами на кафедрі педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця проводиться комплексне обстеження дітей з метою діагностики та лікування ГЕРХ. Серед методів обстеження пацієнтів із ГЕРХ нами використовується дослідження рівня магнію у добовій сечі. Для оцінки якості життя використовується українська версія загального запитальника PedsQL 4.0 – Pediatric Quality of Life Questionnaire, що перекладений 22 мовами та адаптова-

ний для дітей і підлітків віком від 2 до 18 років [56]. Даний запитальник містить анкети для дітей різних вікових груп (2–4 роки, 5–7 років, 8–12 років та 13–18 років) та їхніх батьків. Діти, що беруть участь у нашому дослідженні, відповідають на 23 питання анкети, які поділені на 4 блоки, що стосуються фізичного, емоційного, соціального функціонування та функціонування дитини у школі. Аналогічні блоки питань мають і батьки у анкеті для оцінки якості життя своєї дитини.

За результатами опитування нами встановлено, що у дітей з ГЕРХ, які мають знижену екскрецію магнію у добовій сечі, якість життя є гіршою порівняно з дітьми, які мають нормальні показники екскреції магнію із сечею. Отримані результати потребують подальшого вивчення впливу забезпеченості магнієм організму дитини з патологією шлунково-кишкового тракту.

Методи корекції дефіциту магнію включають дієтичні заходи і фармакотерапію.

Аліментарний дефіцит магнію трапляється найчастіше, тому при складанні рекомендацій щодо харчування слід враховувати не тільки кількісний вміст речовини в продуктах харчування, але й біодоступність. Так, свіжі овочі, фрукти, зелень (петрушка, кріп, зелена цибуля тощо), горіхи нового врожаю характеризуються максимальною концентрацією та активністю магнію. При заготівлі продуктів для зберігання (сушінні, в'ялenni, консервації тощо) концентрація магнію знижується незначно, але його біодоступність різко падає (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст магнію у продуктах харчування (А.В. Скальний, з доповненнями В.І. Ципрян 2007 р.)

Продукт	Вміст Mg, мг на 100 г продукту
Крупа гречана ядриця	200
Пластівці вівсяні «Геркулес»	129
Крупа вівсяна	119
Крупа пшенична	88
Крупа рисова	48
Хліб пшеничний зерновий	74
Хліб житній	47
Молоко сухе цільне	119
Молоко сухе знежирене	160
Молоко згущене	34
Сир	50
Рибні вироби	116
Кавун	224
Горох	90
Шпинат	83
Капуста брюссельська	42
Салат	40
Морква	38

За даними літератури, для корекції магнієвого дефіциту застосовують різні сполуки магнію: магнію сульфат, магнію аскорбінат, магнію хлорид, магнію цитрат, магнію аспарагінат, магнію гідроксид, магнію глюконат, магнію оротат, магнію тіосульфат, магнію гідроаспартату тетрагідрату тощо.

Серед усіх сполук магнію останнім часом у корекції магнієвого дефіциту перевага надається органічним з'єднанням магнію, передусім комплексам з біологічними лігандами природного походження (лактат магнію у комплексі з піридоксином, амінокислотами). Такі препарати мають найвищу біодоступність [22].

Особливо ефективною, за даними літератури, є комбінація магнію і піридоксину [15,37,21,22]. Піридоксин і безпосередньо впливає на регуляцію судинного тонуусу, і має здатність потенціювати дію магнію та покращувати всмоктування іонів магнію в шлунково-кишковому тракті [1,12,14].

Застосування органічних солей магнію у вигляді підолату і лактату в комплексі з піридоксином (комбінований препарат «Магне-В6®») у моно- і комплексній терапії відкриває великі можливості для лікування широкого кола захворювань, що супроводжуються дефіцитом магнію.

Перевагою препарату «Магне-В6®» є його випуск у двох лікарських формах: таблетки та розчин для перорального застосування. Таблетки призначаються пацієнтам від 6 років, розчин для перорального застосування — дітям усіх вікових груп, маса яких більше 10 кілограмів.

Розчин приймають під час їжі. Вміст ампули необхідно розводити у половині склянки води.

Вміст магнію в кожній ампулі еквівалентний вмісту 100 мг Mg²⁺ (у вигляді магнію лактату дигідрату та магнію підолату), у кожній таблетці Магне-В6® — 48 мг Mg²⁺ (у вигляді магнію лактату дигідрату), у кожній таблетці Магне-В6® Антистрес (у вигляді магнію цитрату) — 100 мг Mg²⁺. Більший вміст Mg²⁺ у препараті «Магне-В6® Антистрес» дозволяє приймати удвічі менше таблеток, ніж при застосуванні Магне-В6®. Так, Магне-В6® дітям 6–12 років призначають по 4–6 таблеток на добу за 2–3 прийоми під час їжі; старше 12 років та дорослим — по 6–8 таблеток на добу. При цьому дозування таблеток Магне-В6® Антистрес у дітей 6–12 років становить 2–4 таблетки на добу, розподілені на 2–3 прийоми, старше 12 років — 3–4 таблетки.

Як показало дослідження О.А. Громової [14], застосування ампульної форми Магне-В6®

забезпечує стрімке підвищення рівня магнію в плазмі крові (протягом 2–3 годин), що важливо для швидкої ліквідації магнієвого дефіциту. Водночас прийом таблеток Магне-В6® сприяє більш тривалому (протягом 6–8 годин) утриманню підвищеної концентрації магнію в еритроцитах, тобто його депонуванню.

У інструкції до препарату «Магне-В6®» вказується, що в якості побічних ефектів від застосування можливі алергічні реакції, включаючи анафілактичні реакції та бронхоспазм, висипання на шкіри, діарею, абдомінальний біль. Важливо враховувати, що одночасне застосування препаратів, які містять фосфати та солі кальцію, може значно зменшувати всмоктування магнію в шлунково-кишковому тракті.

Е.С. Акарачкова вказує, що магнієві препарати можуть бути гарною альтернативою транквілізаторам та анксиолітикам [3].

Доведено, що терапія препаратами магнію знижує рівень симпатичних і відновлює парасимпатичні впливи на регуляцію серцевого ритму, встановлюючи рівновагу у вегетативній нервовій системі [1,3]. Виявлено зменшення товщини інтима-медіа сонної артерії при призначенні препаратів магнію [47], що відкриває широкі перспективи використання препаратів на основі магнію для корекції ендотеліальної дисфункції при багатьох захворюваннях.

Застосування препаратів магнію сприяє активізації природних механізмів адаптації і підвищенню стійкості до стресу у дітей [1,2], а також сприяє нормалізації нічного сну у дітей [33]. Результати досліджень показали, що додавання магнію в раціон підвищує і гармонізує

продукцію ендogenous мелатоніну і знижує рівень кортизолу [39].

В експерименті було підтверджено, що препарати магнію потенціюють дію антигіпертензивних препаратів, що підвищує ефективність комплексної терапії [44]. В опублікованих нами роботах [29,30] виявлена висока ефективність комбінованого препарату «Магне-В6®» у дітей з астеничним синдромом, що є наслідком хронічних стресових станів. Прийом Магне-В6® у цієї категорії пацієнтів, призводячи до стимуляції стреслімітуючих програм адаптації, здатний нормалізувати адаптаційні порушення і підвищити стійкість організму до тривалої дії стресових факторів, підвищити загальний рівень здоров'я та якість життя в цілому. У дітей із незначними проявами астенії достатнім є застосування препарату протягом одного місяця. Дітям із більш виразними проявами астенії для нормалізації самопочуття і настрою необхідна терапія препаратами магнію не менше двох місяців.

Висновки

1. Дефіцит магнію має значний вплив на здоров'я дитини та є актуальною проблемою педіатрії.

2. У дітей із ГЕРХ, які мають знижену екскрецію магнію у добовій сечі, якість життя є гіршою порівняно з дітьми, у яких нормальні показники екскреції магнію із сечею.

3. Застосування магнію та вітаміну В6 дозволяє впливати на базові ланки патогенезу багатьох захворювань, пов'язаних із дефіцитом магнію, з порушеннями енергетичного та електrolітного обміну, а також сприяти відновленню адаптаційних резервів організму.

ЛІТЕРАТУРА

- Акарачкова ЕС, Вершинина СВ, Котова ОВ, Рябоконт ІВ. (2013). Основы терапии и профилактики стресса и его последствий у детей и подростков. Вопросы совр педиатрии.3:38–44.
- Акарачкова ЕС, Вершинина СВ, Котова ОВ, Рябоконт ІВ. (2014). Алгоритм диагностики, лечения и профилактики стресса и стресс-связанных расстройств у детей и подростков. Вопросы практич. педиатрии.6:24–31.
- Акарачкова ЕС, Вершинина СВ. (2013). Роль магния в процессах нейрорепротекции и нейропластичности. Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова. 2:80–83.
- Арушанян ЭБ, Бейер ЭВ. (2012). Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин — универсальный естественный адаптоген. Успехи физиол наук.43:2:82–100.
- Бабанов СА. (2015). Маг по имени Магний. Новая аптека. 4:70.
- Бичков МА, Яхницка ММ. (2016). Особливості вмісту електролітів у шлунковому соку хворих на гастроэзофагальну рефлексну хворобу. Україна Здоров'я нації. 1–2 (37-38):16–18.
- Бурчинский СГ. (2013). Мелатонин и его возможности в неврологической практике. Український вісн психоневрол.21.1(74):112–117.
- Вяткина ИС, Лабыгина АВ, Сутурина ЛВ и др. (2014). Дефицит магния и показатели тревожности у девушек-студенток. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2:94–99.
- Гишак ТВ, Марушко ЮВ. (2011). Обмін магнію у дітей та роль дефіциту магнію у клінічній практиці. Современная педиатрия. 5(39):89–93.
- Громова ОА, Егорова ЕЮ, Торшин ИЮ и др. (2010). Перспективы применения магния в педиатрии и детской неврологии. Журнал Педиатрии им ГН Сперанского.7:9–14.
- Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ и др. (2013). Калийсберегающие свойства магния. Кардиология.10:38–48.
- Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ и др. (2014). Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. Кардиология.10:63–71.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Волков АЮ, Шербо СН. (2014). Значение для клинической практики ранней диагностики дефицита магния при определении его в различных биосубстратах. Российский вестн акушера-гинеколога. 5:101–110.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ и др. (2009). Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнесодержащих препаратов. Фарматека. 10:63–68.

15. Громова ОА, Торшин ИЮ, Рудаков КВ. (2014). Систематический анализ магнийзависимых митохондриальных белков. Кардиология.9:86–92.
16. Громова ОА, Торшин ИЮ, Юдина НВ и др. (2014). Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов. Кардиология.7:66–72.
17. Громова ОА, Федотова ЛЭ, Гришина ТР и др. (2014). Роль магния в формировании метаболического синдрома, коррекции избыточного веса и ожирения у детей и подростков. Педиатрия.2:123–133.
18. Громова ОА, Федотова ЛЭ, Калачева АГ и др. (2013). Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей. Педиатрия.5:110–121.
19. Громова ОА. (2014). Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков. Педиатрическая фармакология.1:20–30.
20. Громова ЮА, Торшин ИЮ, Калачева АГ, Гришина ТР. (2016). О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда. Кардиология. 3:73–80.
21. Драпкина ОМ, Гегенава ББ. (2014). Дефицит магния в кардиологии. Терапевтический архив. 12:104–106.
22. Калачева АГ, Громова ОА, Керимкулова НВ и др. (2012). Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния. Лечащий врач.3:59–64.
23. Каркашадзе ГА, Намазова-Баранова ЛС, Мамедьяров АМ и др. (2014). Дефицит магния в детской неврологии: что нужно знать педиатру? Вопросы совр педиатрии.5:17–25.
24. Квашнина ЛВ. (2016). Влияние дефицита магния на формирование «болезней цивилизации» у детей. Здоров'я України. Тематичний номер:14–15.
25. Майданик ВГ, Сміян ОІ, Бинда ТП, Савельева-Кулик НО. (2013). Клініко-патогенетична характеристика вегетативних дисфункцій та їх лікування у дітей: навчальний посібник. Суми: Сумський держ. у-т:173.
26. Макарова ТП, Хабибрахманова ЗР, Садыкова ДИ, Чиликина ЮМ. (2012) Состояние элементного гомеостаза у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. Казанский мед журн.2:184–190.
27. Мартынов АИ, Урлаева ИВ, Акатова ЕВ, Николин ОП. (2014). Значение дефицита магния в кардиологии. Consilium medicum.1:43–46.
28. Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2012). Корекція недостатності магнію у дітей та підлітків з астенічним синдромом та первинною артеріальною гіпертензією. Методичні рекомендації для лікарів. Київ:29.
29. Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2013). Ефективність застосування Магне-В6 при астенічному синдромі і порушеннях нічного сну у дітей. Современная педиатрия. 6(53):37–44.
30. Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2013). Корекція дефіциту магнію у дітей та підлітків з астенічним синдромом. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. уч., Харків, 28 бер. 2013. Харків:20–22.
31. Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2014). Системні механізми адаптації. Стрес у дітей: монографія. Київ:138.
32. Мубаракшина ОА, Сомова МН. (2014). Препараты магния в комплексной терапии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека.9: 55–58.
33. Немкова СА, Маслова ОИ, Заваденко НН и др. (2015). Комплексная диагностика и коррекция нарушений сна у детей. Педиатрическая фармакология.2:180–189.
34. Рахманов РС, Разгулин СА, Тарасов АВ. (2014). Оценка витаминно-минерального статуса и гуморального иммунитета юношей при психосоциальной адаптации акклиматизации. Медицинский альм. 2:149–151.
35. Спасов АА, Желтова А, Харитоновна МВ. (2012). Магний и окислительный стресс. Российский физиологич. журн.7:915–923.
36. Спасов АА, Харитоновна МВ, Иежица ИН и др. (2012). Функциональные резервы сердца в условиях алиментарного дефицита магния. Кардиология. 10:39–44.
37. Тарасов ЕА, Блинов ДВ, Зимовина УВ, Сандакова ЕА. (2015). Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии. Терапевтический арх.9:114–122.
38. Школьникова МА, Клейменова НИ, Дикевич ЕП, Ерастова ЕК. (2011). Применение препаратов магния при лечении нарушений ритма сердца у детей. Российский вестн перинатол и педиатрии. 2:63–68.
39. Abbasi B. (2012). The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. J Res Med Sci.17(12):1161–1169.
40. Akata T. (2007). Cellular and molecular mechanisms regulating vascular tone. Part 1: basic mechanisms controlling cytosolic Ca²⁺ concentration and the Ca²⁺-dependent regulation of vascular tone. J Anesth.21:220–231.
41. Astor MC, Lovas K, Wolff AS et al. (2015). Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel TRPM6. Endocr Connect. 4(4):215–222.
42. Coulter M, Colvin C, Korf B et al. (2015). Hypomagnesemia due to two novel TRPM6 mutations. J Pediatr Endocrinol Metab. 1;28 (11-12):1373–1378.
43. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, Hernandez-Ronquillo G et al. (2016). Low Serum Magnesium Levels and Its Association with High Blood Pressure in Children. J Pediatr.168:93–98.
44. Jin K, Kim TH, Kim YH, Kim YW. (2013). Additional antihypertensive effect of magnesium supplementation with an angiotensin II receptor blocker in hypomagnesemic rats. Korean J Intern Med.28(2):197–205.
45. Katayama K, Povalko N, Yatsuga S et al. (2015). New TRPM6 mutation and management of hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia. Brain Dev.37(3):292–298.
46. Mdel C Morales-Ruan, Villalpando S, Garcia-Guerra A et al. (2012). Iron, zinc, copper and magnesium nutritional status in Mexican children aged 1 to 11 years. Slud Publica Mex.54(2):125–134.
47. Mortazavi M, Moeinzadeh F, Saadatnia M et al. (2013). Effect of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and flow mediated dilatation among hemodialysis patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Eur Neurol.69(5):309–316.
48. Ozmen H, Akarsu S, Polat F, Cukurovali A. (2013). The levels of calcium and magnesium, and of selected trace elements, in whole blood and scalp hair of children with growth retardation. Iran J Pediatr.23(2):125–130.
49. Rodriguez-Ramirez M, Simental-Mendia LE, Gonzalez-Ortiz M et al. (2015). Prevalence of Prehypertension in Mexico and Its Association With Hypomagnesemia. Am J Hypertens.28(8):1024–1030.
50. Rotter I, Kosik-Bogacka D, Dolegowska B et al. (2015). Relationship between serum magnesium concentration and metabolic and hormonal disorders in middleaged and older men. Magnes Res.28(3):99–107.
51. Rubio-Lopez N, Morales-Suarez-Varela M, Pico Y et al. (2016). Nutrient Intake and Depression Symptoms in Spanish Children: The ANIVA Study. Int J Environ Res Public Health.22:13–16.
52. Saha H, Harmoinen A, Karvonen AL et al. (1998). Serum ionized versus total magnesium in patients with intestinal or liver disease. Clin Chem Lab Med. 36(9):715–718.
53. Sanchez-Morito N, Planells E, Aranda P, Llopis J. (2000). Influence of magnesium deficiency on the bioavailability and tissue distribution of iron in the rat. J Nutr Biochem.11(2):103–108.
54. Sarrafzadegan N, Khosravi-Boroujeni H, Lotfzadeh M et al. (2016). Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. Nutrition.32(4):409–417.
55. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B et al. (2014). Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. Metabolism.63(1):20–31.
56. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. (2007). Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales. Health and Quality of Life Outcomes.5:43. doi 10.1186/1477-7525-5-43
57. Zaher MM, Abdel-Salam M, Abdel-Salam R et al. (2016). Serum magnesium level and vascular stiffness in children with chronic kidney disease on regular hemodialysis. Saudi J Kidney Dis Transpl.27(2):233–240.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Асонов Антон Алексеевич — ассистент каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-37-09.

Гишак Татьяна Витальевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Статья поступила в редакцию 21.09.2018 г., принята к печати 10.01.2018 г.



МАГНЕ-В₆[®]

Коли нам дВОМ потрібен магній



У вагітних потреба в магнії збільшується, що пов'язано зі зростанням плода та змінами в організмі жінки²

Спосіб застосування та дози.¹

Дорослі: 6–8 таблеток на добу за 2–3 прийоми під час їди.

Максимальна добова доза — 8 таблеток.

SANOFI 

Застосування магнію в період вагітності можливе лише в разі необхідності після консультації з лікарем.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В₆[®], таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ України № 787 від 28.07.2016. Р.П. UA/5476/02/01.

² Дикке Г.Б. Роль магнія при фізіологічній вагітності: контраверсії и доказательства // Медицинский совет. — 2016. — № 19.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформацію про характеристику, лікувальні властивості та можливу побічну дію дізнавайтесь в інструкції для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилианська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01 (дзвінки з мобільних телефонів — згідно із тарифами відповідного оператора).
www.sanofi.ua SAUA.MGP.17.02.0067

УДК 616.31-002-08:615.28

Р.В. Терлецький

Ефективність та безпечність застосування спрею Стоматофіту А міні порівняно із загальноприйнятими засобами при стоматитах у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):132-136; doi 10.15574/SP.2019.97.132

У статті представлено результати післяреєстраційного дослідження шляхом анкетування щодо ефективності місцевого застосування засобу Стоматофіт А міні при стоматитах у дітей у порівнянні із загальноприйнятими лікуванням стоматиту традиційно застосовуваними засобами (метиленовий синій). У дослідженні взяли участь 1198 дітей з проявами стоматиту віком від 2 місяців до 14 років, яким надавалася педіатрична допомога в амбулаторіях України. Серед симптомів оцінювались: біль, дискомфорт дитини, порушення апетиту, наявність афтозних елементів на слизовій ротової порожнини, підвищення температури тіла та порушення загального стану дитини.

Результати застосування спрею Стоматофіт А міні довели його виразну ефективність у боротьбі з локальними та загальними симптомами стоматиту у дітей, а також його гарну переносимість та безпеку.

Ключові слова: стоматит у дітей, Стоматофіт А міні.

The efficacy and safety of Stomatofit A mini spray compared with conventional means for stomatitis treatment in children

R.V. Terletsky

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article presents the results of post-registration study conducted through questionnaire on the effectiveness of local application of Stomatofit A mini for treatment of stomatitis in children as compared with the conventional treatment of stomatitis by traditionally used agents (Methylene blue). The study involved 1198 children with manifestations of stomatitis from 2 months to 14 years of age, who were provided with pediatric care in outpatient clinics in Ukraine. Among the symptoms assessed were: pain, discomfort, eating disorders, presence of aphthous elements on the oral mucosa, increase in body temperature and reduced general condition of the child.

The results of Stomatofit A mini spray application demonstrated its expressive efficacy in combating local and general symptoms of stomatitis in children, as well as its good tolerability and safety.

Key words: stomatitis, children, Stomatofit A mini.

Эффективность и безопасность применения спрею Стоматофита А мини по сравнению с общепринятыми средствами при стоматитах у детей

Р.В. Терлецький

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

В статті представлені результати послереєстраційного дослідження шляхом анкетування ефективності місцевого застосування засобу Стоматофіт А міні при стоматитах у дітей порівняно з загальноприйнятими лікуванням стоматиту традиційно застосовуваними засобами (метиленовий синій). У дослідженні взяли участь 1198 дітей з проявами стоматиту в віці від 2 місяців до 14 років, яким надавалася педіатрична допомога в амбулаторіях України. Серед симптомів оцінювались: біль, дискомфорт дитини, порушення апетиту, наявність афтозних елементів на слизовій ротової порожнини, підвищення температури тіла та порушення загального стану дитини.

Результати застосування спрею Стоматофіт А міні довели його виразну ефективність у боротьбі з локальними та загальними симптомами стоматиту у дітей, а також його хорошу переносимість та безпеку.

Ключевые слова: стоматит у дітей, Стоматофіт А міні.

Проблема лікування стоматитів у дітей постає перед педіатрами досить часто. За даними Natalie Rose Edgar та співавт., на афтозний стоматит припадає 25% рецидивних оральних виразок у дорослих та 40% у дітей [5]. Даних стосовно поширеності стоматиту серед дитячого населення України знайти не вдалося.

Стоматит — це запальне захворювання слизової оболонки ротової порожнини. Етіологія стоматиту надзвичайно різноманітна. Серед етіологічних факторів стоматиту виділяють неспецифічні та специфічні. До першої групи відносять так звані рецидивний афтозний стоматит, фізичні подразнення слизової (прорізування зубів, звичне прикусування щоки або губи, зламані чи нерівні зуби, застосування коригуючих девайсів — брекетів, пластинок,

трейнерів). Специфічними факторами виникнення стоматиту є захворювання вірусної (герпес I, II типу, варіцела-зостер, вірус Коксакі, цитомегаловірус, Епштейна—Барр вірус тощо), грибкової (переважно кандидоз), бактеріальної (гострий некротичний виразковий гінгівіт, актиномікоз, сифіліс тощо) та інших захворювань (глутенова ентеропатія, багатоформна ексудативна еритема, дефіцит заліза, хвороба Кавасакі тощо). Афтозний стоматит може супроводжувати ряд захворювань, зокрема тих, для яких характерний імунодефіцит. Частіше на дане захворювання хворіють діти віком від 1 до 3 років, але й серед дошкільної та підліткової групи зустрічається досить часто.

Основними клінічними симптомами стоматиту є гіперемія, запалення та виразкування

слизової порожнини, що варіюють від поодиноких локалізованих елементів до генералізованих значних уражень. Зазвичай розвивається набряк та гіперемія слизової оболонки, до яких додаються локальні болісні виразки. Рідше утворюються білуваті елементи, ще рідше визначається відсутність видимих суттєвих змін слизової зі значними дискомфорними проявами (синдром печіння в ротовій порожнині). Другим клінічно значущим симптомом стоматиту є постійна болісність зміненої слизової, що викликає відчуття дискомфорту у дитини, зниження апетиту аж до повної відмови від їжі та пиття, що може призвести до значного зневоднення, погіршення загального самопочуття [3]. Усі описані вище симптоми призводять до зниження якості життя дитини. А лікарю-педіатру добре відомо: якщо дитина страждає від болю та дискомфорту, то це відображається на житті всієї родини.

На жаль, даний стан, що часто зустрічається та має характерну клінічну картину, не має чітко визначеного патогенезу, доказових методів діагностики та протокольного лікування.

На пошуковий запит в мережі Інтернет «стоматит у дітей» кирилицею отримано понад 800 результатів, проте майже всі були посиленнями на сторінки форумів, непрофесійних блогів, псевдомедичних порталів тощо; декілька інтерв'ю лікарів-педіатрів про їх власний досвід та бачення проблеми. Вітчизняних доказових даних з даного питання вкрай мало.

Водночас дане захворювання при невчасній діагностиці та некоректному лікуванні може мати серйозний перебіг, що у вкрай важких випадках вимагає госпіталізації для корекції водно-електролітного балансу через значне зневоднення дитини та застосування системного лікування стероїдами [4]. Про зниження якості життя дитини при захворюванні на стоматит ми говорили вище.

У більшості випадків стоматит лікується місцевими антисептичними, знеболювальними та протизапальними засобами; коригуванням дієти, суворим дотриманням гігієни ротової порожнини. Лікувати стоматит повинен лікар-педіатр, стоматологи можуть надавати лише консультативну допомогу на направити до лікаря первинної ланки.

На вітчизняному фармацевтичному ринку присутній певний спектр засобів для лікування стоматиту в педіатричній практиці. Проте майже відсутні засоби, що можуть використовуватися у дітей першого року життя та ран-

нього віку. Більшість застосовуваних засобів не мають комплексної дії, а отже впливають тільки на окремі прояви захворювання. Тому нашу увагу привернув засіб, що не має зазначених вище недоліків.

Стоматофіт А міні — засіб, що випускається у вигляді спрею, наноситься швидко та акуратно. Завдяки зручному аплікатору Стоматофіт А міні легко наносити у будь-яку точку ротової порожнини. Антисептик широкого спектра дії октенідин, що входить до складу засобу, чинить антибактеріальну та протигрибкову дію [2]. Гліцерин утворює захисний шар на слизовій оболонці, забезпечуючи її належну гідратацію. Завдяки вмісту пантенолу, вітамінів В₂ і В₃ Стоматофіт А міні активізує живлення та прискорює регенерацію слизової оболонки ротової порожнини. Олія м'яти та екстракт евкаліпта чинять охолоджувальну та заспокійливу дію. Засіб не протипоказаний при цукровому діабеті [1].

Мета роботи: визначити ефективність та безпечність місцевого застосування засобу Стоматофіт А міні при стоматитах у дітей.

Матеріали та методи. Було проведено післяреєстраційне дослідження шляхом анкетування щодо ефективності місцевого застосування засобу Стоматофіт А міні при стоматитах у дітей у порівнянні із загальноприйнятим лікуванням стоматиту у дітей традиційно застосовуваними засобами (метиленовий синій, традиційна терапія). У дослідженні взяли участь 1198 дітей з проявами стоматиту віком від 2 місяців до 14 років (середній вік $3,28 \pm 2,12$ року), з них 112 (9%) дітей — до 1 року, 670 (56%) дітей віком 1–3 роки, 334 (28%) дітей віком 4–6 років та 82 (7%) дітей віком 7 років і старше.

Дослідження проводилось на базі амбулаторій областей України в період червень-липень 2018 року. Критеріями включення у дослідження були наявність симптомів стоматиту у дитини та погодження батьків на участь дитини у дослідженні. Критеріями виключення — алергічні прояви в анамнезі на компоненти призначуваного лікування або відмова батьків.

Усі діти були оглянуті педіатром під час амбулаторного прийому. Проводилось загальноклінічне обстеження з детальним описом симптомів захворювання, результати якого заносились, крім медичної документації, до уніфікованої анкети. Повторний огляд лікаря проводився на п'ятий день лікування, з метою отримання більш детальної інформації стосов-

но перебігу захворювання під час візиту заповнювалися анкети з описом захворювання на третій та п'ятий дні лікування. Отже, отримано від лікарів первинної ланки по три анкети на кожного пацієнта: на перший, третій та п'ятий день лікування. Лікування розпочиналося у день постановки діагнозу. У анкеті висвітлено наступні пункти: наявність скарг на біль у місці ураження, дискомфорт, неспокій дитини, зниження апетиту, загальний стан дитини. Інтенсивність даних симптомів рангували від «відсутні» до «дуже виразні». Також зібрано дані про наявність гіпертермії, характер змін слизової, їх локалізацію, розмір та кількість елементів (за наявності), наявність збільшених регіонарних лімфовузлів, тривалість висипу. Переносимість місцевих засобів також фіксувалась в анкеті. На третю та п'яту добу захворювання відмічали регрес елементів на слизовій ротової порожнини.

Для встановлення можливої етіології стоматиту 44 дітям проведено мікробіологічне дослідження матеріалу з уражених ділянок слизової ротової порожнини шляхом забору мазка з подальшою верифікацією збудника диско-дифузним методом.

З антисептичною метою 667 дітей отримували місцево Стоматофіт А міні (дослідна група), 531 дитина — традиційну терапію (метиленовий синій, контрольна група). Діти обох груп були порівнянними за віком та важкістю стану на момент огляду в перший день захворювання. Розподіл на групи здійснювався методом конв'єртів.

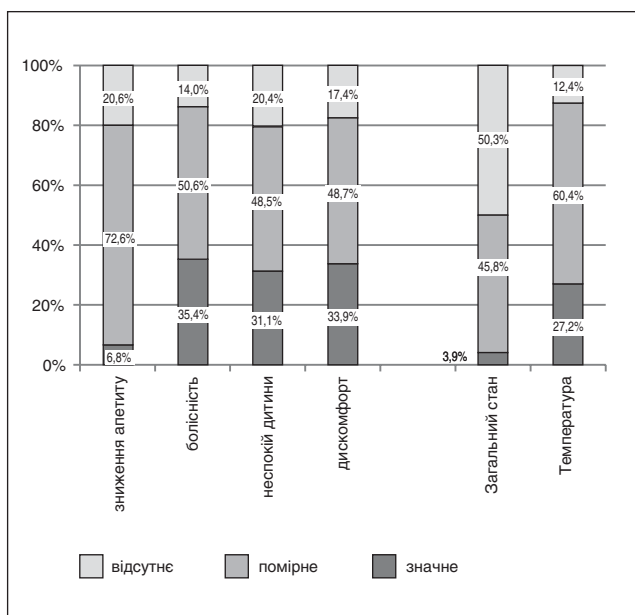


Рис. 1. Розподіл скарг та стану хворих дітей за результатами анкетування та обстеження у перший день

Результати. За результатами обстеження було встановлено, що під час первинного огляду серед скарг у пацієнтів превалювали болісність у ротовій порожнині — у 1030 (86,0%) дітей, дискомфорт — у 990 (82,6%), зниження апетиту — 954 (79,6%), неспокій. Причому сильну та дуже сильну болісність відмічали 423 (35,4%) дитини, а цілковиту відмову від їжі було зафіксовано у 81 (6,8%) дитини.

Загальний стан був незначно порушений у 595 (49,7%) пацієнтів, ще у 20% хворих помірно порушений, що проявлялося катаральним синдромом та невиразним інтоксикаційним синдромом. Так, температурна реакція була відсутня у 149 (12,4%) дітей, ще у 724 (60,4%) визначався субфебрилітет. 293 (24,5%) дитини при огляді мали температуру 38,0–38,9°C, і лише у 21 дитини (1,7%) температура тіла перевищувала 39,0°C під час огляду чи напередодні звернення до лікаря. Серед локальних змін у більшості пацієнтів, переважно на щоках, яснах, губах, визначались 2–4 афтозні елементи (769 — 64,2%) або виразки (у 259 — 21,6%) розмірами до 5 мм. Гіперемія слизової визначалась у 447 (37,3%) пацієнтів разом із зазначеними вище елементами чи самостійно. Зміни у регіонарних лімфовузлах були відсутні у 722 (60,3%) дітей, їх помірне збільшення виявлялося у 430 (35,9%) дітей і лише у 5,5% вони були болісні.

За результатами мікробіологічного дослідження встановлено, що у 19 (43,2%) дітей був відсутній ріст патологічної флори, що вказує на неспецифічну чи вірусну етіологію, у 15 (34,1%) виявлено *Candida albicans* у помірній кількості. У 24 (54,5%) дітей виявлено бактеріальну патогенну мікрофлору: у 15 (34,1%) висівалась *S. aureus* у помірній та незначній кількості, у 6 (13,6%) дітей висівалась *E. coli*, в одиничних випадках — *K. pneumonia*, *E. cloacae* та *E. aerogenes*, при цьому у 10 (22,7%) дітей висівалась мікст-флора.

За результатами повторного анкетування встановлено, що на третій день застосування локальних засобів у більшості дітей спостерігалась позитивна динаміка. Так, скарги на болісність були відсутні у 285 (42,7%) дітей основної групи та 146 (27,5%) контрольної групи. Помірний больовий синдром відмічали 322 (48,3%) та 298 (56,1%) дітей групи Стоматофіту А міні та групи традиційної терапії відповідно. На п'ятий день спостереження болісність була практично відсутня у 543 (81,4%) дітей, що отримували Стоматофіт А міні, та у 311 (58,6%) дітей, які отримували традиційну терапію; і лише

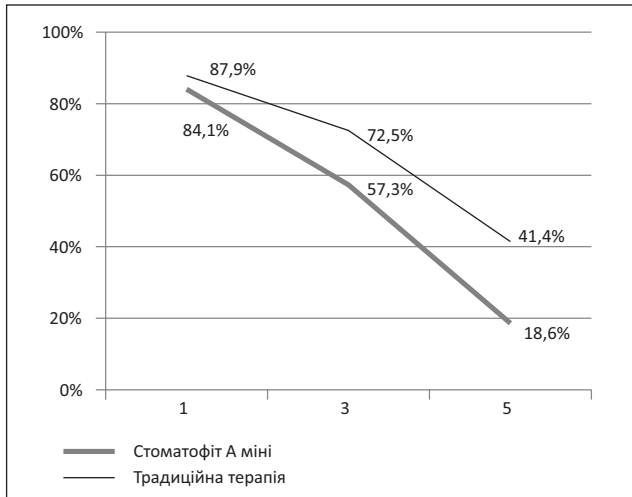


Рис. 2. Динаміка зменшення больового синдрому в різних групах дітей

у 7 (1,0%) дітей, що отримували Стоматофит А міні, та у 28 (5,3%), які отримували традиційну терапію, зберігався суттєвий больовий синдром (рис. 2). Дані результати свідчать про кращу ефективність досліджуваного засобу.

У дітей, що отримували Стоматофит А міні, дискомфорт у ротовій порожнині був відсутній у 46,0% випадків на третій день та у 83,7% випадків на п'ятий день порівняно з традиційною терапією (28,2% та 63,3% відповідно). Значно покращився апетит у 63,9% дітей досліджуваної групи та у 51,4% дітей контрольної групи (рис. 3).

При об'єктивному обстеженні дитини педіатром встановлено позитивну динаміку регресу елементів: у 415 (62,2%) дітей, що отримували Стоматофит А міні, та у 196 (36,9%) дітей, які отримували традиційну терапію, до п'ятого дня були відсутні будь-які зміни слизової (рис. 4).

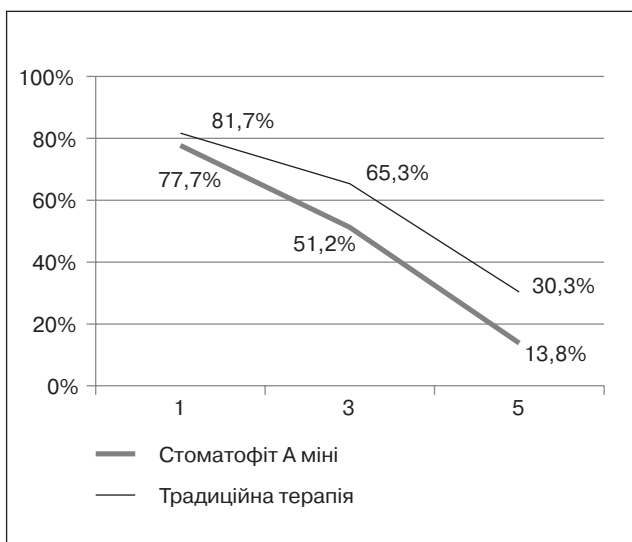


Рис. 3. Динаміка скаргу на зниження апетиту в різних групах дітей

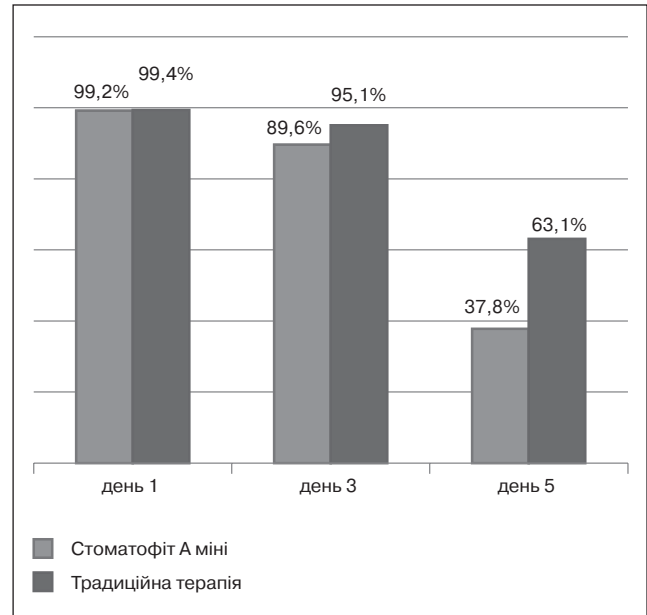


Рис. 4. Регрес місцевих проявів стоматиту в різних групах дітей

В обох групах пацієнтів помітна позитивна динаміка за даними анкет, заповнених батьками, спостерігалась на третій день від початку лікування (рис. 5).

У 626 (93,9%) випадках застосування Стоматофиту А міні були відсутні будь-які алергічні прояви, в групі традиційної терапії – у 442 (83,2%). Алергічні прояви в обох групах являли собою невиразний алергічний дерматит, що не потребував специфічного лікування. Жодного серйозного ускладнення у випад-

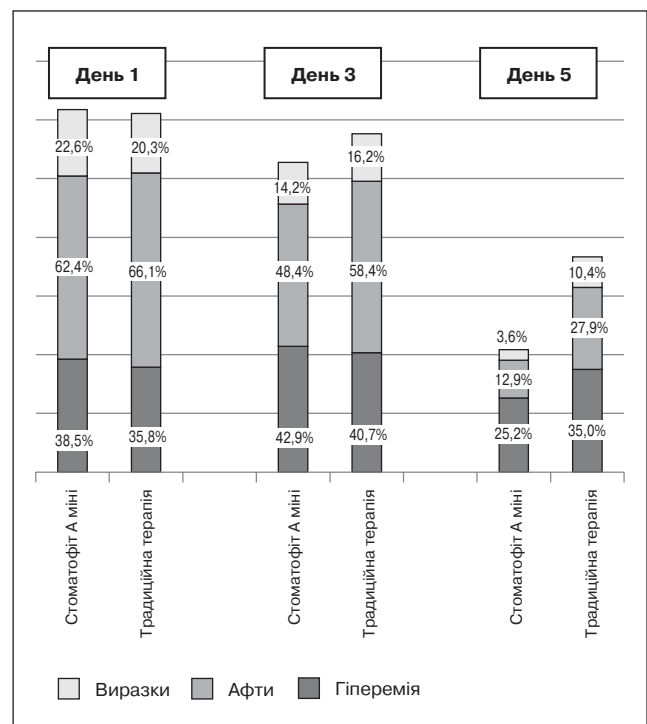


Рис. 5. Динаміка місцевих проявів стоматиту в різних групах дітей



Рис. 6. Алергічні прояви в різних групах дітей

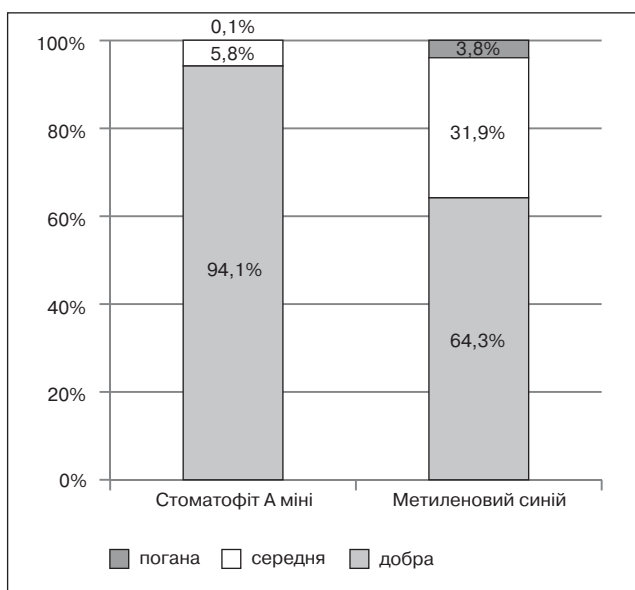


Рис. 7. Переносимість місцевих засобів у різних групах дітей

ку застосування Стоматофіту А міні не відмічалося (рис. 6).

У 624 (93,6%) дітей основної групи та у 339 (63,8%) дітей контрольної групи батьки відмічали добру переносимість застосованих засо-

бів, задовільна переносимість спостерігалась у 34 (5,1%) та 169 (31,8%) дітей відповідно, що проявлялося дискомфортом у дитини після нанесення препарату. І лише в 1 (0,1%) випадку в групі Стоматофіту А міні та в 20 (3,8%) в групі традиційної терапії батьки відмічали погану переносимість призначених засобів, що вимагало їх відміни (рис. 7).

Висновки

1. Стоматит досить розповсюджений у дітей, що проявляється не тільки місцевими змінами на слизовій, але й значно знижує якість життя пацієнта внаслідок больових відчуттів, дискомфорту, зниження апетиту.

2. За результатами мікробіологічного дослідження у дітей із стоматитом у 54,5% випадків визначається ріст бактеріальної патогенної мікрофлори та у 34,1% визначається ріст дріжджоподібних грибків, що обґрунтовує доцільність застосування антисептичних засобів широкого спектра в місцевому лікуванні зазначеної патології.

3. Стоматофіт А міні за результатами проведеного дослідження має виразну комплексну дію, що проявляється в ефективному зменшенні місцевих та загальних проявів стоматиту.

4. Октенідин, що входить до складу Стоматофіту А міні, має добрий антисептичний ефект, виразну антимікробну дію, що прискорює зменшення клінічних проявів стоматиту.

5. Застосування Стоматофіту А міні у порівнянні з традиційною терапією призводить до швидшого регресу елементів, зменшення загальних симптомів захворювання та прискореного одужання в цілому.

6. Стоматофіт А міні при застосуванні у дітей зі стоматитом, зокрема раннього віку, характеризується доброю переносимістю.

ЛІТЕРАТУРА

- http://stomatofit.com.ua/uploads/pdf/Stomatofit_A_mini.pdf
- <http://uapatents.com/16-108190-rozchin-yakijj-mistit-oktenidin.html>
- <https://www.msmanuals.com/>
- Montgomery-Cranny JA, Wallace A, Rogers HJ, Hughes SC, Hegarty AM, Zaitoun H. (2015, Jul-Aug). Management of Recurrent Aphthous Stomatitis in Children. Dent Update. 42; 6:564–572.
- Natalie Rose Edgar, Dahlia Saleh, Richard A Miller. (2017, Mar 1). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. J Clin Aesthet Dermatol. 10 (3):26–36.

Сведения об авторах:

Терлецкий Роман Валериевич — к. мед. н., ассистент каф. педиатрии №4 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Толстого, 10.

Статья поступила в редакцию 12.11.2018 г., принята к печати 11.02.2018 г.

Стоматофіт А

міні

Октенідин • Цитрат цинку • Пантенол
Вітаміни В2, В3 • Гліцерин • Олія м'ят
Екстракт евкаліпту



Спрей для дітей до 1-го року і старше

- Комплексна дія: антисептична, регенеративна, заспокійлива
- Широкий спектр антимікробної дії завдяки октенідину
- Зручний флакон з аплікатором



Виразки ротової порожнини



Молочниця



Болісне прорізування зубів



Свербіж та печіння ясен

Інструкція-вкладиш Стоматофіт А міні. Стоматофіт А міні, спрей у флаконі з аплікатором-розпилювачем. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №602-123-20-3/35793 від 20.11.2017 р. **Виробник/заявник:** «Фітофарм Кленка С.А.», Кленка 1, 63-040 Нове М'ясто над Вартою, Польща, тел.:(+48) 61-28 68 000, факс: (+48) 61-28 68 529. **Імпортёр:** ПрАТ «Ліктрави», Україна, 10001, Житомирська обл., м. Житомир, шосе Київське, буд. 21, тел.: (0412) 42-72-81, факс: (0412) 42-89-64. Інформація призначена для фахівців сфери охорони здоров'я. Реклама косметичного засобу. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією і проконсультуйтеся з лікарем. Затверджено до друку – березень 2019.

 ЛІКТРАВИ

В.О. Свистильник

Діагностика та сучасні підходи до терапії прогресуючих м'язових дистрофій у дітей (лекція)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):138-141; doi 10.15574/SP.2019.97.138

М'язова дистрофія (МД) Дюшенна — X-зчеплене рецесивне захворювання, яке віднесене до нервово-м'язових хвороб з прогресуючим перебігом, що завершується летально.

Метою даної публікації є вивчення та обговорення європейських і світових стандартів діагностики і лікування хворих з МД Дюшенна і хворобою Помпе (ХП) для своєчасного надання допомоги таким дітям.

Клінічне обстеження дитини, поряд з генетичним тестуванням, — «золотий стандарт» діагностики МД. МД Дюшенна підтверджується на основі проведеного медико-генетичного обстеження, як результат делеції, дуплікації або точкових мутацій гена дистрофіну. Найсучаснішим методом генетичного обстеження при МД є MLPA-тест.

Результати генетичного обстеження хворих з МД Дюшенна дозволяють обирати лікування відповідно до виявленої мутації та персоналізувати терапію. Призначення і проведення хворобомодифікуючої терапії таким дітям здатне уповільнити прогресування і стабілізувати перебіг захворювання. Своєчасне проведення генетичного тестування у пацієнтів з підозрою на МД Дюшенна є запорукою ранньої діагностики даної патології.

Проведення пренатальної діагностики МД Дюшенна дозволить знизити частоту народження хворих. Нові діагностичні і терапевтичні підходи при МД Дюшенна зможуть уповільнити темпи прогресування захворювання та втрату рухових функцій, що особливо важливо у дитячому і молодому віці.

За відсутності генетичного підтвердження у пацієнта з прогресуючою МД необхідно проводити диференціальну діагностику з іншими хворобами, зокрема з ХП.

При своєчасному встановленні клінічного діагнозу ХП та його молекулярному підтвердженні розвитку ускладнень можна запобігти шляхом призначення замісної ферментотерапії.

Ключові слова: прогресуюча м'язова дистрофія Дюшенна, хвороба Помпе, хворобомодифікуюча терапія.

Diagnosics and contemporary approaches of therapy for the progressive muscular dystrophy in children

V. Svystilnyk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a lethal X-linked recessive neuromuscular disease caused by mutations the dystrophin gene. It affects to the dystrophin absence or insufficient functional dystrophin.

The aim of our publication is to discuss European and World's experience of early identification and treatment DMD and Pompe disease, care consideration and possible intervention.

Patient's clinical examination and genetic testing are the gold standard for diagnostics DMD. Genetic testing involves multiplex ligation — dependent probe amplification (MLPA) for detecting deletions or duplications of gene dystrophin and detecting small point mutations and nonsense mutation.

Contemporary genetic testing helps to find treatment according to some therapy is suitable only for certain types of mutations. The genetic testing is therefore a crucial tool in the accurate diagnosis of DMD and helps avoid missing the opportunity for personalized treatment. Prescription of the disease-modifying drugs have created a turning point in DMD management and it appeared to slow disease progression and prolong ambulation compared to the known natural history.

Genetic testing is important to confirm DMD as early as possible and to justify multidisciplinary care and treatment for the patients in time.

Prenatal diagnostics of DMD and genetic counseling of such family members will allow reduce the frequency of newborns with DMD in the future.

New genetic techniques and the recent disease-modifying drugs will be able to substantially decrease or delay functional decline in patients with DMD, in particular in children's and young age.

The differential diagnosis with Pompe disease must be conducted in the case of negative genetic findings in the patients with progressive muscular dystrophy. If the diagnosis Pompe disease and its molecular and genetic confirmation are noticed in time, the development hard complications will be prevented.

A specific therapy is available, most effective in the earlier stage of the Pompe disease.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, Pompe disease, disease-modifying therapy.

Диагностика и современные подходы в терапии прогрессирующих мышечных дистрофий у детей

В.А. Свистильник

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Мышечная дистрофия (МД) Дюшенна — X-сцепленное рецессивное заболевание, которое относится к группе нервно-мышечной патологии с прогрессирующим течением и завершается летально.

Целью данной публикации является изучение и обсуждение европейских и мировых стандартов диагностики и терапии МД Дюшенна и болезни Помпе (БП) для своевременного оказания помощи таким детям.

Клиническое обследование ребенка, наряду с генетическим тестированием, — «золотой стандарт» диагностики МД. Подтверждается МД Дюшенна на основе проведенного медико-генетического обследования, как результат делеции, дупликации или точечных мутаций гена дистрофина. Наиболее современным методом генетического обследования при МД является MLPA-тест.

Результаты современного генетического обследования больных с МД Дюшенна обосновывают возможности выбора лечения в соответствии с выявленной мутацией, что позволяет персонализировать терапию. Назначение и проведение болезньюмодифицирующей терапией таким детям способно замедлить прогрессирование и стабилизировать течение заболевания.

Своевременное проведение генетического тестирования у пациентов с подозрением на МД Дюшенна — залог ранней диагностики данной патологии. Проведение пренатальной диагностики МД Дюшенна даст возможность уменьшить частоту рождения больных в будущем. Новые диагностические и терапевтические подходы при МД Дюшенна смогут уменьшить темпы прогрессирования заболевания и утрату двигательных функций, что особенно важно в детском и молодом возрасте.

При негативных результатах генетического обследования пациентов с прогрессирующими МД необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими болезнями, в частности с БП.

Своевременно поставленный клинический диагноз БП и его молекулярно-генетическое подтверждение предупредит развитие осложнений путем проведения ферментотерапии.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, болезнь Помпе, болезньюмодифицирующая терапия.

Загальна частота нервово-м'язових хвороб становить 16 на 10 000 населення. Міопатії у структурі нервово-м'язових хвороб становлять 33%, і всі форми належать до рідкісних захворювань (<5:10 000) [6]. Частота даної патології подібна до частоти розповсюдження в популяції хвороби Паркінсона і вдвічі перевищує захворюваність населення на розсіяний склероз [6].

М'язова дистрофія (МД) Дюшенна — X-зчеплене рецесивне захворювання, яке віднесене до нервово-м'язових хвороб з первинним ураженням м'язів і прогресуючим перебігом, що завершується летально [1–4,9]. Частота виникнення цієї хвороби становить 1:3500–1:5000 новонароджених хлопчиків [5]. МД Дюшенна є результатом делеції, дуплікації або точкових мутацій гена дистрофіну (Хр21). Як відомо, дистрофін забезпечує структуру, стабільність м'язових фібрил та залучений до регуляції сигнальних процесів у них. Важкість дистрофінопатій, до яких належать МД Дюшенна та Беккера, залежить від кількості та функціональності наявного дистрофіну. При МД Дюшенна при імуногістохімічному обстеженні біоптату уражених м'язів відсутній структурний білок дистрофін. Типовий дебют МД Дюшенна — з м'язової слабкості, порушення ходи дитини віком після 18 місяців у поєднанні з порушеннями мови, рухових навичок, падіннями, втраченою можливістю ходити, поведінковими розладами, появою псевдогіпертрофій м'язів, позитивним симптомом Говерса, дихальними розладами, кардіоміопатією та значним наростанням рівня КФК у крові (понад 10,000 IU/L). Хворим притаманне симетричне ураження м'язів, яке внаслідок спадково обумовленого розпаду м'язових волокон призводить до їх атрофій. На пізніх стадіях захворювання стають помітними риси обличчя міопата. Пропорційно прогресуванню дистрофічного процесу в м'язах першими зникають колінні, потім — сухожилкові рефлекси верхніх кінцівок. Ахілові рефлекси тривалий час залишаються збереженими навіть у повністю нерухомих пацієнтів. Особливістю перебігу хвороби є поступове формування контрактур, внаслідок яких дитина втрачає можливість довільних рухів. Диференціальний діагноз МД Дюшенна проводиться з МД Беккера, яка має більш сприятливий перебіг, і в біоптаті м'язів при ній виявляється дистрофін.

Протягом останніх десятиліть удосконалені можливості забезпечення штучної вентиляції

легень хворим у домашніх умовах і кортикостероїдна терапія, що очікувано покращило якість життя таких дітей. Створені нові моделі надання первинної допомоги із залученням фахівців різних спеціальностей, які, працюючи у взаємному партнерстві, здатні забезпечити медичну, психологічну, соціальну підтримку дітям з МД Дюшенна [4,5]. Однак нові шляхи ранньої діагностики прогресуючих МД і застосування нових препаратів у терапії створюють певний потенціал для подальшого удосконалення якості життя таких пацієнтів.

Клінічне обстеження дитини поряд із генетичним тестуванням є золотим стандартом діагностики МД Дюшенна.

На сьогодні існують нові, більш досконалі, методики генетичного обстеження, зокрема MLPA-тест, що виявляє малі точкові мутації, включаючи так звані нонсенс-мутації. Стратегія сучасного генетичного тестування при МД Дюшенна — знайти найбільш поширену мутацію першою. Так, делеції виявлені у 67–72%, дуплікації — у 7–11% випадків захворювання МД Дюшенна. Полімеразна ланцюгова реакція, яка використовувалася протягом тривалого часу, виявляла 98% делецій, однак не виявляла дуплікацій гена дистрофіна.

Найбільш сучасним методом діагностики протягом останніх років є зазначена методика MLPA, а також метод множинної порівняльної геномної гібридизації (aCGH), що здатні ідентифікувати як делеції, так і дуплікації мутантного гена дистрофіну, визначати малі делеції та малі дуплікації. У тих випадках, якщо генетичне обстеження не підтверджує МД Дюшенна, пацієнту показано проведення біопсії скелетних м'язів із наступним гістохімічним фарбуванням на наявність у біоптаті дистрофіну.

Присутність у хворого властивої МД клінічної симптоматики та генетичне тестування важливі для встановлення і підтвердження діагнозу та доцільності раннього втручання шляхом призначення кортикостероїдів [5]. Сучасне генетичне тестування ідентифікує тип мутації, що призвела до виникнення МД у конкретного пацієнта: виявляє *de novo* мутації (що становлять 1/3 від усіх випадків захворювання) і успадкованих таких мутацій, що передаються в родоводі по лінії матері хворої дитини і становлять 2/3 випадків МД Дюшенна [5]. Сучасні методики генетичного тестування мають призначатися для пренатальної діагностики у сім'ях, у яких траплялися випадки

народження хворих з МД Дюшенна і Беккера, що є важливим для їх медико-генетичного консультування. Для виявлення носіїв мутацій гена дистрофіну показано обстеження жінок репродуктивного віку, у родоводі яких виявлено і генетично підтверджено МД Дюшенна [5].

Проведене генетичне обстеження забезпечить обґрунтування вибору методу лікування, призначення препарату відповідно до виявленої мутації і, таким чином, дозволить персоналізувати терапію. Підкреслюється необхідність ранньої діагностики МД Дюшенна, включаючи в майбутньому скринінги новонароджених на МД і призначення так званої хворобомодифікуючої терапії для даних хворих. Вважають, що призначення препарату аталурену хлопчикам з МД Дюшенна віком після 5 років з ідентифікованою nonsense-мутацією уповільнює і стабілізує перебіг хвороби. Дія даного препарату спрямована на підтримку структури міофібрил і гальмування їх атрофій, також даний препарат ефективний у комбінації з кортикостероїдами [4]. До засобів специфічної терапії виявлених мутацій у хворих з МД Дюшенна також належить препарат етеплірсен. Крім цього існує лікування в розвитку, яке не обмежує пацієнтів зі специфічними мутаціями і може бути корисним для всіх хворих з МД Дюшенна, тому що спрямоване на первинний дефект (генна терапія та utrophin-модуляція) [5].

Якщо генетичне обстеження не підтверджує МД Дюшенна, пацієнту показано проведення біопсії скелетних м'язів з наступним гістохімічним фарбуванням на наявність у біоптаті дистрофіну.

За відсутності генетичного підтвердження у пацієнта з МД Дюшенна необхідно проводити диференціальну діагностику з іншими хворобами, наприклад з *хворобою Помпе*.

Хвороба Помпе (ХП) належить до лізосомних хвороб (GCD II), має аутосомно-рецесивний тип успадкування і виникає внаслідок мутації GAA гена (17 q23). Відомо понад 500 варіантів GAA гена, включаючи його різні мутації, у тому числі делеції і нонсенс-мутації [6].

Загальна частота ХП становить 1:40,000–50,000. Найбільш розповсюджена ХП в Африці і в Америці (1:14,000) [8]. Найменша частота захворюваності на ХП — на Кавказі (1:100,000).

Раніше ХП відносили до глікогенозів II типу. Сутність даної хвороби полягає у лізосомній дисфункції внаслідок дефіциту активності ферменту: кислій α 1–4-глюкозидази, що приз-

водить до накопичення глікогену в лізосомах міоцитів, клітинної дегенерації та незворотного ураження м'язів [6–8].

Захворювання має системність ураження, незважаючи на первинну м'язову симптоматику.

Клінічний спектр ХП залежно від віку:

Інфантильна форма ХП. Клінічні симптоми: м'язова гіпотонія, м'язова слабкість, затримка рухового розвитку дитини, проблеми харчування, повторні бронхіоліти, кардіомегалія, летальність у віці до 1 року.

Дитяча форма ХП. Дебют після 1 року, м'язова слабкість, затримка та відставання статокінетичного розвитку; слабкість дитини при фізичних навантаженнях; при спробі виконання фізичних вправ можливе залучення в патологічний процес серцево-судинної системи.

Доросла форма ХП. Дебют після 12 років (у підлітковому і дорослому віці), клінічні прояви: міалгії, слабкість при фізичних навантаженнях, диспное.

Таким чином, основними проявами ХП є м'язова слабкість у проксимальних відділах кінцівок, кульшового поясу та хребта, пояско-кінцівкові симптоми, у тому числі симптом Говерса, міалгії, хронічний поперековий біль, високий рівень КФК у крові, сколіози, гіперлордоз та інші деформації хребта, нерідко — дихальна недостатність.

Можливі складнощі у диференціації у пацієнта м'язової слабкості, стомлюваності м'язів, а також наявності болю.

Диференціальний діагноз м'язової слабкості проксимальних відділів кінцівок, кульшового поясу та хребта необхідно проводити з:

- хворобами нервово-м'язового з'єднання: міастенією *gravis*, сімейною пояско-кінцівковою формою міастенії, вродженою формою міастенії;
- спінальною м'язовою атрофією;
- первинними міопатіями: прогресуючими м'язовими дистрофіями, вродженими м'язовими дистрофіями;
- метаболічними міопатіями;
- запальними міопатіями.

Наступним діагностичним кроком у пацієнта з даною симптоматикою та високим рівнем КФК у крові є тест для визначення активності α -глюкозидази в крові. Для параклінічного підтвердження ХП необхідно провести тест сухої плями крові. Даний тест здатний виявити низький рівень α -глюкозидази в крові пацієнта з ХП. Проведення біопсії м'язів при підозрі на

дану хворобу малоінформативне у зв'язку з недоступністю гістохімії ензимів у біоптаті для α -глюкозидази.

Молекулярно-генетичне тестування — «золотий стандарт» для підтвердження пізньої форми ХП. Своєчасне встановлення клінічного діагнозу ХП та його молекулярно-генетичне підтвердження попередить розвиток ускладнень шляхом своєчасно призначеної замісної ферментотерапії.

Висновки

На сьогодні надзвичайно важливим є усвідомлення лікарями своєчасності направлення в спеціалізовані центри для необхідного генетичного сканування дітей при підозрі на прогресуючі м'язові дистрофії. Присутність у хворого характерної для МД клінічної симптоматики та генетичне тестування важливі для встановлення і підтвердження діагнозу та

доцільності раннього втручання шляхом призначення кортикостероїдів.

Рання діагностика МД Дюшенна забезпечить встановлення і підтвердження діагнозу з метою своєчасної допомоги таким дітям. Пренатальна діагностика з проведенням медико-генетичного обстеження із залученням сучасних методик генетичного тестування зменшить частоту народження таких хворих.

Хвороба Помпе — рідкісне генетичне захворювання, яке важливо своєчасно діагностувати. Діагностика ХП передбачає виявлення характерної симптоматики, підтвердження діагнозу на підставі виявленого низького рівня α -глюкозидази в крові пацієнта. Призначення специфічної терапії при хворобі Помпе дозволяє зупинити прогресування хвороби та суттєво покращити якість і тривалість життя таких хворих.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Евтушенко СК, Евтушенко ОС, Сухоносова ОЮ. (2016). Неврология раннего детского возраста. Киев: Заславский ОЮ: 288.
2. Евтушенко СК, Шаймурзин МР, Евтушенко ОС, Евтушенко ИС. (2014). Нейромышечные заболевания у детей. Донецк: Ноулидж: 218.
3. Свистильник ВО, Трищинська МА. (2017). Сучасні підходи до діагностики та терапії прогресуючих м'язових дистрофій у дітей. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 3–4 (15–16): 101–102.
4. Anna Kostera-Pruszyk. (2017). Nowosci w diagnostyce i leczeniu chorob nerwowo-miesniowych. Postepy w diagnostyce i leczeniu chorob ukkladu nerwowego u dzieci. Opracowane zbirowe pod redakcja S. Jozwiaka. tom 15. Lublin: BiFolium: 170.
5. Eugenio Mercuri, Ros Quinlivan, Sylvie Tuffery-Giraud. (2018). Early diagnosis and treatment — the use of ataluren in the effective management of Duchene muscular dystrophy. European Neurological review. 13;1: 31–37.
6. Josef Zamecnik. (2018). Pathophysiology and the role of muscle biopsy in vacuolar myopathies: hunting for hidden clues. Proc. the 4 EAN Congress Lisbon (Portugal). www.musclegenetable.fr.
7. Strothotte S et al. (2010). Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage type 2: 12-month results of an observational clinical trial. J Neurology. 257 (1): 91–97.
8. Tiziana Nongini. (2018). Pompe disease and differential diagnosis of muscle diseases: an overview. Proc. the 4 EAN Congress Lisbon (Portugal). www.elsevier.com/locate/ymgme
9. Tsao CY. (2012). Duchene muscular dystrophy. In the book Pedro Weisleder. Manual of pediatric neurology. New Jersey, London, Singapore: World scientific Publishing Co. Pte. Ltd: 241.

Сведения об авторах:

Свистильник Виктория Александровна — к. мед. н., доц. каф. детской неврологии и медико-социальной реабилитации НМАПО имени П.Л. Шуплика. Адрес: Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 201-32-95.

Статья поступила в редакцию 12.11.2018 г., принята к печати 11.02.2018 г.

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат к *оригинальной статье* должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

Например: «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 dpi).

Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

Второй вариант полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повешения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49–53.

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным.**

Пример: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается сведениями обо **всех авторах**. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия



від **45** кг¹



від **15** кг²



від **5 до 15** кг³



Регістраційне посвідчення: № UA/7234/02/01, неосвоєний з 08.05.2015 р.; № UA/7234/03/02, неосвоєний з 01.08.2017 р.; № UA/7234/03/01, неосвоєний з 14.07.2017 р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто, незалежно від зросту

- ▶ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴
- ▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{1, 2, 3, 5, 6}

Азимед®, таблетки¹⁻³

Діюча речовина: азитромицин (азитромицин), 1 таблетка містить азитромицину дигідрату, у перерахуванні на азитромицин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, акриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитромицин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитромицину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешкиа, імпетиго, вторинні піддерматози, лікування нетяжких форм Акне вульгаріс;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання. Підвищена чутливість до азитромицину, еритромицину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитромицин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Свербіж, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу)⁵.

1. Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.

2. Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг.

3. Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг.

4. Оцінка взаємозамінюваності Азимеда — біоеквівалентність доведена І. А. Зупанец, д. мед. н., професор; Н. П. Безуглая, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудріє, Ю. Г. Кувайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ТП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорація «Артеріум», Київ. №1 (167) / 2013, «Ліки України».

5. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, таблетки.

6. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, порошок для оральної суспензії.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 19.02.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Лаферобіон®

НЕХАЙ ДІТИ РОСТУТЬ БЕЗ ГРИПУ ТА ЗАСТУД!*

Для профілактики
та лікування ГРВІ

Лаферобіон® - прискорить
одужання та зміцнить імунітет



biopharma

* Вислів «Нехай діти ростуть без грипу та застуд!» використовується як побажання здоров'я.

Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лаферобіон® (каплі назальні, спрей назальний, супозиторії 150 000 та 500 000МО). Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Перед призначенням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Інформація надана скорочено. Р.П. №UA/13779/02/01, №UA/13779/03/01 згідно Наказу МОЗ України №661 від 09.10.2015 р. Р.П. №UA/13779/01/02, №UA/13779/01/01 згідно Наказу МОЗ України №513 від 21.07.2014 р. Виробник: ТОВ «ФЗ "БІОФАРМА"», Україна, м. Біла Церква, вул. Київська, 37. Тел.: +38 (044) 277-36-10. Вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку