

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

6(102)/2019

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2019



ФУРАМАГ

Сучасний високоефективний препарат нітрофуранового ряду широкого спектру дії із низькою резистентністю урופатогенів та високим профілем безпеки.

Для лікування і профілактики інфекцій сечовивідних шляхів у дорослих і дітей із 3-х років.



Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Виробник АТ «Олайнфарм», Латвія.

Р. № UA/4301/01/02 від 13.09.2012 р., Р.П.№UA/4301/01/01 від 04.05.2016 р.



ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ
ТА ДИСТРИБ'ЮЦІЯ
Тел.: 044 522 89 20
www.olfa.ua

Склад: діюча речовина – фурагін розчинний. Капсула містить фурагін розчинного 25 мг чи 50 мг. Допоміжні речовини: магнію гідроксидкарбонат, калію карбонат, тальк, титану діоксид (Е 171), барвник заліза оксид жовтий (Е 172), желатин.

Лікарська форма: капсули. **Фармакотерапевтична група:** Протимікробні засоби для системного застосування. Похідні нітрофурану. Код АТС J01X E. **Клінічні характеристики. Показання.** Інфекції, спричинені чутливими до фурагін розчинного мікроорганізмами: урогенітальні інфекції, гострі та хронічні цистити, уретрити, пієлонефрити, простатити; інфекційні захворювання шкіри та м'яких тканин, тяжкі інфіковані опіки, гінекологічні інфекції. З метою протипрецидивної терапії інфекцій сечовивідних шляхів. Для профілактики інфекційних ускладнень при урологічних операціях, цистоскопії, катетеризації тощо. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до фурагін розчинного, до похідних групи нітрофурану або до допоміжних речовин препарату; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); тяжка печінкова недостатність, поліневропатія (у тому числі діабетична); недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (ризик розвитку гемолізу); порфірія (захворювання, спричинені порушенням обміну продуктів розпаду гемоглобіну); пацієнти, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному гемодіалізі. **Побічні реакції.** Фурамаг® є малотоксичним, але можливі: з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, неврит, поліневрит, сонливість; з боку травного тракту: біль в епігастрії, зниження апетиту, відчуття гіркоти в роті, нудота, блювання; з боку органів слуху: шум у вухах; з боку імунної системи: свербіж, висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості; з боку гепатобіліарної системи: біль в правому підребер'ї, порушення функції печінки. В деяких випадках можуть спостерігатися характерні реакції для інших препаратів нітрофуранового ряду: порушення кровотворення (агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія), периферична невропатія, слабо виражена інтракраніальна гіпертензія, порушення зору, метеоризм, діарея, запор, диспепсія, панкреатит, екзофоліативний дерматит, мультиформна еритема, зворотня алопеція, артралгія, слабкість, підвищення температури тіла, холестатична жовтяниця, гепатит, гострі і хронічні легеневі реакції (проявляються задихістю, гарячкою, болем у грудній клітці, кашлем з/без мокроты, еозинофілією). Гостра легенева реакція має зворотний характер, зникає при припиненні застосування препарату. Хронічна легенева реакція може розвиватися через тривалий проміжок часу після припинення лікування нітрофуранами. Фурамаг® забарвлює сечу у темно-жовтий або коричневий колір. Для зменшення побічних явищ рекомендується приймати вітаміни групи В (у разі виникнення поліневропатії), антигістамінні препарати (при проявах алергічних реакцій) та вживати велику кількість рідини. Якщо в період лікування Фурамагом® виникли побічні реакції, не зазначені в інструкції, то про це слід проінформувати лікаря. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не застосовують у період вагітності або годування груддю. **Діти.** Препарат застосовують дітям віком від 3 років. Особливі заходи безпеки. У разі тривалої терапії слід контролювати аналіз крові (кількість лейкоцитів), функціональні показники печінки і нирок. **Особливості застосування.** Препарат з обережністю застосовують у випадках порушення функції нирок (застосування протипоказано при тяжкій нирковій недостатності), анемії, дефіциту вітамінів групи В і фолієвої кислоти, при цукровому діабеті (може спричинити поліневропатію), при тривалому застосуванні препарату може розвинутися периферична невропатія (біль, порушення чутливості в ділянці відповідного нерва). При розвитку симптомів невропатії застосування препарату слід припинити. При тривалому застосуванні профілактичних доз препарату клінічно значуща резистентність мікроорганізмів не виникає. Лабораторне дослідження пацієнтів, які застосовували препарат показало, що препарат може дати хибнопозитивну реакцію на наявність глюкози в сечі, якщо для визначення використовується метод відновлення міді. На результати визначення глюкози в сечі, виконані ферментним методом, препарат не впливає. Для профілактики невритів одночасно бажано приймати антигістамінні препарати та вітаміни групи В (нікотинамід, тіамін). **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Зазвичай препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, але слід враховувати можливість розвитку запаморочення, сонливості або інших побічних реакцій з боку центральної нервової системи. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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» є переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 роках.

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus 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 after academician O. 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, Hungary)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)
Geppe N.A. (Moscow, Russia)
Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus von Voss (Munich, Germany)
Dudnik V.M. (Vinnitsya, Ukraine)
Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)
Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)
Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Yspayeva 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, Great 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)
Pilossoff V. (Sofia, Bulgaria)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)
Puzievicz-Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)
Rosenthal M. (London, Great Britain)
Simanis R. (Riga, Latvia)
Slabkiy 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, Great 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)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 23879-13719 PIP from 15.03.2019, the Published since December 2003

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

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 612 from May 7, 2019 and No. 1301 from October 15, 2019, the journal «Modern Pediatrics. Ukraine» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category B**.

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.8 from 09.10.2019

Passed for printing 27.10.2019

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,
«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»
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.28.10/01 from 28.10.2019
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
© Bakhtiyarova D.O., 2019

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal 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, PИHЦ, 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 «MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» journal at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850

Kyiv 2019

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

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
Д.О. БАХТІЯРОВА

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

Бережний В.В., доктор мед. наук, професор, НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Головний редактор

Черньшова Л.Л., доктор мед. наук, професор, НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Валіуліс А., професор, Генеральний директор клініки астми, алергії та хронічних захворювань легень, Генеральний директор EduCom (післядипломна освіта), Член Виконавчого комітету та скарбник Європейської академії педіатрії (EAP/UEMS-SP), м. Вільнюс, Литва

Головний науковий консультант

Антипкін Ю.Г., академік НАМН України, директор ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Заступник головного редактора

Маменко М.Є., доктор мед. наук, професор НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Науковий редактор

Марушко Р.В., доктор мед. наук, ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)
Аряєв М.Л. (Одеса, Україна)
Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)
Вайделієне Л. (Каунас, Литва)
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)
Волоха А.П. (Київ, Україна)
Гепше Н.А. (Москва, Росія)
Горюченко Н.Г. (Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)
Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)
Ємець І.М. (Київ, Україна)
Зайченко Г.В. (Київ, Україна)
Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Козлов Р.С. (Смоленськ, Росія)

Козявкін В.І. (Київ, Україна)
Косаковський А.Л. (Київ, Україна)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
Куртяну А.М. (Кишинів, Молдова)
Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)
Ліві П. (Флоренція, Італія)
Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)
Майданник В.Г. (Київ, Україна)
Мазур А. (Варшава, Польща)
Марушко Ю.В. (Київ, Україна)
Мізерницький Ю.Л. (Москва, Росія)
Моїсенко Р.О. (Київ, Україна)
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Осідак Л.В. (С.-Петербург, Росія)
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)
Пилософ В. (Софія, Болгарія)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)
Пузісвич-Змонарска А. (Вроцлав, Польща)
Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)
Сіманіс Р. (Рига, Латвія)
Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)
Сміян А.І. (Суми, Україна)
Уманець Т.Р. (Київ, Україна)
Урбанас В. (Вільнюс, Литва)
Усоніс В. (Вільнюс, Литва)
Хаджипаніс А. (Нікосія, Кіпр)
Хусайн Ш. (Лондон, Велика Британія)
Чернишов В.П. (Київ, Україна)
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)
Шішко Г.А. (Мінськ, Білорусь)
Шунько Є.Є. (Київ, Україна)
Янковський Д.С. (Київ, Україна)

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію СМІ КВ № 23879-13719 ПР від 15.03.2019

Видається за наукової підтримки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу – 8 разів на рік

Наказами МОН України від 07.05.2019 № 612 та від 15.10.2019 № 1301 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до категорії Б Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 09.10.2019, протокол №8

Підписано до друку 27.10.2019 р.

Адреса для листування:

ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,
«Сучасна педіатрія. Україна»
а/с 80, м.Київ-211, Україна, 04211,
Тел./факс: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 28.10/01 від 28.10.2019
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

Всі статті рецензовані. Повний або частковий передрук та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих в цьому виданні, допускається тільки за письмового дозволу редакції.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2019

© Бахтіярова Д.О., 2019

**Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна» Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України
Передплатний індекс 09850**

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включений у наукометричні, реферативні та пошукові бази даних: MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, ПИЦ, Science index (eLIBRARY.RU) та Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index, Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI.

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» присвоюється DOI

Київ 2019

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

6(102)/2019

ЗМІСТ

CONTENT

ПОСТ РЕЛІЗ

POST RELEASE

XXI щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (XXI Сидельниковські читання) 18–20 вересня 2019 р., Львів

8 XXI Annual All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with International Participation «Current Issues in Pediatrics» (XXI Sidelnikov's Readings) September 18–20, 2019, Lviv

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

Кушніренко С.В.
Оцінка розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С у дітей з хронічною хворобою нирок 1–3 ст. (3a і 3b)

**12 *Kushnirenko S.V.*
Cystatin C – based evaluation of the estimated glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease 1–3 st. (3a and 3b)**

Буднік Т.В.
Цитратна терапія у дітей із запальними та незапальними захворюваннями нирок: показання та оцінка ефективності

**18 *Budnik T.V.*
Citrate therapy in children with inflammatory and non-inflammatory kidney disease: evidence and performance evaluation**

Тесленко М.Ю.
Значущість пробіотиків як ад'ювантної терапії при гострих гастроентеритах у дітей віком до п'яти років

**27 *Teslenko M.*
The significance of probiotics as an adjuvant therapy by acute gastroenteritis in children under 5 years old**

Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г., Самохин И.В., Кряжев А.В., Шелудько Д.Н.
Иммунотропная активность препарата «Фурамаг» в процессе терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей

**33 *Ovcharenko L.S., Verthehel A.A., Andrienko T.G., Samokhin I.V., Kryazhev A.V., Sheludko D.N.*
Immunotropic activity of Furamag in the treatment of recurrent urogenital tract infection in children**

Шаповал Л.А.
Ехокардіографічна оцінка додаткових аномалій лівого атріовентрикулярного клапана у пацієнтів з повною атріовентрикулярною комунікацією

**41 *Shapoval L.A.*
Echocardiographic evaluation of additional anomalies of the left atrioventricular valve in patients with complete atrioventricular communication**

Фесенко М.Є., Мелашченко О.І., Пеший М.М., Похилько В.І., Цвіренко С.М.
Катамнестичні спостереження протягом 10 років за дітьми, які народилися від серопозитивних матерів (інфікованих цитомегаловірусом та вірусом простого герпесу I типу)

**49 *Fesenko M.Ye., Melashchenko O.I., Pyeshyi M.M., Pokhylko V.I., Tsvirenko S.M.*
Follow-up observation during 10 years of children who were born to seropositive mothers (that are infected with CMV and the HSV-1)**



Партнеры:           

International Medical Travel Show Dubai 2020

передовая платформа для нетворкинга для в секторе медицинского туризма, предназначенная для развития отношений между всеми заинтересованными сторонами - профессионалами со всего мира.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Международный конгресс по медицинскому туризму

образовательная часть IMTS Dubai 2020 - платформа для повышения квалификации и получения новых знаний

Выставочно-демонстрационная зона

комфортное проведение переговоров с потенциальными партнерами

Международная VIP HOSTED BUYERS PROGRAM

программа деловых, предварительно зафиксированных B2B встреч поставщиков и байеров продукта медицинского туризма

Регистрация

+971 4 339 0502, info.imts@kenzevents.ae

imtshow.com

Боярчук О.Р., Міщанчук В.А.
Клініко-патогенетична характеристика і значення цитопеній (лейко-, лімфо-, нейтропеній) у новонароджених дітей

55 *Boyarchuk O.R., Mishchanchuk V.A.*
Clinical and pathophysiological characteristics and significance of newborn cytopenia (neutropenia, leukopenia and lymphopenia)

Маммадова А.А.
Состояние цитокинового профиля у новорожденных с внутриутробными инфекциями

61 *Mammadova A.A.*
The state of the cytokine profile in newborns with intrauterine infections

Кашіна-Ярмак В.Л., Кукуруза Г.В., А.О. Голобородько
Коморбідні стани у дітей із синдромом Дауна: проблемні питання медико-психологічного спостереження та реабілітації (огляд літератури і власні спостереження)

64 *Kashina-Yarmak V., Kukuruza A., Goloborodko A.*
Comorbid conditions in children with Down syndrome: problem questions of medical, psychological supervision and rehabilitation (review of literature and own observations)

ОГЛЯДИ

Лісяний М.І., Знаменська Т.К., Мартинюк В.Ю., Швейкіна В.Б.
До питання про нейроімунні механізми у формуванні перинатального ураження головного мозку

72 *Lisyany N.I., Znamenska T.K., Martyniuk V.Yu., Shveikina V.B.*
To the question of neuroimmune mechanisms in the formation of perinatal brain damage

Бережной В.В., Бондарец Ю.И.
Роль пребиотиков в обеспечении здоровья ребенка: литературные данные и собственные исследования

90 *Berezhniy V.V., Bondarets Yu.I.*
The Role of Prebiotics in Ensuring Health of Children: Literature Review and Own Research

Сорокман Т.В., Молдован П.М.
Хронічні запальні захворювання кишечника у дітей: сучасна інвазивна та неінвазивна діагностика (огляд літератури)

99 *Sorokman T.V., Moldovan P.M.*
Chronic inflammatory bowel disease in children: modern invasive and non-invasive diagnosis

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Gabrielli O., Clarke L.A., Ficcadenti A., Santoro L., Zampini L., Volpi N., Coppa G.V.
Спостереження протягом 12 років за застосуванням ферментозамісної терапії у рідних брата і сестри з ослабленою формою мукополісахаридозу I типу: важлива роль початку лікування на ранньому етапі

106 *Gabrielli O., Clarke L.A., Ficcadenti A., Santoro L., Zampini L., Volpi N., Coppa G.V.*
12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment

REVIEWS

CLINICAL CASE

УВАГА!

Передплатити журнал (з кур'єрською доставкою) можна оформити на сайті передплатної агенції «АС-Медиа» [web: www.smartpress.com.ua/](http://www.smartpress.com.ua) або за тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — відділ продажів.
Передплатний індекс журналу «СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА» — 09850

Hirudo DERM

ATOPIC PROGRAM

Hirudo Derm.™ Atopic Program.

Серія засобів з догляду за сухою, дуже сухою, чутливою та схильною до atopії шкірою

Переваги серії Atopic Program:

- ◆ ефективно зволоження та живлення шкіри;
- ◆ добра сумісність зі шкірою;
- ◆ відсутність подразнювальної дії барвників і парабенів;
- ◆ розроблено разом із дерматологами та фармацевтами;
- ◆ проведено клінічні випробування.



Для дорослих та дітей



XXI Сідельниковські читання

18–20 вересня 2019 року у м. Львові відбулася XXI щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАН та НАМН України професора В.М. Сідельникова та 75-річчю кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Цього року захід зібрав понад 1000 дитячих та сімейних лікарів, спеціалістів інших педіатричних спеціальностей, організаторів охорони здоров'я, освітян та науковців. Були представлені педіатричні кафедри 12 закладів вищої освіти МОЗ України та 3 академій післядипломної медичної освіти, а також ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Український інститут клінічної

генетики ХНМУ, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» та ін.

У відкритті всеукраїнського педіатричного форуму взяли участь керівники Асоціації педіатрів України, Вченої медичної ради МОЗ України, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, Упра-



вління охорони здоров'я Львівської міської ради, представники Національної академії медичних наук України.

У програмній доповіді члена-кореспондента НАМН України професора О.П. Волосовця та академіка НАМН України професора Ю.Г. Антипкіна були визначені основні сучасні виклики, що стоять перед медициною дитинства. Так, тривожний тренд останніх двох десятиліть — зменшення кількості здорових дітей у країні, що відбувається на тлі зниження чисельності дитячого населення з 10 775 729 дітей 0–17 років у 1994 році до 7 609 297 у 2018 році при високих рівнях захворюваності і поширеності хвороб дитячого віку, епідемічних спалахах кору, захворюваності на гострі респіраторні інфекції та грип — вимагає підвищеної уваги суспільства та влади до забезпечення дитячого населення якісною медичною допомогою, враховуючи прогресуюче скорочення підготовки педіатрів у закладах вищої медичної освіти та зменшення кількості дитячих лікарів до 8241 особи проти 12,4 тисяч у 2011 році. Тобто за останні 8 років кількість дитячих лікарів в Україні зменшилась на 3,9 тисяч осіб, а укомплектованість погіршилась у 1,42 разу. На 1,6 тисяч осіб зменшилась кількість лікарів-педіатрів міських дільниць, а укомплектованість погіршилась майже у 1,5 рази. На 228 осіб зменшилась кількість неонатологів, на 180 осіб — кількість дитячих інфекціоністів.

Протягом чотирьох пленарних, двох секційних засідань та методичної наради заслухано 102 наукові доповіді та 49 стендових презентацій від понад 50 провідних вітчизняних та іноземних вчених та численних авторських колективів. Вони були присвячені актуальним питанням організації педіатричної допомоги, діагностики, лікування та профілактики найбільш поширеної неінфекційної та інфекційної патології дитячого віку, імунопрофілактики як складової національної безпеки держави, досягненням у педіатрії та клінічній генетиці, запобігання поліпрагмазії, стримування антибіотикорезистентності, раціональної фармакотерапії на засадах доказової

медицини та подальшого розвитку педіатричної освіти та науки.

Велику зацікавленість учасників форуму викликали доповіді провідних науковців з університетів Інсбруку (Австрія) та Варшави (Польща) щодо сучасних проблем респіраторної патології, алергічних захворювань у дітей та їх лікування на засадах доказової медицини.

У фокусі уваги форуму була раціональна антимікробна терапія в практиці педіатра та сімейного лікаря, сучасні стратегії стримування росту антибіотикорезистентності.

У межах конференції відбулася щорічна науково-методична нарада «Актуальні питання викладання педіатрії у вищих закладах освіти та закладах післядипломної освіти», у роботі якої взяли участь понад 70 завідувачів кафедр та професорів, завучів педіатричних кафедр 15 закладів вищої освіти та закладів післядипломної освіти МОЗ та МОН України. У рамках наради пройшла презентація 75-річного досвіду викладання на кафедрі педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, зокрема показано результати запровадження об'єктивно структурованого клінічного іспиту (OSCE) на різних етапах підготовки майбутніх лікарів. Були заслухані звіти завідувачів опорних педіатричних кафедр щодо виконаної методичної роботи протягом звітного періоду, а також проведений круглий стіл з актуальних питань викладання педіатрії.

Учасники конференції висловили впевненість, що покращенню освітньої діяльності закладів вищої освіти щодо підготовки дитячих лікарів сприятиме впровадження нових стандартів підготовки за спеціальностями «Медицина» та «Педіатрія» на засадах проблемно-орієнтованої та поглибленої практичної підготовки.

Пріоритети підготовки дитячих лікарів та наукового пошуку повинні визначатись, перш за все, потребами галузі. На цей час в Україні спостерігається зростання поширеності у дітей хвороб органів дихання, вроджених вад розвитку, новоутворень, хвороб ендокринної системи, хвороб системи крово-

обігу, травм та отруєнь. Вочевидь, така динаміка поширеності хвороб дитячого віку свідчить про вплив забрудненого довкілля, нездорового способу життя більшості українських родин, низки спадкових факторів, нераціонального харчування та поширення шкідливих звичок серед дітей та підлітків. Нині процеси реформування галузі та медичної освіти відбуваються на тлі різкого зменшення обсягів підготовки дитячих лікарів у медичних вишах, що може призвести до кризових явищ щодо забезпеченості дитячими лікарями, дитячими інфекціоністами і неонатологами та у майбутньому погіршить якість надання медичної допомоги дитячому населенню нашої країни.

Учасники конференції зазначили, що:

— стан здоров'я дитячого населення країни продовжує погіршуватись; рівні захворюваності та поширеності хвороб дітей в Україні залишаються вищими, ніж у країнах Європи;

— в Україні зменшується народжуваність та спостерігається тенденція до зростання смертності дітей віком до 5 років;

— найкраща динаміка зменшення малюкової смертності у 2019 році — до 4,65‰ — досягнута у Львівській області за рахунок ефективної роботи педіатричних служб м. Львова та області;

— протягом останніх років привертає увагу найвище збільшення захворюваності та поширеності у дітей новоутворень (у 2 рази), хвороб ендокринної системи, хвороб системи кровообігу, хвороб сечостатевої системи, хвороб кістково-м'язової системи, вроджених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій, хвороб вуха та соскоподібного відростка та хвороб органів дихання;

— найгірші показники стану здоров'я дитячого населення спостерігаються у м. Києві та Київській, Івано-Франківській, Житомирській і Дніпропетровській областях, великих промислових регіонах та північних областях, які зазнали та продовжують зазнавати негативного впливу аварії на ЧАЕС;

— обсяги охоплення дитячого населення країни вакцинопрофілактикою залишаються

недостатніми, що може призвести до епідемічних спалахів, зокрема дифтерії;

— обсяги підготовки студентів у закладах вищої освіти за спеціальністю «Педіатрія» у 2019 році становили лише 197 осіб у 8 медичних вишах, що є вкрай недостатніми та такими, що не відповідає потребам галузі; у 6 закладах вищої медичної освіти підготовка дитячих лікарів взагалі не проводиться;

— як наслідок, кількість дитячих лікарів зменшується, зростає кадровий дефіцит (до 1000 вакантних посад), а укомплектованість посад у закладах охорони здоров'я становить лише 76%.

Враховуючи вищенаведене та необхідність постійної уваги до педіатричної галузі, учасники XXI Всеукраїнської науково-практичної конференції із міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН та НАМН України професора В.М. Сідельникова та 75-річчю кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, вважають за необхідне звернутися до нового складу Верховної Ради України та Кабінету Міністрів України щодо **наступних невідкладних заходів та пропозицій:**

— Створити та затвердити загальнодержавну програму, спрямовану на захист прав дітей України, залучивши провідних фахівців галузі.

— Ужити попереджувальних заходів щодо вакцинації населення в умовах епідемії дифтерії, що насувається на країну.

— З метою збереження здоров'я наступних поколінь законодавчо заборонити рекламу алкогольних напоїв та пропаганду тютюнопаління у засобах масової інформації.

— Надати наукове обґрунтування впровадження ефективних стратегій профілактики, діагностики та лікування поширених хвороб дитячого віку.

— Звернутись до МОЗ України із пропозицією щодо збільшення державного замовлення на підготовку дитячих лікарів у закладах вищої освіти МОЗ та МОН України у 2019 році

з встановленням фіксованого плану до 1000 осіб, із них не менше 500 місць передбачити для вступників із сільської місцевості на умовах угод з місцевими громадами щодо наступного обов'язкового відпрацювання у державних та комунальних закладах охорони здоров'я.

— Повторно звернутись до МОЗ та МОН України щодо встановлення прохідного балу із результатів ЗНО на спеціальність «Педіатрія» на рівні 140 балів, оскільки за престижністю вона поступається спеціальності «Медицина» та не може конкурувати з нею в умовах конкурсного прийому у галузі знань «Охорона здоров'я».

— Продовжувати створювати підручники та посібники за спеціальністю «Педіатрія» на досвіді кращих міжнародних практик.

— Розглянути стандарти педіатричної освіти на післядипломному етапі підготовки лікарів, безперервного професійного розвитку лікаря з урахуванням національних традицій та досвіду європейської системи вищої освіти і медичної допомоги.

— Забезпечити належні соціальні гарантії усім учасникам освітнього процесу (як лікарям, так і викладачам закладів вищої медичної освіти) щодо розвитку післядипломної медичної освіти та безперервного професійного розвитку, оскільки без зазначеного їхня участь у міжнародних обмінах та закордонному стажуванні є проблематичною.

Оргкомітет конференції



УДК 616.61-002.2-053.2-076/.078:612.411:577.112

С.В. Кушніренко

Оцінка розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С у дітей з хронічною хворобою нирок 1–3 ст. (3а і 3б)

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):12-17; doi 10.15574/SP.2019.102.12

For citation: Kushnirenko SV. (2019). Cystatin C - based evaluation of the estimated glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease 1-3 st. (3a and 3b). Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 12-17. doi 10.15574/SP.2019.102.12

Мета: оцінити розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) на підставі сироваткової концентрації цистатину С (ЦсС) (рШКФц) у дітей із хронічною хворобою нирок (ХХН) 1–3 ст. (3а і 3б), користуючись рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli та Pediatric GFR Calculator — NKf.

Матеріали і методи. У 132 дітей віком від 2 до 17 років з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) визначали сироваткову концентрацію ЦсС і розраховували ШКФ за рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli і Pediatric GFR Calculator — NKf.

Результати. Значення концентрації ЦсС у сироватці крові дітей з ХХН 3а ст. ($1,41 \pm 0,03$ мг/л) і ХХН 3б ст. ($1,97 \pm 0,1$ мг/л), відповідали однаковій рШКФц, отриманій при кожній з підстадій за рівняннями M. Zappitelli, F.J. Hoek, Pediatric GFR Calculator — NKf, на відміну від пацієнтів з ХХН 1 ст., у яких рШКФц визначена за Pediatric GFR Calculator — NKf зменшила у 62,7% пацієнтів ШКФ нижче 90 мл/хв/1,73м², потенційно переводячи їх до ХХН 2 ст. Проведений порівняльний аналіз рШКФц у пацієнтів з ХХН 3а ст. і ХХН 3б ст. продемонстрував достовірну різницю між підстадіями при розрахунку за трьома рівняннями ($p < 0,001$) і у порівнянні з об'єднаним варіантом ХХН 3 ст. і ХХН 1–2 ст. ($p < 0,01$, $p < 0,001$) відповідно, що доводить доцільність і необхідність поділу ХХН 3 ст. на підстадії 3а і 3б.

Проведений регресійний аналіз для всієї вибірки пацієнтів, включених в дослідження, дозволив встановити наявність високого ступеня зв'язку між величинами і зворотної кореляційної залежності рШКФц від рівня ЦсС за рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli або Pediatric GFR Calculator — NKf ($r = -0,93$; $r = -0,92$; $r = -0,94$ відповідно).

Висновки. Оцінка рШКФц на підставі сироваткової концентрації ЦсС у дітей з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) підтвердила доцільність розмежування ХХН 3 ст. на підстадії 3а ст. і 3б ст. у дитячій популяції.

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією Київської міської дитячої клінічної лікарні №1. Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчі норми та вимоги щодо проведення біомедичних досліджень.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: цистатин С, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, діти, хронічна хвороба нирок.

Cystatin C — based evaluation of the estimated glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease 1–3 st. (3a and 3b)

S.V. Kushnirenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Objective: to evaluate the estimated glomerular filtration rate (eGFR) based on the cystatin C (CsC) serum concentration (eGFRc) in children with chronic kidney disease (CKD) 1–3 st. (3a and 3b) using the equations of F.J. Hoek, M. Zappitelli and Pediatric GFR Calculator — NKf.

Materials and methods. CsC serum concentration was determined and eGFR was calculated in 132 children aged 2 to 17 with CKD 1–3 st. (3a and 3b) using the equations of F.J. Hoek, M. Zappitelli and Pediatric GFR Calculator/NKf.

Results. CsC blood serum concentration values in children with CKD 3a st. (1.41 ± 0.03 mg/l) and CKD 3b st. (1.97 ± 0.1 mg/l) corresponded to the same eGFRc obtained at each of the sub-stages by equations of M. Zappitelli, F.J. Hoek, Pediatric GFR Calculator -NKf, in contrast to patients with CKD 1 st., in which eGFRc according to Pediatric GFR Calculator NKf in 62.7% of patients decreased the GFR below 90 ml/min/1.73m², potentially transferring them into CKD 2 st. A comparative analysis of eGFRc made in patients with CKD 3a st. and CKD 3b st. showed a significant difference between the sub-stages when calculated using the three equations ($p < 0.001$) and as compared to the combined option of CKD 3 st. and CKD 1–2 st. ($p < 0.01$, $p < 0.001$), respectively, which proves that it is reasonable and necessary to divide CKD 3 st. into sub-stages 3a and 3b.

A regression analysis made for the whole set of patients included in the study allowed to establish that there is a high-degree correlation between the values and the inverse correlation dependence of eGFRc on the CsC level by equations of F.J. Hoek, M. Zappitelli or Pediatric GFR Calculator — NKf ($r = -0.93$; $r = -0.92$; $r = -0.94$, respectively).

Conclusions. eGFRc evaluation based on CsC serum concentration in children with CKD 1–3 st. (3a and 3b) confirmed that it is reasonable to divide CKD 3 st. into sub-stages 3a st. and 3b st. in the pediatric population.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: cystatin C, estimated glomerular filtration rate, children, chronic kidney disease.

Оценка расчетной скорости клубочковой фильтрации на основании цистатина С у детей с хронической болезнью почек 1–3 ст. (3а и 3б)

С.В. Кушніренко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

Цель: оценить расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на основании сывороточной концентрации цистатина С (ЦсС) (рСКФц) у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 1–3 ст. (3а и 3б), используя уравнения F.J. Hoek, M. Zappitelli и Pediatric GFR Calculator — NKf.

Материалы и методы. У 132 детей в возрасте от 2 до 17 лет с ХБП 1–3 ст. (3а и 3б) определяли сывороточную концентрацию ЦсС и рассчитывали СКФ по уравнениям F.J. Hoek, M. Zappitelli и Pediatric GFR Calculator — NKf.

Результаты. Значения концентрации ЦсС в сыворотке крови детей с ХБП 3а ст. ($1,41 \pm 0,03$ мг/л) и ХБП 3б ст. ($1,97 \pm 0,1$ мг/л) соответствовали одинаковой рСКФц, полученной при каждой из подстадий по уравнениям M. Zappitelli, F.J. Hoek, Pediatric GFR Calculator — NKF, в отличие от пациентов с ХБП 1 ст., у которых рСКФц по Pediatric GFR Calculator — NKF уменьшилась у 62,7% пациентов СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м², потенциально переводя их в ХБП 2 ст. Проведенный сравнительный анализ рСКФц у пациентов с ХБП 3а ст. и ХБП 3б ст. продемонстрировал достоверную разницу между подстадиями при расчете по трем уравнениям ($p < 0,001$) и в сравнении с объединенным вариантом ХБП 3 ст., и ХБП 1–2 ст. ($p < 0,01$, $p < 0,001$) соответственно, что доказывает целесообразность и необходимость деления ХБП 3 ст. на подстадии 3а и 3б.

Проведенный регрессионный анализ для всей выборки пациентов, включенных в исследование, позволил установить наличие высокой степени связи между величинами и обратной корреляционной зависимости рСКФц от уровня ЦсС по уравнениям F.J. Hoek, M. Zappitelli или Pediatric GFR Calculator — NKF ($r = -0,93$; $r = -0,92$; $r = -0,94$ соответственно).

Выводы. Оценка рСКФц на основании сывороточной концентрации ЦсС у детей с ХБП 1–3 ст. (3а и 3б) подтвердила целесообразность разграничения ХБП 3 ст. на подстадии 3а ст. и 3б ст. в детской популяции.

Протокол исследования был одобрен локальной этической комиссией Киевской городской детской клинической больницы №1. Во время выполнения работы соблюдены принципы биоэтики, законодательные нормы и требования относительно проведения биомедицинских исследований.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: цистатин С, расчетная скорость клубочковой фильтрации, дети, хроническая болезнь почек.

Вступ

У педіатричній практиці пошук методів точного, мало травматичного, простого і швидкого встановлення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) набуває більшого значення, ніж у «дорослій» нефрології. Навіть порівняно нескладні способи оцінки цього параметру у дорослих, які пов'язані з необхідністю збору сечі, можуть створити труднощі для маленького пацієнта, його батьків і медичного персоналу. Альтернативою трудомісткому вимірюванню ШКФ на основі сечових кліренсів можуть бути плазматичні кліренси екзогенних гломерулярних маркерів, наприклад, кліренс йогексолу, який став «золотим стандартом» у дитячій популяції при хронічній хворобі нирок (ХХН) і предметом вивчення сучасних пілотних досліджень [15]. Цистатин С (ЦсС), як можливий маркер ШКФ у дітей, привертає значну увагу дослідників [1,2].

Як свідчать результати досліджень, у дітей ЦсС краще корелює з ШКФ, ніж сироватковий креатинін. Більше того, незначне зниження ШКФ раніше відображається змінами концентрації ЦсС, ніж сироваткового креатиніну. У деяких дослідженнях продемонстровано, що ЦсС перевершує сироватковий креатинін для розмежування нормальної або зниженої ШКФ [5–7].

У. Bouvet зі співавт. розробили комбіновані формули для оцінки ШКФ на основі креатиніну і ЦсС [4]. Результати цього дослідження свідчать про підвищення точності оцінки ШКФ при включенні в формулу ЦсС, креатиніну і деяких демографічних даних. М. Zappitelli зі співавт. запропонували два рівняння на підставі ЦсС, які включали сироватковий креатинін, зріст і масу тіла [16].

G.J. Schwartz та співавт., спираючись на результати дослідження SKiD, проведені

у 349 дітей віком від 1 року до 16 років з невеликою і помірною важкістю захворювання нирок, показали, що оригінальна формула Schwartz завищує референтні значення ШКФ, визначеної за плазматичним кліренсом йогексолу, приблизно на 12 мл/хв (29%). Модифікація рівняння з включенням концентрацій креатиніну і сечовини в сироватці крові, зросту, статі суттєво підвищують точність рівняння [13,14].

Vjork J зі співавт. провели валідацію стандартизованих рівнянь оцінки ШКФ на підставі креатиніну і ЦсС у великій багатоцентровій європейській когорті дітей і дійшли висновку, що ЦсС повинен бути основним біомаркером вибору при оцінці ШКФ у дітей зі зниженою ШКФ [3].

Отримані в даний час дані свідчать про те, що у дітей методи оцінки ШКФ на підставі ЦсС володіють ще більшою точністю і надійністю, ніж у дорослих, і повинні стати загальноприйнятною практикою. Проте суттєвим обмежувачем виступає порівняно висока вартість вимірювання ЦсС. Зауважимо також, що в даний час один із способів оцінки ШКФ на основі ЦсС у дітей включений в калькулятор розрахунку ШКФ на офіційному сайті NKF-KDOQI [9].

Мета роботи: оцінити розрахункову ШКФ на підставі сироваткової концентрації ЦсС (рШКФц) у дітей з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б), користуючись рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli і Pediatric GFR Calculator — NKF.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 132 пацієнти з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) віком від 2 до 17 років. Стадії ХХН визначались відповідно до клінічних рекомендацій для ХХН NKF-KDOQI (2002) і останнього перегляду, проведеного у 2012 році (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [10,11]. ШКФ

розраховувалась за формулою Шварца (Creatinine-based «Bedside Schwartz» equation 2009) [9].

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією Київської міської дитячої клінічної лікарні №1. Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчі норми та вимоги щодо проведення біомедичних досліджень.

Формуванню ХХН у дітей передували наступні нозології: вроджені вади розвитку нирок і сечової системи (ВВРНС) – 52,3% хворих; хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит (ХТІН) як наслідок перенесеного гострого ураження нирок (ГУН) – 12,1% хворих; хронічний гломерулонефрит (ХГН), нефротична форма – 6,8% хворих; ХГН, гематурична форма, – 4,5% хворих; ХГН, ізольований сечовий синдром, – 4,5% хворих; полікістозна хвороба нирок (ПХН); хронічний неускладнений пієлонефрит (ХНП); сечокам'яна хвороба; нефрокальциноз; синдром Фанконі. Детальна нозологічна характеристика хворих наведена у таблиці 1. Домінуюча кількість пацієнтів з ВВРНС мала одно- або двобічний міхурово-сечовідний

рефлюкс (МСР) III ступеня та одно- або двобічний уретерогідронефроз. Пацієнти з ВВРНС (за винятком гіпоплазії нирок, агенезії нирки, дистопії нирки) залучались у дослідження не раніше, ніж через рік після проведення оперативного втручання.

Рівень концентрації ЦсС досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі ADVIA 1800 у лабораторії «Діла» імунотурбідиметричним методом (РЕТІА) із застосуванням латексу для кількісного визначення ЦсС у сироватці і плазмі крові. «Цистатин С» реагент являє собою суспензію однорідних частинок латексу, вкритих анти-цистатин-С антитілами. При контакті сироватки або плазми, яка містить ЦсС, у результаті аглютинації відбувається збільшення каламутності. Вона вимірюється при довжині хвилі 571 і 805 нм. Концентрація ЦсС у сироватці або плазмі крові визначається за калібрувальною кривою із застосуванням калібратора. Аналітична чутливість <0,1 мг/л. Межі виявлення 0,1–23,1 мг/л.

Визначення рШКФц проводилось згідно з рекомендаціями KDIGO 2012, п.1.4.3.6. (якщо ЦсС визначається, пропонується медичним працівникам використовувати формулу розрахунку ШКФ для її визначення за рівнем концентрації ЦсС сироватки (рШКФц), а не покладатися лише на сироваткове значення ЦсС; для рекомендації 1.4.3.6. це керівництво повністю може бути застосовано в педіатрії (Pediatric consideration KDIGO 2012)).

рШКФц визначалась за наступними рівняннями:

- ШКФ (мл/хв/1,73м²) = -4,32+80,35/ЦсС мг/л (F.J. Hoek та співавт., 2003) [8];
- ШКФ (мл/хв/1,73м²) = 75,94/ [ЦсС мг/л^{1,17}](x1,2, якщо трансплантація) (M. Zappitelli та співавт., 2006) [16];
- ШКФ (мл/хв/1,73 м²) = 70,69 x ЦсС^{-0,931} мг/л Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator – NKF [9].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми STATISTICA 10.0 for Windows 10. За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Стьюдента. За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]. Кореляційний зв'язок кількісних показників, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів

Параметри	Кількість
Вік	7,3±0,3
Стать (чоловіча/жіноча), абс.	59/73
Етіологія ХХН	
ВВРНС абс./%	69/52,3%
Однобічний МСР III ступеня	16
Двобічний МСР III ступеня	12
Однобічний уретерогідронефроз	7
Двобічний уретерогідронефроз	6
Двобічний мегауретер	6
Гіпоплазія нирок	6
Агенезія нирки	6
Дистопія нирки	6
Стеноз a.renalis	4
ХТІН	16/12,1%
ХГН, нефротична форма	9/6,8%
ХГН, гематурична форма	6/4,5%
ХГН, ізольований сечовий синдром	6/4,5%
ПХН	6/4,5%
ХНП	9/6,8%
Сечокам'яна хвороба	4/3,1%
Нефрокальциноз	4/3,1%
Синдром Фанконі	3/2,3%

Примітка: ВВРНС – вроджені вади розвитку нирок і сечової системи, МСР – міхурово-сечовідний рефлюкс, ХТІН – хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит, ХГН – хронічний гломерулонефрит, ПХН – полікістозна хвороба нирок, ХНП – хронічний неускладнений пієлонефрит.

Таблиця 2

Розрахункова ШКФ на підставі ЦсС у дітей з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б)

Показник	ХХН 1 ст. (n=59)	ХХН 2 ст. (n=53)	ХХН 3 ст. (n=20)	ХХН 3а ст. (n=13)	ХХН 3б ст. (n=7)
Цистатин С, мг/л	0,77±0,01 [0,54–0,85]	1,0±0,01 [0,87–1,22]	1,58±0,06 [1,26–2,23]	1,41±0,03 [1,26–1,57]	1,97±0,1 [1,59–2,23]
ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)=-4,32+80,35/ЦсС мг/л (F.J. Hoek і співавт., 2003)	100,0±1,5* [∧] [90–144]	76,0±0,8* [∧] [62–88]	46,5±1,7 [°] [32–59]	52,7±1,0 [47–59]	36,5±1,8 [∧] [32–44]
ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)=75,94/[ЦсС мг/л ^{1,17}](х1,2, якщо трансплантація) (M. Zappitelli і співавт., 2006)	103,1±1,8* [∧] [92–156]	75,9±0,9* [∧] [60–89]	44,5±1,7 [°] [30–58]	50,8±1,12 [45–58]	34,3±2,1 [∧] [30–44]
ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)=70,69 x ЦсС ^{-0,931} мг/л Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator — NKF	90,2±1,2 [∧] [82–125]	70,7±0,6 [∧] [59–80]	46,2±1,5 ^{1,2} [33–57]	51,3±0,9 [46–57]	37,6±1,8 [∧] [33–45]

Примітка: * – достовірність різниці p<0,001 з результатами рівняння Pediatric GFR Calculator – NKF, отриманими у межах однієї стадії або підстадії ХХН; [∧] – достовірність різниці p<0,001 порівняно з ХХН 3а ст. у межах однієї формули рШКФц; [°] – достовірність різниці p<0,01 порівняно з ХХН 3а ст. у межах однієї формули рШКФц; ^{1,2} – достовірність різниці p<0,01 порівняно з ХХН 3б ст. у межах однієї формули рШКФц.

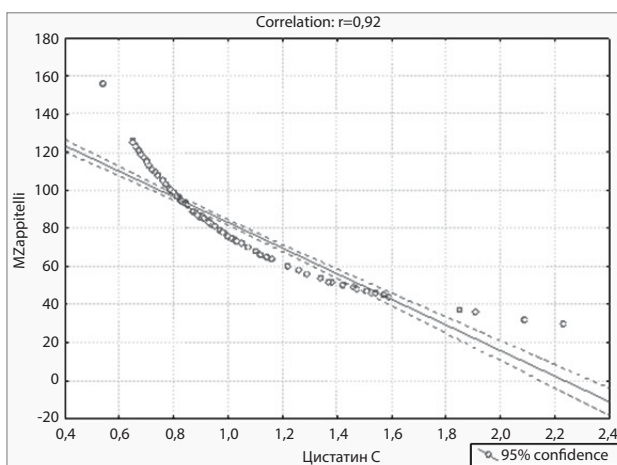


Рис. 1. Кореляційна залежність рШКФц від рівня ЦсС за рівнянням M. Zappitelli і співавт.

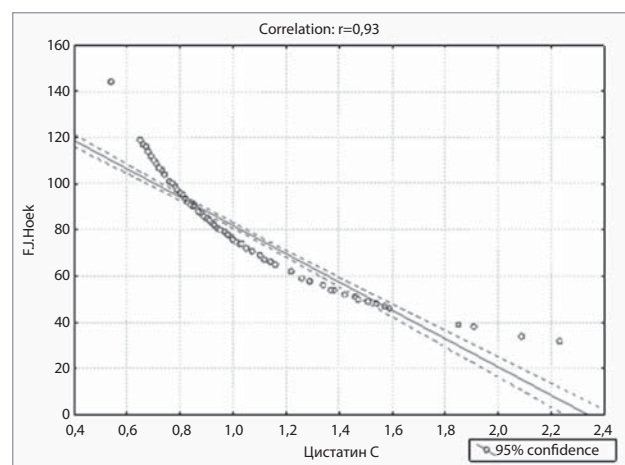


Рис. 2. Кореляційна залежність рШКФц від рівня ЦсС за рівнянням F.J. Hoek і співавт.

Пірсона (r). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова. Для оцінки достовірності отриманих результатів приймали рівень значущості p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Середнє значення концентрації ЦсС у сироватці крові 0,77±0,01 мг/л у пацієнтів з ХХН 1 ст. відповідало рШКФц 100,0±1,5 мл/хв/1,73 м², визначеної за рівнянням F.J. Hoek, 103,1±1,8 мл/хв/1,73 м² – за рівнянням M. Zappitelli і 90,2±1,2 мл/хв/1,73 м² – за Pediatric GFR Calculator –NKF. Не дивлячись на те, що отримані середні значення рШКФц за трьома наведеними рівняннями відповідали ХХН 1 ст., індивідуальний аналіз продемонстрував, що рШКФц за рівнянням Pediatric GFR Calculator – NKF (Cystatin C-based equation (2012)) зменшила у 37 із 59 пацієнтів ШКФ <90 мл/хв/1,73 м², але >82 мл/хв/1,73 м², потенційно переводячи їх до ХХН 2 ст. Крім того, серед-

ні значення рШКФц за Pediatric GFR Calculator – NKF достовірно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь (p<0,001).

Середнє значення концентрації ЦсС у сироватці крові 1,0±0,01 мг/л у пацієнтів з ХХН 2 ст. відповідало рШКФц 76,0±0,8 мл/хв/1,73 м², визначеної за рівнянням F.J. Hoek, 75,9±0,9 мл/хв/1,73 м² – за рівнянням M. Zappitelli і 70,7±0,6 мл/хв/1,73 м² за Pediatric GFR Calculator – NKF. рШКФц за рівнянням Pediatric GFR Calculator – NKF (Cystatin C-based equation (2012)) тільки у 1 пацієнта із 53 опустила значення до 59 мл/хв/1,73 м², рШКФц 52 пацієнтів перевищувала 60 мл/хв/1,73 м². Значення рШКФц за Pediatric GFR Calculator –NKF, отримані у хворих з ХХН II ст., достовірно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь у середньому на 6 мл/хв/1,73 м² (p<0,001).

Тільки значення концентрації ЦсС у сироватці крові 1,58±0,06 мг/л, отримані у пацієнтів з ХХН 3 ст., відповідали майже однаковій

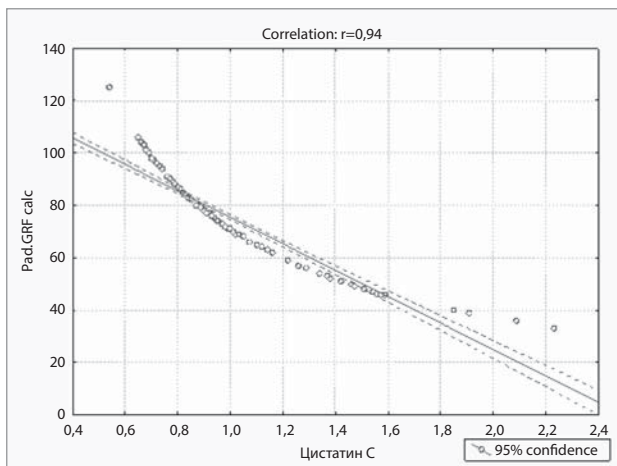


Рис. 3. Кореляційна залежність рШКФц від рівня ЦсС за рівнянням Pediatric GFR Calculator — НКФ

рШКФц, отриманій за трьома різними рівняннями. Також значення концентрації ЦсС у сироватці крові пацієнтів з ХХН 3а ст. ($1,41 \pm 0,03$ мг/л) і ХХН 3б ст. ($1,97 \pm 0,1$ мг/л), відповідали однаковій рШКФц, отриманій при кожній із підстадій за рівняннями М. Zappitelli, F.J. Hoek, Pediatric GFR Calculator — НКФ. Крім того порівняльний аналіз рШКФц у пацієнтів з ХХН 3а ст. і ХХН 3б ст. продемонстрував достовірну різницю між підстадіями при розрахунку за трьома рівняннями ($p < 0,001$) і у порівнянні з об'єднаним варіантом ХХН 3 ст. ($p < 0,01$, $p < 0,001$), і ХХН 1–2 ст., що ще раз доводить доцільність і необхідність поділу ХХН 3 ст. на підстадії 3а і 3б.

Проведений регресійний аналіз для всієї вибірки пацієнтів, включених у дослідження (рис. 1–3), дозволив встановити наявність високого ступеня зв'язку між величинами і зворотної кореляційної залежності рШКФц від рівня ЦсС за рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli або Pediatric GFR Calculator — НКФ ($r = -0,93$; $r = -0,92$; $r = -0,94$ відповідно).

Швидкість клубочкової фільтрації — універсальна міра здоров'я нирок і критерій оцінки і перебігу ХХН. Точне вимірювання ШКФ для розмежування стадій і підстадій ХХН, особливо у дітей, важливе не тільки для оцінки швидкості зниження функції нирок, але і для правильної корекції медикаментозної терапії і надання рекомендацій щодо лікування супутніх ускладнень ХХН. Натепер для оцінки ШКФ застосовують спеціальні розрахункові формули з використанням рівня креатиніну крові та з урахуванням додаткових факторів. У дитячій нефрології досить широке застосування знайшла формула Шварца [13,14].

За даними різних авторів, ШКФ, розрахована за формулою Шварца, порівнянна з ШКФ, визначеною при вимірюванні кліренсу ендogenous інуліну або радіоізотопних агентів [3,12,15]. Проте точність наведених вище методів не була абсолютною для визначення ШКФ, що потребувало продовження пошуку речовини, яка б надійно відображала фільтраційну здатність нирки.

Останніми роками збільшився інтерес до ЦсС як альтернативного маркера оцінки стану ниркових функцій і до рШКФц [1,2]. Оцінка рівня ШКФ на підставі визначення креатиніну або ЦсС чи їх комбінації залишається предметом постійних дискусій. Ряд авторів, спираючись на результати власних досліджень, свідчать про підвищення точності оцінки ШКФ при включенні у формулу ЦсС, пропонуючи висунути ЦсС на роль основного біомаркера вибору при оцінці ШКФ у дітей зі зниженою функцією нирок [3,4].

У нашому експериментальному дослідженні оцінювалась рШКФц у дітей з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) за допомогою рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli і Pediatric GFR Calculator — НКФ. Проведений регресійний аналіз для всієї вибірки пацієнтів, включених у дослідження, дозволив встановити наявність високого ступеня зв'язку між величинами і зворотної кореляційної залежності рШКФц від рівня ЦсС за всіма рівняннями.

Значення концентрації ЦсС у сироватці крові пацієнтів з ХХН 3а ст. ($1,41 \pm 0,03$ мг/л) і ХХН 3б ст. ($1,97 \pm 0,1$ мг/л) відповідали однаковій рШКФц, отриманій при кожній з підстадій за рівняннями М. Zappitelli, F.J. Hoek, Pediatric GFR Calculator — НКФ, на відміну від пацієнтів з ХХН 1 ст., у яких рШКФц, визначена за Pediatric GFR Calculator — НКФ, зменшила у 62,7% пацієнтів ШКФ нижче 90 мл/хв/1,73 м², потенційно переводячи їх до ХХН 2 ст. Проведений порівняльний аналіз рШКФц у пацієнтів з ХХН 3а ст. і ХХН 3б ст. продемонстрував достовірну різницю між підстадіями при розрахунку за трьома рівняннями ($p < 0,001$) і у порівнянні з об'єднаним варіантом ХХН 3 ст. ($p < 0,01$, $p < 0,001$), що доводить доцільність і необхідність поділу ХХН 3 ст. на підстадії 3а і 3б. Крім традиційного розрахунку ШКФ за формулою Шварца, у дітей з ХХН 1 ст. доцільно застосовувати рівняння М. Zappitelli або F.J. Hoek, а для ХХН 2 ст. і 3 ст., а також розмежування підстадій на 3а і 3б, — рівняння Pediatric GFR Calculator — НКФ, M. Zappitelli, F.J. Hoek.

Висновки

Таким чином, оцінка розрахункової ШКФ на підставі сироваткової концентрації ЦсС у дітей з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) підтвердила доціль-

ність розмежування ХХН 3 ст. на підстаді 3а ст. і 3б ст. у дитячій популяції.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Velkov VV. (2015). New renal biomarkers for neonatology and pediatrics: cystatin C and NGAL. *Pediatrics*. 94(3): 167–174. [Вельков ВВ. (2015). Новые ренальные биомаркеры для неонатологии и педиатрии: цистатин С и NGAL. *Педиатрия*. 94(3): 167–174].
2. Kayukov IG, Smirnov AV, Emanuel VL. (2012). Cystatin C in current medicine. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 16(1): 22–39 [Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. (2012). Цистатин С в современной медицине. *Нефрология*. 16(1): 22–39] doi:10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39.
3. Bjork J, Nyman U, Berg U et al. (2019). Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatric Nephrology*. 34(6): 1087–1098. doi: 10.1007/s00467-018-4185-y
4. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y et al. (2006). GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol*. 21(9): 1299–1306. doi:10.1007/s00467-006-0145-z
5. Dangle PP, Ayyash O, Kang A et al. (2017). Cystatin C-calculated glomerular filtration rate—a marker of early renal dysfunction in patients with neuropathic bladder. *Urology*. 100: 213–217. doi:10.1016/j.urology.2016.08.011
6. DonmezHA, YildizN, Ediz B. (2015). Comparison of serum cystatin C and creatinine levels in determining glomerular filtration rate in children with stage I to III chronic renal disease. doi: 10.3109/0886022X.2015.1014771.
7. Fox JA, Dudley AG, Bates C, Jr.Cannon GM. (2014). Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. *J. Urol*. 191;5: 1602–1607. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.093.
8. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. (2003). A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 18(10): 2024–2031. doi:10.1093/ndt/gfg349
9. https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPed
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl*. 3(1): 5–9. doi:10.1038/kisup.2012.73.
11. National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Diseases: Evaluation, Classification and Stratification. *Am. J. Kidney Dis*. 39;1: 44–45.
12. Salvador CL, Tondel C, Rowe AD, et al. (2019). Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine- and cystatin C-based equations. *Pediatric Nephrology*. 34(2): 301–311. doi: 10.1007/s00467-018-4067-3).
13. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al. (2019). New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 20(3): 629–637. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>
14. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS et al. (2012). Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 82(4): 445–453. doi:10.1038/ki.2012.169
15. Staples A, Wong C, Schwartz GJ. (2019). Iohexol-measured glomerular filtration rate in children and adolescents with chronic kidney disease: a pilot study comparing venous and finger stick methods. *Pediatric Nephrology*. 34(3): 459–464. doi:10.1007/s00467-018-4110-4
16. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L et al. (2006). Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis*. 48(2): 221–230. doi:10.1053/j.ajkd.2006.04.085

Відомості про авторів:

Кушніренко Стелла Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. нефрології та нирковозамісної терапії, декан терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044)205-48-39. <https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>.

Стаття надійшла до редакції 16.05.2019 р., прийнята до друку 04.10.2019 р.

УДК 616.61-053.2-085-035-036.8

Т.В. Буднік

Цитратна терапія у дітей із запальними та незапальними захворюваннями нирок: показання та оцінка ефективності

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):18-26; doi 10.15574/SP.2019.102.18

For citation: Budnik TV. (2019). Citrate therapy in children with inflammatory and non-inflammatory kidney disease: evidence and performance evaluation. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 18-26. doi 10.15574/SP.2019.102.18

Зростаюча поширеність кристалурії, дисметаболическої нефропатії та сечокам'яної хвороби у дитячій популяції вимагає пошуку оптимальних методів медикаментозної корекції мінерального розладу та профілактики інфекції сечових шляхів (ІСШ).

Мета: вивчити ефективність та безпеку застосування комбінованого фіто-цитратного комплексу у дітей із рекурентним перебігом ІСШ на тлі соляного дисметаболізму.

Матеріали і методи. Проведено рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, у якому взяли участь 53 дитини віком від 6 до 18 років з діагнозом «Цистит», «Пієлонефрит» 1–2 ступеня активності в активну стадію захворювання з епізодами ІСШ в анамнезі. 33 дитини основної групи отримували базову стандартну терапію, підсилену комбінованим фіто-цитратним засобом (Уриклар). 20 дітей контрольної групи отримували лише стандартну базову терапію. Пацієнти в обох групах були порівнянними за віком, статтю та тривалістю захворювання. Курс терапії комбінованим фіто-цитратним препаратом в основній групі та фітоуросептиком у контрольній тривав один місяць.

Результати та висновки. Встановлено переваги додавання фіто-цитратного комплексу до базової терапії ІСШ вже наприкінці одномісячного циклу застосування у вигляді позитивних тенденцій та нормалізації параметрів мінерального обміну за показниками транспорту солей, інших клінічних та лабораторних даних, ультрасонографії. Відсутність повторної ІСШ упродовж двох місяців після припинення терапії свідчила про ефективну проти-запальну та антиадгезивну дію фіто-цитратного комплексу.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: порушення мінерального обміну, інфекція сечових шляхів, діти, цитратна терапія, комбіновані цитрати.

Citrate therapy in children with inflammatory and non-inflammatory kidney disease: evidence and performance evaluation

T.V. Budnik

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

An increase in the prevalence of crystalluria, dysmetabolic nephropathy, and urolithiasis in pediatric population requires the search for optimal methods for drug correction of mineral disorders, and prevention of urinary tract infections (UTI).

Purpose: to study the effectiveness and safety of the combined phyto-citrate complex in children with recurrent UTI against the background of saline dysmetabolism.

Materials and methods. A randomized controlled clinical trial was conducted, in which 53 children aged 6 to 18 years old were diagnosed with Cystitis, Pyelonephritis of 1st and 2nd stage of activity, in the active stage of the disease, and with history of UTI. 33 children of the main group received basic standard therapy reinforced with a combined phyto-citrate agent (Uriklar). 20 children in the control group received only standard basic therapy. Patients in both groups were comparable in age, gender and duration of the disease. The course of therapy with the combined phyto-citrate preparation in the main group and the phytoantiseptic in the control group lasted for one month.

Results and conclusions. The advantages of adding a phyto-citrate complex to the basic therapy of UTIs were revealed at the end of a one-month cycle of use in the form of positive trends and normalization of mineral metabolism parameters in terms of transport of salt, other clinical and laboratory data, and ultrasonography. Absence of UTI relapse within 2 months after discontinuation of therapy indicates an effective anti-inflammatory and anti-adhesive action of the phyto-citrate complex.

Key words: mineral metabolism disorders, urinary tract infection, children, citrate therapy, combined citrates.

Цитратная терапия у детей с воспалительными и невоспалительными заболеваниями почек: показания и оценка эффективности

Т.В. Будник

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Рост распространенности кристаллурии, дисметаболической нефропатии и мочекаменной болезни в детской популяции требует поиска оптимальных методов медикаментозной коррекции минеральных расстройств и профилактики инфекции мочевых путей (ИМП).

Цель: изучить эффективность и безопасность применения комбинированного фито-цитратного комплекса у детей с рекуррентным течением ИМП на фоне солевого дисметаболизма.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором приняли участие 53 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет с диагнозом «Цистит», «Пієлонефрит» 1–2 степени активности в активную стадию заболевания с эпизодами ИМП в анамнезе. 33 ре-

бенка основной группы получали базисную стандартную терапию, усиленную комбинированным фито-цитратным средством (Уриктар). 20 детей контрольной группы получали только стандартную базисную терапию. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту, полу и длительности заболевания. Курс терапии комбинированным фито-цитратным препаратом в основной группе и фитоуросептиком в контрольной длился один месяц.

Результаты и выводы. Выявлены преимущества добавления фито-цитратного комплекса к базисной терапии ИМП уже по окончании одномесячного цикла применения в виде положительных тенденций и нормализации параметров минерального обмена по показателям транспорта солей, других клинических и лабораторных данных, ультрасонографии. Отсутствие повторной ИМП в течение двух месяцев после прекращения терапии свидетельствует об эффективном противовоспалительном и антиадгезивном действии фито-цитратного комплекса.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: нарушение минерального обмена, инфекция мочевых путей, дети, цитратная терапия, комбинированные цитраты.

Вступ

Відповідно до сучасної концептуальної моделі сприйняття хронічної хвороби нирок (ХХН), визнаної у всьому світі [10,16], сольовий діатез та сечові камені стоять поруч з інфекцією сечових шляхів (ІСШ) у переліку факторів, що ініціюють ХХН, тобто факторів, здатних пошкоджувати паренхіму нирки [17].

З огляду на поширеність проблеми сольового дисметаболізму, як серед дорослих, так і в дитячій популяції [1], «легке» сприйняття подібного стану (а точніше несприйняття проблеми аж до клініки ниркової колькі або рецидивної ІСШ) на амбулаторному етапі в практиці сімейного лікаря або педіатра стає дедалі небезпечнішим через низку відомих ускладнень (гідронефроз унаслідок оклюзії сечоводу, нефрокальциноз, уролітіаз, хронічний обмінний тубулоінтерстиційний нефрит, хронічний обмінний піелонефрит, артеріальна гіпертензія тощо). Деякі з них клінічно маніфестують лише на стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) [11,15].

Морфологічні зміни внаслідок сольового дисметаболізму описані на рівні різних структурних підрозділів нефрону. Насамперед страждає інтерстиціальна тканина нирок із відкладенням у ній солей і подальшим розвитком клітинних інфільтратів, фіброзу, порушенням трофіки каналців нирок, вогнищами атрофії, дилатації і регенерації у них [9,16]. Деякі автори розглядають можливість одночасного відкладення конкрементів і в клубочках, внутрішньонефронного кальцинозу, що призводить до склерозу (рис. 1). Так чи інакше в різні терміни з моменту дебюту захворювання можливе формування ХНН [10,22].

Так само сучасна концепція ХХН [20] розглядає мінеральний розлад як модифікований фактор ризику, цільовий вплив на який призводить до профілактики ускладнень

чи навіть до усунення прогресу захворювання [10,16].

З одного боку, структурні зміни метаболічного генезу в нирковій тканині розвиваються досить тривалий час, і на ранніх етапах можуть не викликати занепокоєння у людини, але саме цей момент і є підступним, бо втрачається час для ефективного менеджменту захворювання. Отже рання діагностика обмінної сольової нефропатії та її корекція є актуальним питанням вже на етапі амбулаторної практики.

З клінічних ознак первинною виділяють симптоматику, на наявність якої, незважаючи на її неспецифічність, слід звернути увагу: швидка стомлюваність, загальна слабкість, роздратованість, поганий апетит, больові відчуття в поперековій зоні, можливі епізоди больової дизурії чи гіперактивного сечового міхура. Досить часто у хворого є ознаки патології травного тракту та інших систем організму у вигляді біліарної дисфункції, дискінезії кишечника, зниженого харчового статусу, ожиріння, підвищеної алергенності, ацетонемічних станів у дітей тощо [1,2].

У більш пізні терміни сольова нефропатія нирок набуває ознак порушення видільної функції організму: розвиток видимої набряклості тканин (у дітей періорбітальна зона зранку), можливе підвищення судинного тиску, присутність сольових кристалів, еритроцитів, білкових структур, лейкоцитів у сечі, порушення питомої ваги сечі (у бік гіперстенурії >1030 — на початку захворювання, гіпостенурії <1012 — при формуванні інтерстиційного компоненту чи ХНН), УЗ-ознаки нефролітіазу чи навіть нефрокальцинозу [4,9]. Комплексний діагностичний підхід до пацієнта з обов'язковим визначенням показників транспорту солей дозволяє визначитись щодо діагнозу та вибору терапевтичних заходів ще на етапі доінструментальних ультрасонографічних знахідок [4,5,17].

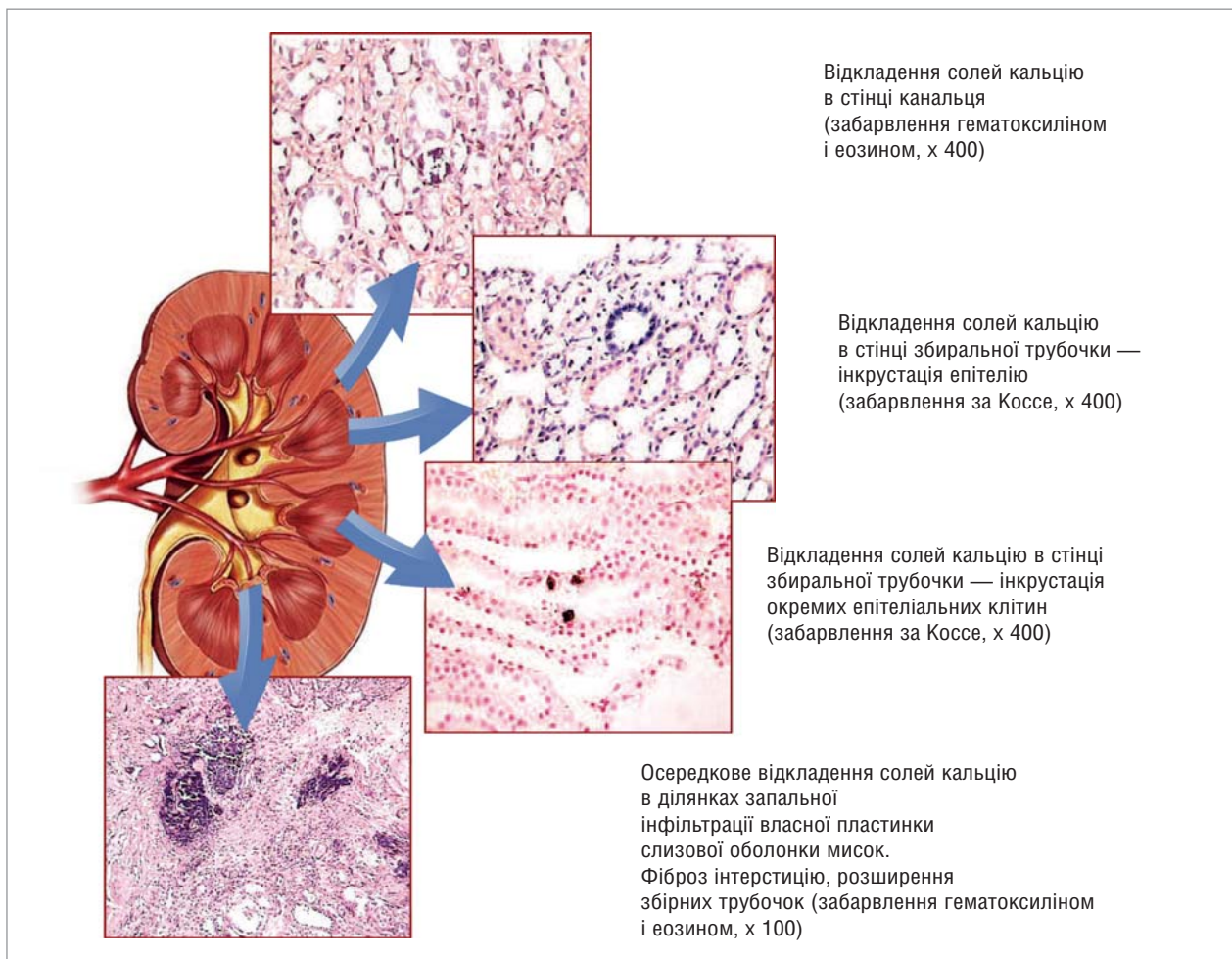


Рис. 1. Морфологічні зміни в нирках при сольовій нефропатії

Механізм утворення сечових каменів залишається остаточно не з'ясованим. Розглядаються дві основні теорії — кристалізаційна та теорія «матриці». Відповідно до першої, утворення каменя є результатом випадання кристалів тих чи інших речовин (солі, сечова кислота, цистин) з насиченого розчину, чому сприяють відповідне рН і недолік інгібіторів кристалізації. Процес кристалізації супроводжується утворенням щільних конгломератів, здатних включати в свій склад різні органічні речовини і структури. Теорія «матриці» ставить процес каменеутворення у залежність від появи центрів кристалізації, роль яких можуть грати білки (наприклад, білок Тамма—Хорсфалла, фібрин), згустки крові, клітинний детрит тощо [5,8,13]. Серед ендогенних факторів каменеутворення є декілька головних реалізуючих, але *модифікованих*, факторів ризику:

- недостатність протеолізу сечі, що призводить до виникнення органічної основи каменя;
- зміна рН сечі, коливання діурезу і співвідношення інгібіторів і промоторів, що

призводить до гіперкристалізації сечових солей та їх агрегації;

- ІСШ — важливий додатковий місцевий чинник виникнення і підтримки рецидивного перебігу сольової нефропатії та СКХ. 40% сечових каменів інфекційні (при коралоподібному уролітіазі — 88%) [2,10].

Приєднання сечової інфекції не тільки істотно ускладнює перебіг уролітіазу, але і є важливим етіологічним фактором виникнення запальної реакції, сприяє хронізації запального процесу та рецидиву каменеутворення. Причиною є несприятливий вплив на сечу продуктів життєдіяльності (уреаз) ряду мікроорганізмів (*Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, штами *Corynebacterium*, *Micrococcus* та ін.), які сприяють різкому підвищенню її лужності, утворенню струв'їтних кристалів, а за наявності ядра кристалізації — і швидкому зростанню каменя [2]. За даними деяких авторів [8], уреазопродукуючі мікроорганізми в сечових шляхах (а їх частка становить до 36,9%) є важливою

причиною каменеутворення. Лікувальні заходи при цьому повинні бути одночасно спрямовані як на ерадикацію мікроорганізмів, так і на літоліз або елімінацію конкременту.

З іншого боку, досить часто кристалурія чи СКХ стають причиною ІСШ, ускладнюють її перебіг та сприяють рекурентній інфекції [1,10,20].

Та однозначно вже встановлено, що є ряд речовин (солюбілізатори, інгібітори каменеутворення), здатних впливати на колоїдну стабільність сечі, тобто підтримувати солі в розчиненому стані, перешкоджати їх кристалізації [14]. При цьому в якості солюбілізатора виступають різні агенти (гіпурова кислота, ксантини, натрію хлорид, цитрати, магній), а також інгібітори кристалізації у сечі (неорганічний пірофосфат, іони цинку, марганцю, кобальту), концентрація яких при мінеральному дисметаболізмі знижується [18]. Отже, застосування речовин із такими властивостями стає перспективним напрямом у метафілактиці та попередженні рецидивів захворювання.

Таким прикладом є цитрат сечі. Цитрат — дисоційований аніон лимонної кислоти, енергетичний субстрат циклу трикарбонових кислот, має виразний вплив на обмін пуринів.

Цитрат чинить пряму гальмівну дію на кристалізацію та осадження солями кальцію, тобто є інгібітором каменеутворення. Крім того, цитрат пригнічує активність вироблення сечового остеопонтину — секреторного сіалопротеїну, який є матрицею для утворення каменів [19]. Будучи одним із найважливіших природних механізмів інгібіції кристалоутворення, екскреція цитрату із сечею залежить від стану кислотно-лужного гомеостазу. При метаболічному ацидозі на тлі гіпокаліємії вміст просвіту нефронів має різко кислу реакцію (тубулярний ацидоз), що веде до посилення окислення цитрату в мітохондріях епітелію каналців і зниження його цитозольної фракції. Це призводить до підвищення реабсорбції цитрату і зменшення його кількості в сечі, тобто до гіпоцитратурії, яка в поєднанні з гіперурикозурією і гіпероксалурією різко підвищує ризик утворення сечових каменів, особливо при низьких значеннях рН сечі.

Отже гіпоцитратурія — фактор високого ризику формування сечових каменів. При зниженні рівня цитрату в організмі відбувається зрушення рН сечі в кислий бік і випадання в осад солей сечової кислоти та пуринів. У нормі добова екскреція цитратів повинна

бути більше 1,9 ммоль / 1,73 м²/ добу (365 мг/ 1,73 м²/ добу) у чоловіків та більше 1,6 ммоль/ 1,73 м / добу (310 мг/ 1,73 м²/ добу) у жінок. Особливо низький рівень цитрату може спостерігатися в сечі протягом ночі і рано вранці в результаті нормальних циркадних ритмів. Це послужило приводом для рекомендації пацієнтам збільшувати питний режим у другій половині дня [8].

За літературними даними, частота гіпоцитратурії при нефролітіазі становить від 19 до 63% гіпоцитратурії [8,20], що вимагає постійного поповнення цитратів іззовні. Із 2013 року Європейською асоціацією урологів (ЄАУ) цитратні препарати введено до обов'язкового курсу лікування пацієнтів із сечокам'яною хворобою (СКХ). Згідно з рекомендаціями ЄАУ (2013), показанням до лікування цитратними препаратами є гіпоцитратурія, що розвивається на тлі первинної гіпероксалурії, кристалізація оксалату кальцію при кишковій гіпероксалурії, нирково-тубулярний ацидоз, нефрокальциноз на тлі гіпероксалурії, цистинурія [19].

Взагалі директиви ЄАУ з менеджменту СКХ ще з 2001 р. містять такі рекомендації: а) цитратні суміші слід застосовувати для профілактики розвитку каменів на стадії кристалізації (так званий сечокислий діатез) в якості патогенетичного засобу профілактики СКХ; б) при встановленні діагнозу уратного уrolітіазу можливе розчинення каменя за допомогою цитратних сумішей, не вдаючись до літотрипсії або до оперативного лікування; в) цитратні суміші є обов'язковою складовою протоколу терапії після позбавлення від каменя, що відбувалося будь-яким шляхом (навіть після самостійного відходження).

Така профілактика повторного каменеутворення називається «метафілактика», вважається ефективною й прогностично сприятливою відносно рецидивів та подальших ускладнень СКХ [9,10,22].

Ряд авторів дійшли висновку, що саме препарати з комбінацією цитрату натрію і цитрату кальцію забезпечують кристало-колоїдну стабільність сечі при різних видах уrolітіазу. Такі препарати є універсальними для лізису уратних конкрементів і метафілактики кальцієвих, оскільки знижують виведення кальцію і покращують розчинність оксалату кальцію [17], перешкоджають розвитку рецидивів і збільшенню конкрементів у розмірах [4,12].

Результати одного такого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (2005 р.)

Таблиця 1

Рекомендований метод лікування хворих на уrolітіаз залежно від клініко-лабораторного симптомокомплексу

Фактор ризику	Метод лікування	Рівень доказовості	Градації рекомендацій
Гіперкальціурія	Тіазид + цитрати	1a	A
Гіпероксалурія	Обмеження вживання оксалатів	2b	A
Гіпоцитратурія	Цитрати	1b	A
Кишкова гіпероксалурія	Цитрати	3–4	C
	Додатковий прийом кальцію	2	B
	Попередження утворення комплексів оксалату	3	B
Підвищений рівень екскреції натрію	Обмежене споживання солі	1b	A
Малий об'єм сечі	Збільшення кількості споживаної рідини	1b	A
Рівень сечовини, пов'язаний із частим споживанням білків тваринного походження	Дієта зі зниженим вмістом білків тваринного походження	1b	A
Нирково-каналцевої ацидоз	Цитрати	2b	B
Первинна гіпероксалурія	Піридоксин	3	B
Нормальний аналіз сечі	Велике споживання рідини	2b	B

показали, що в групі пацієнтів, які приймали цитратний препарат, знизилася кислотність сечі, концентрація оксалату кальцію і сечової кислоти, кристалізація оксалату кальцію. Це значно знижувало ризик утворення кальцієвих конкрементів, зокрема оксалатів [13].

У схожому дослідженні показано ефективність комбінованого введення цитрату натрію та оксиду магнію в якості інгібітора утворення конкрементів із солей кальцію. У результаті концентрація оксалатів у сечі знизилася на 66,5% [18].

Універсальна літолітична дія комбінованих цитратів забезпечується тим, що вони являють собою буферні системи, які при оптимальному рівні рН сечі 6,2–6,8 запобігають акумуляції солей, підвищують розчинність оксалатів, уратів та, навіть, цистинів [19].

Доказова база ефективності застосування цитратних засобів при різних варіантах сечового синдрому та клініко-біохімічних змін у пацієнтів із порушеним мінеральним обміном наведена у таблиці 1.

Meta дослідження: вивчити ефективність та безпеку застосування комбінованого фітоцитратного комплексу у дітей із рекурентним перебігом ІСШ на тлі сольового дисметаболізму.

Матеріал і методи дослідження

З початку 2019 року нами було проведено рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, у якому взяли участь 53 дитини віком від 6 до 18 років із рекурентним перебігом ІСШ на тлі сольового дисметаболізму. Діти були обстежені та проліковані на базі дитячого нефрологічного відділення МДКЛ №1 м. Київ. У дослідження було включено дітей із діагно-

зом «Цистит» чи «Пієлонефрит» 1–2 ступеня активності в активну стадію захворювання із попередніми епізодами ІСШ в анамнезі.

В основній групі спостереження 33 дитини (25/76% дівчаток та 8/24% хлопчиків) отримували базову стандартну терапію, підсилену комбінованим фіто-цитратним засобом (цитрат натрію + цитрат калію + фітокомпоненти). Контрольна група складалася із 20 дітей із подібними діагнозами та подібною базовою терапією (антибіотик та спазмолітик курсом 7–10 днів, далі фітоуросептик), але без застосування цитратного засобу. Пацієнти в обох групах були порівнянними за віком, статтю та тривалістю захворювання. Курс терапії комбінованим цитратним препаратом в основній групі та фітоуросептиком в контрольній тривав один місяць.

У якості цитратного засобу було використано препарат «Уриклар» (виробництва компанії «Ротафарм»), до складу якого входять комбінація цитрату натрію, цитрату калію та фітокомпоненти (подрібнені стулки квасолі звичайної (*Faseolus vulgaris*), сухі екстракти листя берези пласколистої (*Betula platyphylla*), кореня петрушки кучерявої (*Petroselinum crispum*), листя брусниці звичайної (*Vaccinium vitis-idaea*), трави ромашки лікарської (*Matricaria chamomilla*). Діти віком 6–11 років отримували препарат внутрішньо по одній капсулі двічі на день після прийому їжі, віком 12–18 років – по одній капсулі тричі на день.

Механізм дії Уриклару полягає в ефекті зсування рН сечі до значень 6,2–7,5 (найбільш оптимальний інтервал 6,2–6,8), коли концентрація бікарбонату в сироватці крові починає регуляцію секреції цитрату клітинами нирко-

вих каналців. При підвищенні внутрішньоклітинного рН в епітелії ниркових каналців виникає зниження процесів метаболізму цитратів, зниження зворотної резорбції і підвищення виведення цитрату. Цитрат у лужному середовищі утворює хімічну сполуку з кальцієм, у результаті чого істотно знижується виділення іонів кальцію із сечею.

На думку більшості вчених [2,8,11], цитратна терапія являє собою науково обґрунтований підхід до лікування уратного та оксалатного нефролітіазу, будучи «золотим стандартом» метафілактики.

Верифікація стану пацієнтів в обох групах дослідження відбувалася з використанням загальноклінічних методів діагностики: клінічна оцінка фізикального стану пацієнта з вимірюванням артеріального тиску, загальний аналіз крові та сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, проба за Зимницьким, добова протеїнурія та мікроальбумінурія, біохімічний аналіз крові, розрахунок ШКФ за рівнем креатиніну, бактеріологічний посів сечі на живильні середовища із визначенням збудника та його чутливості до антибактеріального ряду. Оцінка параметрів сольового обміну відбувалася за показниками транспорту солей (реакція сечі, сечова кислота, кальцій у крові та добовій сечі, рівень оксалатів у добовій сечі), даними ультрасонографії.

Контроль показників проводився на початку лікування, через два тижні та наприкінці четвертого тижня терапії. Критеріями оцінки ефективності терапії були клінічні симптоми, характер сечового синдрому, показники транспорту солей, бактеріологічного посіву сечі, ультрасонографічні дані. Статистична обробка даних із використанням обчислювальної програми Statistika 13 дозволила оцінити середні величини (M), середньоквадратичне відхилення середньої помилки середніх величин (m), значення вірогідності (p). Відмін-

ності вважали достовірними, якщо критерій Стьюдента t наближався до рівня $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі (53 дитини) пацієнти мали черговий епізод загострення ІСШ (причому пієлонефрит склав 14/26,4%, цистит — 39/73,6%) на тлі констатованого мінерального розладу. Салурія серед означеного контингенту була представлена оксалатурією — у 32/60%, уратурією — у 10/18,9%, поєднанням уратурії із фосфатурією або оксалатурією — у 11/21,1% пацієнтів. У 3/5,7% пацієнтів основної групи була підвищена сечова кислота крові.

Реакція сечі мала традиційні закономірності в обох групах спостереження: на початку лікування у переважній більшості пацієнтів (43/81,1%) мала місце лужна реакція, і лише у хворих зі стійкою уратурією (10/18,9%) — слабо-кисла та кисла. В той час, як з 2-го тижня терапії та до кінця 4-го тижня лікування більшість пацієнтів контрольної групи мали кислу реакцію сечі, в основній групі у більшості пацієнтів (28/85%) було зафіксовано стабільне зниження кислотності сечі до рівня 6,5–7,0.

Слабо-кисла реакція сечі є нормальною для здорової людини, сечові шляхи якої вільні від запального процесу, але не є оптимальною для збереження стану дисперсності багатої на солі сечі, як у таких пацієнтів. Безумовно, відмічений факт чіткого контролю рН сечі на рівні 6,5–7,0 в основній групі пацієнтів є важливим критерієм ефективності цитратної терапії, який забезпечує зниження ризику каменеутворення.

Динаміку клінічної симптоматики та деяких лабораторних показників показано у табл. 2–4.

Велика частка пацієнтів обох груп мали покращення самопочуття вже наприкінці 2-го тижня лікування у вигляді регресу больового синдрому, дизурії, підвищення діурезу. Але в групі спостереження, де хворі отримували цитратний засіб у комплексній терапії, пози-

Таблиця 2

Динаміка клінічної симптоматики у пацієнтів в групах порівняння на тлі лікування

Клінічний симптом	Основна група, ОГ (n=33)		Контрольна група, КГ (n=20)		ОГ (n=33)		КГ (n=20)	
	до лікування, абс./%	наприкінці 2-го тижня лікування	до лікування, абс./%	наприкінці 2-го тижня лікування	наприкінці 4-го тижня лікування	наприкінці 4-го тижня лікування	наприкінці 4-го тижня лікування	наприкінці 4-го тижня лікування
Біль у животі/ попереку	17/51,5	7/21,2	10/50	6/30	1/3	2/10		
Дизурія	25/75,8	11/33,3	14/70	12/60	4/12	3/15		
Пастозність періорбітальної ділянки зранку	15/45,5	9/27,2	10/50	8/40	3/9	4/20		
Зниження апетиту	24/72,7	10/30,3	15/75	8/40	4/12	3/15		
Осад сечі після стояння	16/51,6	27/81,8	7/21	12/70	9/27	7/35		

Таблиця 3

Динаміка лабораторно-інструментальних даних на тлі лікування у пацієнтів груп порівняння

Лабораторний показник	Основна група (n=33)		Контрольна група (n=20)	
	до лікування, абс./% (або M±m)	наприкінці 4-го тижня лікування, абс./% (або M±m)	до лікування, абс./% (або M±m)	наприкінці 4-го тижня лікування, абс./% (або M±m)
Діурез, л/добу	1,0±0,04	1,4±0,03*	1,1±0,04	1,2±0,04
pH сечі	7,28±0,06	6,52±0,04	7,02±0,05	4,58±0,06*
Лейкоцити, п/з	25,31±0,4	5,67±0,6*	24,89±0,4	16,87±0,7
Еритроцити, п/з	18,92±0,35	4,32±0,3*	16,85±0,41	5,84±0,4*
Білок, г/добу	0,12±0,06	0,034±0,04*	0,091±0,05	0,062±0,06
Кристалурія	16/51,6	9/27*	11/55	7/35
Бактерії	28/85	5/15*	14/70	5/25*
Сольові утворення за даними УЗД	19/57	4/12*	9/45	6/30

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з вихідними даними p<0,05.

тивна динаміка реєструвалася частіше із максимальною розбіжністю показників в групах порівняння наприкінці 4-го тижня терапії (табл. 2).

Посилення салурії серед пацієнтів на 2-му тижні спостереження (27/81,8% – основна група та 12/70% – контрольна) трактувалося як позитивний кристало-, літокінетичний ефект терапії. Тим більше згаданий стан, завдяки спазмолітичній та протизапальній дії препарату, не супроводжувався посиленням дизурії, наявністю болю та не призводив до обструкції сечового тракту. Наприкінці 4-го тижня терапії пацієнтів із помірною кристалурією стало значно менше (9/27% в основній групі та 7/35% у контрольній).

Показники лабораторно-інструментального контролю стану пацієнтів в обох групах спостереження також вказують на більш позитивні зміни саме в основній групі пацієнтів (табл. 3).

У 100% пацієнтів основної групи (p<0,05) відновився діурез до вікової норми на 2–4 тижні терапії, були відсутні ознаки запалення сечі та повторні епізоди інфекції протягом наступних двох місяців. В той час як у 4/20% пацієнтів контрольної групи була присутня незначна лейкоцитурія (16,87±0,7) на 4-му тижні лікування, а у 2/10% пацієнтів відбулося загострення циститу після закінчення терапії.

Еритроцитурія, кристалурія, сольові включення за даними УЗД мали максимально вірогідний регрес саме в основній групі пацієнтів, чому, ймовірно, сприяли капіляротекторна дія екстракту листя брусниці (*Vaccinium vitis-idaea*) та стулок квасолі (*Faseolus vulgaris*) у комбінації із літолітичною дією екстракту кореня петрушки (*Petroselinum crispum*) та кристало-дезінтегруючою дією калій-натрієво-цитратної складової. Цікавим фактом виявився регрес мікропротеїнурії (p<0,05) внаслідок дії фіто-цитратного засобу. Цей ефект швидше за все був забезпечений дією екстракту листя берези (*Betula platyphylla*), що здатний впливати на зменшення альбумінурії за рахунок покращення мікроциркуляції у паренхімі нирки та регуляції реабсорбції в канальцях [10].

Бактеріурія, представлена *E. coli* у титрах ≤10⁴ КУО/мл, наприкінці терапії реєструвалася у 5/15% пацієнтів основної та 5/25% пацієнтів контрольної групи. Результати бактеріологічного аналізу сечі пацієнтів у динаміці та відсутність повторної ІСШ у пацієнтів основної групи упродовж двох місяців після припинення терапії свідчили про більш ефективну протизапальну та антиадгезивну дію саме фіто-цитратного комплексу.

У 2,6 рази ефективніше виявилася терапія цитратним засобом в плані нормалізації показ-

Таблиця 4

Динаміка показників транспорту солей на тлі лікування у пацієнтів груп порівняння

Лабораторний показник	Основна група (n=33)		Контрольна група (n=20)	
	до лікування, M±m	наприкінці 4-го тижня лікування, M±m	до лікування, M±m	наприкінці 4-го тижня лікування, M±m
Сечова кислота крові, мкмоль/л	370±10,3	176±18,4*	340±9,8	295±16,7
Сечова кислота сечі, ммоль/добу	7,6±1,68	5,1±0,8*	7,7±1,6	6,5±0,7
Кальцій крові, ммоль/л	2,31±0,04	2,43±0,05	2,34±0,03	2,35±0,04
Кальцій сечі, ммоль/добу	10,5±2,1	4,8±1,8*	9,6±1,9	7,4±2,1
Оксалати сечі, мг/добу	66,2±4,8	38,4±2,6*	53,4±3,5	46,7±2,8
Показники транспорту солей за межами норми	28/85	7/21*	17/85	11/55*

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з вихідними даними p<0,05.

При гіперурикемії застосовують урикуретичні + цитратні суміші: 1 курс лікування — від 1 до 3 місяців (90% ефективність)
Критерій ефективності: зниження сироваткової концентрації сечової кислоти, підвищення рН сечі до діапазону 6,2–6,8 (залуження сечі)
При показниках рН сечі нижче 5,8, кристалурії сечової кислоти або уратів призначають цитратні суміші під контролем загального аналізу сечі: тривалість курсу (1–6 місяців) встановлюється індивідуально (ефективність 100%).
Критерій ефективності: підвищення рН сечі до 6,2–6,8 (залуження сечі)
З метою літолізу сечокопних каменів у нирках призначають цитратні суміші на 1–3–6 місяців (83–99% ефективність), або урикуретики в поєднанні з цитратними сумішами протягом 1–3 місяців (83–99% ефективність)
Критерій ефективності: частковий або повний літоліз
З метою корекції порушень обміну речовин при цистинових каменях добовий прийом рідини повинен становити не менше 3 л. Застосовують цитратні суміші, курс лікування — 1–6 місяців (ефективність — 60%)
Критерій ефективності — зменшення кристалурії цистину

Рис.2. Терапевтичні рекомендації при клініко-лабораторних варіантах сольових нефропатій

ників мінерального обміну. Як видно з табл. 4, у пацієнтів основної групи істотно знизилась середні показники вмісту оксалатів у добовій сечі, рівні сечової кислоти в крові та сечі, екскреції кальцію із сечею ($p < 0,05$), в той час як у групі контролю подібна динаміка виявилася недостовірною ($p > 0,05$). Так, у групі контролю оксалатурія та уратурія зменшились у середньому незначно (з $53,4 \pm 3,5$ до $46,7 \pm 2,8$ та з $7,7 \pm 1,6$ до $6,5 \pm 0,7$ відповідно).

Отримані результати повністю відповідають сучасним уявленням відносно доведеного ефекту олужнення цитратами, який підвищує дисоціацію солей сечової кислоти та зменшує схильність до утворення каменів; впливає на обмін пуринів в організмі — блокуючи аміногенез, викликає зменшення вмісту аміаку і похідних пуринів у плазмі крові, що й сприяє гіпоурикемії [5,13,21].

У нашому дослідженні на кінець 4-го тижня терапії в основній групі 7/21% пацієнтів не досягли нормальних значень показників транспорту солей, тоді як в контрольній таких хворих було більше — 11/55%. Це свідчило не лише про ефективність терапевтичних заходів в основній групі, але й про необхідність подовження курсу терапії під контролем показників транспорту солей.

За даними літератури, мінімальний курс цитратної терапії може проводитися протягом 1–2 міс., подовжений — не менше 6 міс., при цистинових утвореннях — навіть до 12 місяців. Не виключена можливість того, що постійний прийом цитратних сумішей необов'язковий, а після встановлення загальних тенденцій хімізму сечі (за даними рН сечі протягом 2 міс.) можна проводити 10-денні курси терапії (з подальшою 10-денною перервою) протягом необхідного терміну. Критеріями ефективності лікування і профілактики є стабільне підвищен-

ня рН до 6,2–6,8, літоліз конкрементів або нормалізація показників транспорту солей [6,7,14]. Можливі схеми терапії наведено на рис. 2.

Під час дослідження усі хворі добре перенесли призначену терапію, побічних ефектів не відмічено. Деякі пацієнти (7/21%), що отримували Уриklar, окрім описаних вище ефектів, відмічали наявність щоденних випорожнень, що не було притаманне їм раніше. Це, імовірно, пояснюється жовчогінною дією та здатністю підвищувати тонус гладкої мускулатури кишечника деяких фітокомпонентів (наприклад, екстракт кореня петрушки) і було розцінене як додатковий позитивний ефект препарату, що покращував функцію травного тракту та самопочуття пацієнта.

Висновки

1. Застосування комбінованого фіто-цитратного комплексу Уриklar у дітей 6–18 років із рекурентним перебігом інфекції сечових шляхів на тлі сольового дисметаболізму призводить до покращання показників мінерального обміну та одночасно сприяє профілактиці інфекції сечових шляхів.

2. Результати бактеріологічного аналізу сечі пацієнтів основної групи в динаміці (у 5/15% пацієнтів ідентифіковано *E. coli* у титрах $\leq 10^4$ КУО/мл) та відсутність повторної ІСШ упродовж 2-х місяців після припинення терапії свідчили про ефективну протизапальну та антиадгезивну дію фіто-цитратного комплексу.

3. Терапію фіто-цитратним засобом треба розпочинати на етапі кристалурії для попередження кристалізації уратів та оксалатів під контролем рН сечі, оптимальний діапазон коливань 6,2–6,8. У групі застосування Уриklarу необхідний рівень кислотності сечі було досягнуто вже наприкінці другого тижня й збережено до закінчення курсу терапії.

4. Критеріями ефективності цитратної терапії треба також вважати: зниження концентрації сечової кислоти у сироватці крові, рівня екскреції сечової кислоти, оксалатів, кальцію із сечею, а також літоліз конкрементів за даними УЗД.

5. Застосування Уриклару в комплексі терапії дозволило у 79% ($p < 0,05$) пацієнтів нормалізувати показники транспорту солей (сечова кислота крові та сечі, рівень екскреції окса-

латів та кальцію із сечею) вже наприкінці 4-го тижня терапії.

6. Тривалість терапії повинна визначатись індивідуально за показниками транспорту солей: від 1–2 міс. до 6 міс. і довше, за потреби. Можливе застосування тривалих переривчастих курсів шляхом чергування 10 днів терапії та 10 днів перерви.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Voschula VI. (2006). Mochekamennaya bolezni. Etiotropnoe i patogeneticheskoe lechenie, profilaktika. Minsk: VEVER: 112–118. [Вошула ВИ. (2006). Мочекаменная болезнь. Этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. Минск: ВЭВЭР: 112–118].
- Voschula VI. Lyish EYa, Stankevich SI. (2007). Infektsiya v etiopatogeneze mochekamennoy bolezni. Meditsinskie novosti.11: 113–118. [Вошула ВИ. Лыш ЕЯ, Станкевич СИ. (2007). Инфекция в этиопатогенезе мочекаменной болезни. Медицинские новости.11: 113–118].
- Harna SV, Vladymyrova IM, Burd NB ta in. (2016). Suchasna fitoterapiia: navch. posib. Kharkiv: Drukarnia Madryd: 580. [Гарна СВ, Владимірова ІМ, Бурд НБ та ін. (2016). Сучасна фітотерапія: навч. посіб. Харків: Друкарня Мадрид: 580].
- Dzeranov NK, Konstantinovich OV, Beshliev DA, Golovanov SA, Drozhzheva VV. (2001). Rol biohimicheskikh metodov v dinamicheskom nablyudenii i lechenii bolnykh MKB. Urologiya.1: 18-21. [Дзеранов НК, Константинович ОВ, Бешлиев ДА, Голованов СА, Дрожжева ВВ. (2001). Роль биохимических методов в динамическом наблюдении и лечении больных МКБ. Урология.1: 18-21].
- Dziurak VS, Krykun AS, Kohut VV, Boiko AI. (2006). Patofiziologiya tsytrativ ta yikh rol u vynyknenni kameniv u sechovykh shliakhakh. Zdorove muzhchyni.3: 98-107. [Дзюрак ВС, Крикун АС, Когут ВВ, Бойко АІ. (2006). Патологія цитратів та їх роль у виникненні каменів у сечових шляхах. Здоров'я чоловіка.3: 98–107].
- Kohut VV. (2007). Korektsiia hipotsytraturii ta hiperurykozurii v kompleksnii profilaktitsii povtornogo kamenut vorennya u khvorikh na shchavelovokislui nefrolitiaz. Dis. kand. med. nauk. Kyiv: 161. [Когут ВВ. (2007). Корекція гіпоцитратурії та гіперурикозурії в комплексній профілактиці повторного каменутворення у хворих на щавелевокислий нефролітиаз. Дис. канд. мед. наук. Київ: 161].
- Liulko OV, Stus VP, Dniprova OA. (2000). Zastosuvannia litolitychnoi terapii u likuvanni ta metafilyaktitsii sechokam'ianoi khvoroby. Urologiya.3: 76-82. [Ліулько ОВ, Стус ВП, Дніпрова ОА. (2000). Застосування літолітичної терапії у лікуванні та метафілактиці сечокам'яної хвороби. Урологія.3: 76–82].
- Peppenin VV, Spiridonenko VN, Komarevtsev OV, Belichenko SV. (2011). Rol tsytratnoy terapii pri lechenii uratnogo urolitiazu s pomoshchyu maloinvazivnykh tehnologiy. Zdorove muzhchyni.4: 140-147. [Пепенін ВВ, Спиридоненко ВН, Комаревцев ОВ, Беличенко СВ. (2011). Роль цитратної терапії при ліченні уратного уролітиазу з допомогою малоінвазивних технологій. Здоров'я чоловіка.4: 140–147].
- Profilaktika i lechenie mochekamennoy bolezni u vzroslykh. Obzor sovremennykh rekomendatsiy po vedeniyu bolnykh urolitiazom, razrabotannykh Evropeyskoy assotsiatsiyei urologov (EAU) (Niderlandyi, 2008) (2010). Meditsinskie aspekty zdorovya zhenschiny. 4/2: 15–22. [Профілактика і лічення мочекаменної болезні у взрослых. Обзор современных рекомендаций по ведению больных уролитиазом, разработанных Европейской ассоциацией урологов (EAU) (Нидерланды, 2008) (2010). Медицинские аспекты здоровья женщины. 4/2: 15–22].
- Rukovodstvo Evropeyskoy assotsiatsii urologov 2013 po urolitiazu (sokraschennoe izlozhenie) (2013). Pochki.4: 44–54. [Руководство Европейской ассоциации урологов 2013 по уролитиазу (сокращенное изложение) (2013). Почки.4: 44–54].
- Tiktinskiy OL, Aleksandrov VP. (2000). Mochekamennaya bolezni. SPb: Piter: 379. [Тиктинский ОЛ, Александров ВП. (2000). Мочекаменная болезнь. СПб: Питер: 379].
- Shpot EV, Sultanova EA. (2012). Tsitratnaya terapiya mochekamennoy bolezni. Farmateka.4: 10-13. [Шпот ЕВ, Султанова ЕА. (2012). Цитратная терапия мочекаменной болезні. Фарматека.4: 10–13].
- Allie-Hamdulay S, Rodgers AL. (2005, May). Prophylactic and therapeutic properties of a sodium citrate preparation in the management of calcium oxalate urolithiasis: randomized, placebocontrolled trial. Urol. Res. 33(2): 116–24.
- Chen YF, Hsuan SL, Jiann BP, Chou CC et al. (2013, Sep 23). Effects of sodium citrate on melamine-cyanuric acid mixture-induced urolithiasis in rats. Clin Chim Acta.424: 76–82. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.016
- Coe FL, Evan A, Worcester E. (2005, Oct). Kidney stone disease. J Clin Invest. 115(10): 2598–608.
- Early detection, diagnosis and management of kidney disease: Guidelines and recommendations (2002). Westwood: NKF: 21.
- Fink HA, Akornor JW, Garimella PS et al. (2009). Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur. Urol. 56(1): 72–80.
- Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S, Nakazono S et al. (2004, Jan). Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. Urology.63(1): 7–11.
- Lojanapiwat B, Tanthanuch M, Pripathanont C, Ratchanon S et al. (2011, Sep-Oct). Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. Int Braz J Urol.37(5): 611–6.
- Siener R, Glatz S, Nicolay C et al. (2004). The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. Obes Res.12(1): 106–113.
- Straub M, Strohmaier WL, Berg W et al. (2005). Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol.23(5): 309–323.
- Turk C (chair), Knoll T (vice-chair), Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis. (2012, August). European Urology. 62(2).
- Wagner CA, Mohebbi N. (2010, Nov-Dec). Urinary pH and stone formation. J Nephrol. 23(16): 165-9.

Відомості про авторів:

Буднік Тетяна Василівна — к. мед. н., доц. каф. нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 205-48-39. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>

Стаття надійшла до редакції 20.05.2019 р., прийнята до друку 07.10.2019 р.

УДК 616.988:616.34-002-036.11-022.7-053.3/4-085.246:579.864

М.Ю. Тесленко

Значущість пробіотиків як ад'ювантної терапії при гострих гастроентеритах у дітей віком до п'яти років

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):27-32; doi 10.15574/SP.2019.102.27

For citation: Teslenko M. (2019). The significance of probiotics as an adjuvant therapy by acute gastroenteritis in children under 5 years old. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 27-32. doi 10.15574/SP.2019.102.27

Гострий гастроентерит (ГГЕ) — одна з найпоширеніших хвороб у дітей. Більшість випадків хвороби є самолімітованими і не вимагають застосування ліків. Проте у світі існують різні рекомендації щодо застосування пробіотиків при ГГЕ у якості ад'ювантної терапії до розчинів оральної регідратації.

Мета: обґрунтувати вибір пробіотиків у якості ад'ювантної терапії ГГЕ, у тому числі ротавірусної етіології, у дітей до п'яти років шляхом порівняння значущості пробіотиків із різним рівнем доказовості.

Матеріали і методи. З 2015 по 2017 роки під спостереженням знаходилися 265 дітей віком до п'яти років, які були госпіталізовані в інфекційний стаціонар з діагнозом ГГЕ. Вибір пробіотичного препарату був випадковим і залежав від наявності того чи іншого препарату на момент госпіталізації дитини у стаціонар. Оцінювались наступні клінічні критерії: кількість епізодів рідких випорожнень на добу, тривалість госпіталізації та тривалість діарейного синдрому. Для обчислення використовувались непараметричні статистичні критерії.

Результати. Виявлена значуща різниця у частоті рідких випорожнень у дітей з ротавірусним ГГЕ. При застосуванні *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) або *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) частота випорожнень була значно нижчою, ніж при застосуванні *L. reuteri* DSM 17938 ($p < 0,05$). Аналогічний результат отриманий при порівнянні пробіотиків з помірним рівнем доказовості та сильною рекомендацією (LGG/*S. boulardii*) з пробіотиками з недостатньою доказовою базою (Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та нутріціології, 2014). Не виявлено значущої різниці між пробіотиками щодо тривалості госпіталізації та діарейного синдрому.

Висновки. Пробиотики знижують частоту випорожнень, проте не впливають на тривалість діареї та госпіталізації. Пробиотики, які мають доказову базу, показали найкращі результати при ротавірусній діарей. Серед пробіотиків, у яких немає доказової бази, найменший ефект показав мультипробіотик із наступним складом: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, гастроентерит, пробіотики, ротавірус.

The significance of probiotics as an adjuvant therapy by acute gastroenteritis in children under 5 years old

M. Teslenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Acute gastroenteritis (AGE) is one of the most common diseases worldwide. Most cases are self-limited and do not require medication. However, in the world there are various recommendations about the use of probiotics in addition to oral rehydration solutions in treatment of AGE.

Aim. To substantiate the choice of probiotics as adjuvant therapy for AGE, including rotavirus etiology, in children under 5 years by comparing the significance of probiotics with different types of evidence.

Materials and methods. 265 children under 5 who were hospitalized at infectious department with symptoms of AGE were monitored from 2015 to 2017. The choice of probiotic drug was accidental and depended on the availability of a type of probiotics at the time of hospitalization. The following clinical criteria were evaluated: number of episodes of rare faeces per day, duration of hospitalization, and duration of diarrheal syndrome. Non-parametric statistical criteria were used for the calculation.

Results. There are a significant difference in the episodes of stool per day by rotavirus AGE. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) or *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) have shown the better effect in reduction of stool frequency then *L. reuteri* DSM 17938 ($p < 0,05$). We received the same affect when compared LGG / *S. boulardii* with probiotics with insufficient evidence (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2014). There are no significant differences between the probiotics in the duration of hospitalization and the duration of diarrheal syndrome.

Conclusions. Probiotics reduce the stool frequency, but they have any effect on the duration of diarrhea syndrome and duration of hospitalization. Probiotics which have insufficient evidence have shown the best results in rotavirus AGE. Among probiotics, which lack evidence base, the least effect was a multiprobiotic with the following composition: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of an participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: children, acute gastroenteritis, probiotics, rotavirus.

Значимость пробиотиков как адьювантной терапии при острых гастроэнтеритах у детей в возрасте до пяти лет

М.Ю. Тесленко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Острый гастроэнтерит (ОГЭ) — одна из самых распространенных болезней у детей. В большинстве случаев болезнь является самолимитированной и не требует применения лекарств. Однако в мире существуют различные рекомендации относительно применения пробиотиков при ОГЭ в качестве адьювантной терапии к растворам оральной регидратации.

Цель: обосновать выбор пробиотиков в качестве адьювантной терапии ОГЭ, в том числе ротавирусной этиологии, у детей до пяти лет путем сравнения значимости пробиотиков с различным уровнем доказательности.

Материалы и методы. С 2015 по 2017 годы под наблюдением находились 265 детей в возрасте до пяти лет, которые были госпитализированы в инфекционный стационар с диагнозом ОГЭ. Выбор пробиотического препарата был случайным и зависел от наличия того или иного препарата на момент госпитализации ребенка в стационар. Оценивались следующие клинические критерии: количество эпизодов жидкого стула за сутки, продолжительность госпитализации и продолжительность диарейного синдрома. Для обработки данных использовались непараметрические статистические критерии.

Результаты. Выявлена значимая разница в кратности эпизодов диарейного стула за сутки при ротавирусном ОГЭ. На фоне применения *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) или *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) частота стула была значительно ниже, чем при *L. reuteri* DSM 17938 ($p < 0,05$). Аналогичный результат получен при сравнении пробиотиков с умеренным уровнем доказательности и сильной рекомендацией (LGG/*S. boulardii*) с пробиотиками без достаточной доказательной базы (Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии, 2014). Не выявлено значимой разницы между пробиотиками в продолжительности госпитализации и диарейного синдрома.

Выводы. Пробиотики снижают частоту стула, однако не влияют на продолжительность диареи и госпитализации. Пробиотики, которые имеют доказательную базу, показали лучшие результаты при ротавирусной диарее. Среди пробиотиков с недостаточной доказательной базой наименьший эффект показал мультипробиотик со следующим составом: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*.

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).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, острый гастроэнтерит, пробиотики, ротавирус.

Вступ

Гострий гастроентерит (ГГЕ) — надзвичайно поширена хвороба серед дітей молодшого віку. За даними Центру з контролю та профілактики захворювань США (CDC), причиною понад 1,5 млн амбулаторних візитів на рік є гостра діарея. Також вона є причиною 200 000 госпіталізацій та близько 300 смертей на рік серед дитячого населення у Сполучених Штатах Америки. У країнах, що розвиваються, діарея є ще більш поширеною причиною смертності серед дітей молодше п'яти років і призводить приблизно до 2 млн смертей щороку. Крім того, приблизно третина всіх госпіталізацій при діарей у дітей цього віку пов'язана з ротавірусом [7,12].

Ротавірус — найбільш поширена причина ГГЕ у дітей в усіх європейських країнах. Комплексний пошук літератури показав, що у Західній Європі ротавірусний гастроентерит сягає від 1,33 до 4,96 випадку на 100 людей на рік. Показники госпіталізації внаслідок ротавірусного ГГЕ варіюють від 7 до 81% у різних країнах.

В Україні, за даними спостереження за ротавірусною інфекцією з 2006 р. по 2015 р., цей збудник спричинив 50% госпіталізацій. У 2009 р. у місті Києві ротавірусна інфекція стала причиною 70% госпіталізацій з приводу ГГЕ [2,3].

Серед шести країн, які входять до глобальної мережі Всесвітньої організації охорони здоров'я з епідемічного спостереження за ротавірусною інфекцією, в Україні спостерігалася найвища кількість госпіталізованих дітей до п'яти років з даною патологією [13,21].

Більшість випадків ГГЕ у дітей є самолітованими і не вимагають застосування ліків. Початковим та найголовнішим етапом лікування ГГЕ є заміщення втрат рідини та електролітів, для чого використовуються спеціальні розчини для оральної регідратації. Одним із засобів ад'ювантної терапії є використання пробіотиків. На даний час існують неоднозначні рекомендації щодо застосування пробіотиків у лікуванні ГГЕ. Рекомендації, що засвідчують позитивний вплив

пробіотиків, дають такі організації, як Дитячий госпіталь Цинциннаті (СШН, США), Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN), Європейське товариство дитячих інфекційних захворювань (ESPID) та Нідерландське товариство лікарів загальної практики (NHG). Їхні рекомендації ґрунтуються на дослідженнях з позитивними результатами для різних видів пробіотиків. Керівництво Національного інституту з питань охорони здоров'я та догляду Сполученого Королівства (NICE) використовує систематичний огляд Allen та співавт., 2010 [5], у якому показано, що пробіотики, поряд з регідратаційною терапією, при ГГЕ є безпечними і мають значущу користь у зменшенні тривалості діарейного синдрому та частоти випорожнень на добу [11], та метааналіз Szajewska та співавт., 2007, у якому йдеться про зменшення тривалості діареї при застосуванні *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*), проте автори зазначають, що до висновку слід ставитися обережно у зв'язку з деякими методологічними недоліками [19].

Керівництво Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) рекомендує активне лікування ГГЕ пробіотиками на додатку до оральної регідратації [10]. Пробиотики є ефективними у зниженні тривалості та інтенсивності симптомів гастроентериту [10]. Дане керівництво виділяє два види пробіотичних бактерій, які мають сильну рекомендацію та помірний рівень доказовості, — *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) та *S. boulardii* [10]. *L. reuteri* DSM 17938 теж включена до рекомендацій Керівництва ESPGHAN, але має слабку рекомендацію та низький рівень доказовості [10]. Низка досліджень, проведених в усьому світі, демонструє зменшення тривалості діареї при застосуванні *L. reuteri* DSM 17938 [9,16, 17,20].

Водночас у багатьох країнах, у тому числі в Україні, в якості ад'ювантної терапії ГГЕ застосовуються різні види пробіотиків, які

в Керівництві ESPGHAN називаються пробіотиками з недостатньою доказовою базою [18].

Мета: обґрунтувати вибір пробіотиків у якості ад'ювантної терапії ГГЕ, у тому числі ротавірусної етіології, у дітей до п'яти років шляхом порівняння значущості пробіотиків із різним видом доказовості.

Матеріал і методи дослідження

З 2015 по 2017 роки під спостереженням знаходились 265 дітей віком до п'яти років, які були госпіталізовані в інфекційний стаціонар з діагнозом ГГЕ.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)

Критерії включення: діти до п'яти років із симптомами ГГЕ, що перебувають на стаціонарному лікуванні.

Критеріями виключення були: вік дитини старше п'яти років, амбулаторне звернення та відмова батьків.

У 122 дітей була підтверджена ротавірусна етіологія захворювання методом імуноферментного аналізу (ELISA).

Усім дітям призначалося лікування згідно з чинними протоколами. Крім того, діти отримували пробіотики відповідно до інструкції до препарату. Вибір пробіотичного препарату був випадковим і залежав від наявності того чи іншого препарату на момент госпіталізації дитини у стаціонар. За роки спостереження в якості ад'ювантної терапії ГГЕ застосовувалося багато пробіотичних препаратів. Серед них ті, які мають сильну рекомендацію з помірним рівнем доказовості (LGG та *S. boulardii*) та низьку рекомендацію з низьким рівнем доказовості (*L. reuteri* DSM 17938) за даними ESPGHAN [10], а також ті, які не мають достатньої доказової бази, щодо їх ефективності, проте достатньо популярні на фармацевтичному ринку України. Спектр пробіотиків та кількість дітей, які їх отримували при ГГЕ під час госпіталізації в стаціонар, наведені на рисунку.

Порівняння впливу пробіотиків на перебіг захворювання проводили за допомогою вивчення і обчислення наступних клінічних критеріїв: кількість епізодів рідких випорожнень на добу, тривалість госпіталізації у днях, загальна тривалість діарейного синдрому у днях.

Статистична обробка виконувалась за допомогою програми Statistica 10. Досліджувані

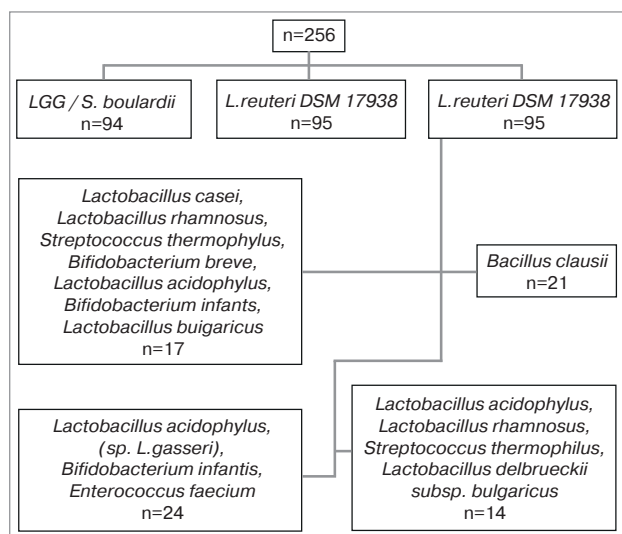
дані не відповідали нормальному розподілу, тому використовувались непараметричні критерії (медіана, міжквартильний інтервал (25;75), критерій Манна–Вітні для порівняння двох незалежних груп ($p(\text{value}) < 0,05$) та критерій Краслера–Волеца для порівняння більш ніж двох незалежних груп ($p(\text{value}) < 0,05$)).

Результати дослідження та їх обговорення

Насамперед було проведено порівняння клінічних показників у групі дітей, які отримували біопрепарати з різною доказовою базою (за даними ESPGHAN, 2014). Як видно з табл. 1, статистично значущої різниці за всіма досліджуваними критеріями при порівнянні груп LGG / *S. boulardii* та *L. reuteri* DSM 17938 не виявлено. Тобто, незважаючи на різний ступінь доказовості, за нашими даними, вказані пробіотики мають однаковий вплив на досліджувані показники (кількість епізодів діареї на добу; тривалість госпіталізації у днях; загальна тривалість діарейного синдрому у днях).

Наші дані відрізняються від тих, у яких отримано різний ефект від цих пробіотиків, можливо тому, що існує велика кількість досліджень, у яких ефект від застосування LGG, *S. boulardii* та *L. reuteri* DSM 17938 порівнюється з ефектом від застосування плацебо. Francavilla та співавт. дослідили, що *L. reuteri* порівняно з плацебо значно скорочує тривалість діареї, проте не скорочує термін перебування у стаціонарі [9].

Інші автори (Rosenfeldt та співавт.) вказують на те, що поєднане застосування LGG



Примітки: * – рекомендації ESPGHAN 2014 [18]; n – кількість дітей у групі, які отримували той чи інший пробіотик.

Рис. Розподіл груп спостереження залежно від отримуваного виду пробіотика

Таблиця 1

Порівняльна характеристика клінічних показників у дітей, які отримували біопрепарати з різною доказовою базою (за даними ESPGHAN, 2014 [18])

Вид пробіотика	Кількість епізодів рідких випорожнень на добу (Me, QI)	Тривалість госпіталізації, днів (Me, QI)	Загальна тривалість діарейного синдрому, днів (Me, QI)
LGG / <i>S. boulardii</i> (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості), n=94	5,0 (4;9)	3,0 (2;4)	7,0 (5;8)
<i>L. reuteri</i> DSM 17938 (низька рекомендація, низький рівень доказовості), n=95	6,5 (4;10)	3,0 (2;4)	6,0 (4;8)
P-value	p=0,8	p=0,8	p=0,42

Таблиця 2

Порівняльна характеристика клінічних показників ротавірусного гастроентериту у дітей, які отримували біопрепарати з різною доказовою базою (за даними ESPGHAN, 2014 [18])

Пробіотик	Кількість епізодів рідких випорожнень на добу (Me, QI)	Тривалість госпіталізації, днів (Me, QI)	Загальна тривалість діарейного синдрому, днів (Me, QI)
LGG / <i>S. boulardii</i> , n=59	5 (4;8)	3 (2;4)	7 (6;8)
<i>L. reuteri</i> DSM 17938, n=63	8 (5;12)	4 (2;4)	7 (5;10)
P-value	p=0,02	p=0,43	p=0,78

і *L. reuteri* знижує тривалість діареї, особливо при застосуванні препарату в перші 60 год. від початку симптомів [14]. Проте немає даних про порівняння вказаних пробіотиків між собою, що важливо для вибору пробіотика в лікувальній практиці.

Наступним етапом стало порівняння впливу пробіотиків LGG /*S. boulardii*, *L. reuteri* DSM 17938 на перебіг ГГЕ ротавірусної етіології. Дані табл. 2 свідчать про значущу різницю ($p < 0,05$) у кількості епізодів рідких випорожнень при ротавірусному гастроентериті. У групі дітей, які отримували пробіотики LGG/*S. boulardii*, частота випорожнень була меншою, ніж у групі дітей, які в якості ад'ювантної терапії приймали *L. reuteri* DSM 17938. Не виявлено статистично значущої різниці щодо тривалості госпіталізації та загальної тривалості діарейного синдрому у днях. Тривалість діареї, викликаної ротавірусом, не відрізнялась від вибраного пробіотика, хоча в метааналізі Elahed Ahmadi та співавт. зазначена властивість LGG зменшувати тривалість ротавірусної діареї [4].

В одному дослідженні була продемонстрована ефективність *L. reuteri* у госпіталізованих дітей з ротавірусною діареєю. Ці бактерії

скорочували тривалість діареї, але мали дозозалежний ефект [15]. Ozlem Erdogan та співавт. порівняли ефективність *S. boulardii*, *B. lactis* та плацебо при ротавірусному гастроентериті. Середня тривалість діарейного синдрому виявилась значно меншою в групі, у якій діти отримували *B. lactis*, ніж у групі плацебо та *S. boulardii* [8]. Жодна з досліджуваних нами груп не отримувала *B. lactis*, проте результати роботи Ozlem Erdogan та співавт., можливо, стануть підґрунтям для наших подальших розширених досліджень.

Окрім того, ми порівняли вплив пробіотиків із сильною рекомендацією та помірним рівнем доказовості з пробіотиками, доказова база яких недостатня. Ці пробіотики, відповідно до переліку показань в інструкції, можуть призначатись при гострих діареях або гастроентеритах [1]. Результати порівняння наведені у табл. 3. Виявлена достовірна різниця в кількості епізодів рідких випорожнень. Частота випорожнень була значущо вищою ($p < 0,05$) у групі дітей, які отримували пробіотики з недостатньою доказовою базою, ніж у групі дітей, які отримували пробіотики з помірним рівнем доказовості та сильною рекомендацією (LGG / *S. boulardii*).

Таблиця 3

Порівняння пробіотиків з доведеною ефективністю (помірний рівень доказовості, сильна рекомендація) з пробіотиками, доказова база яких недостатня (за даними ESPGHAN, 2014 [18])

Пробіотик	Кількість епізодів рідких випорожнень на добу (Me, QI)	Тривалість госпіталізації, днів (Me, QI)	Загальна тривалість діарейного синдрому, днів (Me, QI)
LGG / <i>S. boulardii</i> , n=94	5 (4;9)	3 (2;4)	7 (5;8)
Пробіотики, доказова база яких недостатня, n=76	7 (5;10)	4 (3;4)	7 (5;8,5)
P-value	p=0,04	p=0,17	p=0,62

Таблиця 4

Порівняння впливу пробіотиків з недостатньою доказовою базою (за даними ESPGHAN, 2014 [18]) на перебіг симптомів гострого гастроентериту у дітей

Пробіотик	Кількість епізодів рідких випорожнень на добу (Me, QI)	Тривалість госпіталізації, днів (Me, QI)	Загальна тривалість діарейного синдрому, днів (Me, QI)
1 група	7,0 (5;10)	3,0 (2;5)	6,0 (5;9)
2 група	8 (5;12)	3,0 (3;4)	6,0 (5;9)
3 група	10 (3;10)*	4,5 (3;6)	8 (6;11)
4 група	7 (5;8)	3 (3;4)	7 (6;8)
P-value	p=0,0038	p=0,18	p=0,35

Примітка: * різниця з 1, 2 та 4 групами.

Не виявлено значущої різниці щодо тривалості госпіталізації та загальної тривалості діарейного синдрому залежно від призначеного пробіотика.

У зв'язку з отриманими даними про значне зменшення кількості епізодів випорожнення при застосуванні пробіотиків з помірним рівнем доказовості та сильною рекомендацією доцільно було порівняти вплив різних видів пробіотиків, ефективність яких невідома.

Було досліджено 76 дітей, що отримували пробіотик з недостатньою доказовою базою за ESPGHAN, 2014 [18], яких було розподілено на чотири групи: до першої групи (n=21) віднесено пробіотик *Bacillus clausii*; до другої (n=17) — пробіотик *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*; до третьої (n=14) — *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*; до четвертої (n=24) — *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*. Як видно з табл. 4, тривалість госпіталізації та загальна тривалість діарейного синдрому суттєво не відрізнялись у групах. Найбільша частота випорожнень відмічалась у групі, де діти отримували мультипробіотик з наступним складом: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*. Відмінності щодо частоти епізодів рідких випорожнень виявились значущими (p<0,05).

За даними літератури, *Bacillus clausii* — пробіотик, який отримували діти першої групи, — не продемонстрував ефективності в плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні. Так, Санапі та співавт. вивчали ефективність *Bacillus clausii* серед дітей

з ГГЕ віком до 36 міс., які відвідували сімейного лікаря, і не виявили різниці у тривалості діареї серед дітей, які отримали ОРС та ОРС + *Bacillus clausii* [6].

Щодо ефективності інших пробіотиків, які призначалися дітям другої, третьої та четвертої груп, — *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*, — теж немає достовірних даних [18]. Окрім того, у рекомендаціях ESPGHAN 2014 року зазначено, що пробіотик *Enterococcus faecium* (SF 68 strain) має сильну негативну рекомендацію із низьким рівнем доказовості [18]. *Enterococcus faecium* входить до відомого пробіотичного препарату, але виробник в інструкції не вказує штам [18].

Висновки

1. Досліджувані пробіотики знижують частоту випорожнень, проте не впливають на тривалість діареї та госпіталізації.

2. Пробіотики з доказовою базою показали найкращі результати, особливо при ротавірусній діарейі.

3. Серед пробіотиків без відомої доказової бази найменший ефект показав мультипробіотик із наступним складом: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*.

4. Отримані дані можуть бути використані у лікарській практиці при виборі пробіотиків для лікування ГГЕ в якості ад'ювантної терапії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. State Register of Medicines of Ukraine <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=1E41166530788E39C225839B00304979> [Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=1E41166530788E39C225839B00304979>]
2. Chernyshova L, Teslenko M et al. (2016). Longitudinal surveillance of rotavirus infection in children under 5 hospitalized in two centers in Ukraine in 2006–2015. *Zdorov'ye rebenka*. 7: 117–123 [Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ та ін. (2016). Лонгітудинальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізували в два центри України в 2006–2015 роках. *Здоров'я Ребенка*. 7: 117–123].
3. Chernyshova L, Teslenko M, Radionova N, Kasyan O. (2017). Clinical course of rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years in recent times. *Sovremennaya Pediatriya*. 4(84): 96–100 [Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ, Радіонова НМ, Касьян ОІ. (2017). Перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей до п'яти років на сучасному етапі. *Современная Педиатрия*. 4: 96–100].
4. Ahmadi E, Alizadeh-Navaei R, Rezaei MS. (2015). Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Casp J Intern Med*. 6:4: 187–195.
5. Allen SJ et al. (2010). Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev*. 11: CD003048.
6. Canani RB et al. (2007). Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ*. 335;7615: 340.
7. Elliott EJ. (2007). Acute gastroenteritis in children. *BMJ*. 334;7583: 35–40.
8. Erdogan O et al. (2012). The Comparison of the Efficacy of Two Different Probiotics in Rotavirus Gastroenteritis in Children. *Journal of Tropical Medicine*. 2012, Article ID 787240. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/787240>
9. Francavilla R, Lionetti E, Castellana S, Ciruzzi F et al. (2012, Aug). Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea — a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 36(4): 363–9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x
10. Guarino A et al. (2014). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 59;1: 132–152.
11. Jose van den Berg, Marjolein Y Berger. (2011). Guidelines on acute gastroenteritis in children: a critical appraisal of their quality and applicability in primary care. *BMC Family Practice* 12, Article number: 134
12. King CK et al. (2003). Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm. Rep. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* 52;RR-16: 1–16.
13. Mirzayeva R et al. (2009). Rotavirus burden among children in the newly independent states of the former union of soviet socialist republics: literature review and first-year results from the rotavirus surveillance network. *J Infect Dis*. 200;1: S203–214.
14. Rosenfeldt V et al. (2002). Effect of probiotic Lactobacillus strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 21;5: 417.
15. Rosenfeldt V et al. (2003). Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 111;2: 389–395.
16. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkanen H, Vesikari T. (1997, Apr). Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 24(4): 399–404.
17. Shornikova AV, Casas IA, Mykkanen H, Salo E, Vesikari T. (1997, Dec). Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 16(12): 1103–7.
18. Szajewska H et al. (2014). Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 58;4: 531
19. Szajewska H, Skorka A, Dylag M. (2007). Meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 25;3: 257–264.
20. Szajewska H, Urbanska M, Chmielewska A, Weizman Z, Shamir R. (2014, Sep). Meta-analysis: Lactobacillus reuteri strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes*. 5(3): 285–93. doi: 10.3920/BM2013.0056.
21. WHO. Global Rotavirus Information and Surveillance Bulletin. https://www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/rota_info_surv_bulletin/en/

Відомості про авторів:

Тесленко Марія Юрїїна — лікар-педіатр, лікар-інфекціоніст дитячий, аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. сім'ї Іздіковських 3, ТОВ «Добробут-поліклініка».

Стаття надійшла до редакції 07.05.2019 р., прийнята до друку 17.10.2019 р.

УДК 616.61/.62-036.65-053.2-08

*Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко,
И.В. Самохин, А.В. Кряжев, Д.Н. Шелудько*

Иммунотропная активность препарата «Фурамаг» в процессе терапии повторных эпизодов инфекции уrogenитального тракта у детей

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):33-40; doi 10.15574/SP.2019.102.33

For citation: Ovcharenko LS, Verthehel AA, Andrienko TG, Samokhin IV et al. (2019). Immunotropic activity of Furamag in the treatment of recurrent urogenital tract infection in children. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 33-40. doi 10.15574/SP.2019.102.33

Цель: повышение эффективности терапии повторных эпизодов инфекции уrogenитального тракта у детей за счет использования иммунотропных свойств препарата «Фурамаг».

Материалы и методы. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет в периоде обострения рекуррентных инфекций уrogenитального тракта. Сформированы две группы наблюдения по 30 детей в каждой. Дети первой группы получали Фурамаг на протяжении 7 дней; дети 2-й группы получали цефиксим на протяжении 7 дней.

Результаты. Иммунотропная активность Фурамага проявилась уменьшением количества детей с низкими показателями: фагоцитарного индекса и числа, индекса завершенности фагоцитоза, индекса спонтанного НСТ-теста, стимулированного стафилококком НСТ-теста и его индекса, натуральных киллеров CD3-CD16+CD56+, низкой активностью миелопероксидазы нейтрофилов, пониженным сывороточным содержанием IgG и IgA, секреторного sIgA в моче.

Выводы. Динамика показателей врожденного и приобретенного иммунитета показала иммунотропную активность 7-дневного применения Фурамага, что улучшает эффективность терапии повторных эпизодов инфекции уrogenитального тракта у детей.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, мочевыделительная система, иммунитет, фурагин растворимый.

Immunotropic activity of Furamag in the treatment of recurrent urogenital tract infection in children

L.S. Ovcharenko, A.A. Verthehel, T.G. Andrienko, I.V. Samokhin, A.V. Kryazhev, D.N. Sheludko

SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhzhya, Ukraine

The aim: to increase the therapy effectiveness for recurrent urogenital tract infection in children through the use of the Furamag immunotropic properties.

Materials and methods. Under observation were 60 children aged 2 to 6 years in the period of exacerbation of recurrent urogenital tract infections. Two observation groups of 30 children each were formed. Children of the 1st group received Furamag for 7 days; group 2 children received cefixime also for 7 days.

Results. The immunotropic activity of Furamag was manifested by a decrease in the number of children with low indicators: phagocytic index and number, phagocytosis completion index, spontaneous NST-test index, stimulated with staphylococcus NST-test and its index, natural killer CD3-CD16+CD56+, low neutrophil myeloperoxidase activity, decreased serum IgG and IgA, urine secretory sIgA.

Conclusion. The dynamics of the innate and acquired immunity indicators showed the immunotropic activity of the 7-day of Furamag use, which improves the effectiveness of the treatment of recurrent urogenital tract infection in children.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of a participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, urinary system, immunity, soluble furagin.

Иммунотропная активность препарата «Фурамаг» у процесі терапії повторних епізодів інфекції уrogenитального тракту у дітей

Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко, И.В. Самохин, А.В. Кряжев, Д.Н. Шелудько

ГЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

Мета: підвищення ефективності терапії повторних епізодів інфекції уrogenитального тракту у дітей за рахунок використання імунотропних властивостей препарату «Фурамаг».

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилися 60 дітей віком від 2 до 6 років у періоді загострення рекуррентних інфекцій уrogenитального тракту. Сформовано дві групи спостереження по 30 дітей у кожній. Діти першої групи отримували Фурамаг протягом 7 днів; діти другої групи отримували цефіксим протягом 7 днів.

Результати. Імунотропна активність Фурамагу проявилася зменшенням кількості дітей з низькими показниками: фагоцитарного індексу і числа, індексу завершеності фагоцитозу, індексу спонтанного НСТ-тесту, стимульованого стафілококом НСТ-тесту і його індексу, натуральних кілерів CD3-CD16+CD56+, низькою активністю мієлопероксидази нейтрофілів, зниженням сироватковим вмістом IgG і IgA, секреторного sIgA у сечі.

Висновки. Динаміка показників вродженого і набутого імунітету показала імунотропну активність 7-денного застосування Фурамагу, що покращує ефективність терапії повторних епізодів інфекції уrogenитального тракту у дітей.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, сечовидільна система, імунітет, фурагін розчинний.

Введение

Заболевания органов мочевыделительной системы (МВС) являются распространенными патологическими состояниями детского возраста и составляют около 18 случаев на 1000 детского населения [2]. К экзо- и эндогенным условиям, способствующим данной статистике, относятся: факторы, ослабляющие иммунобиологические барьеры и приводящие к инфицированию органов урогенитального тракта; факторы, способствующие фиксации патогенов в инфицированных органах и тканях и облегчающие их колонизацию; факторы, благоприятствующие возникновению в органах и тканях инфекционно-воспалительного процесса; факторы, обуславливающие снижение эффективности механизмов санации органов и создающие условия для персистенции в них патогенов.

Важное значение для развития эндогенных инфекций МВС (ИМВС) у детей имеют инициирующие факторы: аномалии развития органов мочевой системы (особенно с нарушением уродинамики), пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уrolитиаз, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; местные и общие иммунодефицитные состояния; нарушения лимфо- и гемодинамики почек и органов малого таза, а также моторики органов желудочно-кишечного тракта; дисбиоз кишечника; стрессовые воздействия. При этом вероятность развития эндогенных инфекций у детей возрастает, если у ребенка присутствует одновременное сочетание нескольких факторов риска [1].

Ключевыми элементами в приведенной многофакторной структуре формирования ИМВС являются те, которые объединяют этиологический фактор болезни и ее патогенетические механизмы, то есть система иммунологического контроля по предупреждению патологической микробной колонизации, адекватностью воспалительного ответа и своевременного иммунного очищения мукозальных поверхностей урогенитального тракта. Следовательно, для успешной терапии ИМВС у детей важно использование таких медикаментозных средств, которые одновременно с эффективным противомикробным действием обладали бы способностью модулировать реакции врожденного и адаптивного иммунитета для быстрой локализации и выведения патогенов.

Противомикробными средствами, имеющими высокую активность в отношении уропатогенов при повторных ИМВС у детей, являются

нитрофураны. Инновационным высокоэффективным представителем данной группы является комплексное соединение фурагина растворимого и магния гидроксикарбоната в соотношении 1:1 (препарат «Фурамаг» производства «Олайнфарм») [5], которое имеет принципиально другие фармакологические свойства, чем простой фурагин. После приема препарата в кислой среде желудка не происходит превращение фурагина растворимого в плохо растворимый фурагин, поэтому биологическая доступность Фурамага в три раза выше, чем у обычного фурагина [16].

Фурамаг эффективен в отношении грамположительных кокков (стрепто- и стафилококков), грамотрицательных палочек (эшерихий коли, сальмонелл, шигелл, протей, клебсиелл, энтеробактерий), простейших (лямблий), по сравнению с другими нитрофуранами, проявляет более высокую активность к *Aerobacter aerogenes*, *Bact. citrovorum*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*. Также Фурамаг более эффективен по отношению к *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.* по сравнению с другими группами антимикробных препаратов [12]. По отношению к большей части микроорганизмов бактериостатическая концентрация фурагина составляет от 1:100 000 до 1:200 000. В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния больного возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. Бактерицидная концентрация примерно в два раза выше. Под влиянием нитрофуранов в микроорганизмах происходит подавление клеточного дыхания и цикла Кребса, а также угнетение других биохимических процессов микроорганизмов, что приводит к разрушению их оболочки или цитоплазматической мембраны. Резистентность микроорганизмов к фурагину растворимому развивается медленно и не достигает клинически значимых показателей. Фурамаг не изменяет рН мочи и в высоких концентрациях циркулирует в почках [16].

Существенным дополнением к противомикробным эффектам нитрофуранов является их влияние на некоторые показатели иммунной системы, что, вероятно, усиливает их антиинфекционный потенциал. Так, известно, что нитрофураны повышают титр комплемента и способность лейкоцитов к фагоцитозу микроорганизмов, а непосредственно Фурамаг в терапевтических дозах стимулирует лейкопоэз

[14,16], что важно при использовании у детей с частыми повторными ИМВС.

У детей с пневмонией и пиелонефритом, получавших Фурамаг, в периоде выздоровления наблюдалась нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета, что подтвердило высокую эффективность данного противомикробного средства, которая проявлялась значительным сокращением сроков нормализации клинических показателей крови и мочи, положительными сдвигами кислотнощелочного баланса, иммунологических показателей и стабилизации показателей почечной гемодинамики со значительным сокращением сроков лечения [10].

При сравнении иммунотропных эффектов фурагина и ципрофлоксацина было установлено, что фурагин (в отличие от ципрофлоксацина) не подавляет гуморальное звено приобретенного иммунного ответа в виде синтеза IgA, IgM, IgG и IL-8 [13].

Таким образом, по данным проведенных исследований, Фурамаг действует бактерицидно, обладает антиоксидантическим эффектом, стимулирует иммунитет, активируя систему комплемента и фагоцитарную активность лейкоцитов [6].

В то же время данных о клиническом значении иммунотропной активности Фурамага на эффективность терапии повторных эпизодов ИМВС у детей недостаточно. Поэтому исследование влияния препарата «Фурамаг», применяемого для терапии повторных эпизодов ИМВС у детей, на показатели врожденного и приобретенного иммунитета и их воздействия на симптоматику заболевания является актуальной задачей для усовершенствования оказания помощи пациентам с рекуррентной урологической патологией.

Цель исследования: повышение эффективности терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей за счет использования иммунотропных свойств препарата «Фурамаг».

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 6 до 16 лет. Случайным образом были сформированы две группы наблюдения (по 30 детей в каждой группе): 1) дети в возрасте 6–16 лет с рекуррентными ИМВС, получающие Фурамаг для терапии острого периода заболевания на протяжении 7 дней; 2) дети в возрасте 6–16 лет с рекуррентными ИМВС, получающие пероральные цефалоспорины

3-го поколения для терапии острого периода заболевания. Перед началом исследования у всех детей обеих групп наблюдения путем проведения УЗИ были исключены аномалии развития почек и мочевыводящей системы.

Препарат «Фурамаг» использовался в форме твердых желатиновых капсул (в одной капсуле: фурагин растворимый — 50 мг) в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки перорально по 1 капсуле 3 раза в день после приема пищи, запивая большим количеством воды.

Дети в группах наблюдения были сопоставлены по возрасту, полу, длительности и тяжести болезни, сопутствующей патологии. Клинический метод состоял из оценки анамнеза, фенотипической характеристики ребенка, общеклинических методов обследования. Критерии лейкоцитурии определялись по В. Utsch и G. Klaus (2014) [17]: количество лейкоцитов в мочевом осадке при микроскопии — у мальчиков в возрасте старше 3 лет — более 5 клеток в 1 мкл; у девочек в возрасте старше 3 лет — более 10 клеток в 1 мкл, диапазон 20–50 клеток в 1 мкл — подозрение на ИМВС; количество более 50 клеток в 1 мкл — наличие патологии почек и мочевыводящей системы. Чувствительность выделенных из мочи детей клинических штаммов к антибиотикам изучали диско-диффузионным методом в соответствии с приказом МЗ Украины №167 от 5 апреля 2007 года [9].

Клинические образцы для микробиологического исследования мочи доставляли в лабораторию в течение часа после забора материала и засеивали на готовые питательные среды, изготовленные в заводских условиях (BioMerieux, Франция). В пользу этиологической значимости выделенного микроорганизма свидетельствовало наличие III степени (более 10^4 КОЕ/мл) или IV степени роста (10^5 КОЕ/мл). Определение видов грамположительных и грамотрицательных бактерий (стрептококки, стафилококки, энтеробактерии и др.) проводилось на бактериологическом анализаторе VITEK 2 COMPACT (BioMerieux, Франция) с использованием программного обеспечения AES: Global CLSI-based + Phenotypic.

Кровь для исследования показателей иммунитета брали из кубитальной вены утром натощак. Обследование проводилось в городской лаборатории клинической иммунологии КНП «Міська дитяча лікарня №1» ЗГС (свидетельство об аккредитации №004313 от 21.08.2015 г.) в динамике: до и после лечения. Определение

поглощительной и метаболической функции фагоцитоза производилось тестом спонтанного и стимулированного (антигеном *Staphylococcus*) восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), определения индекса завершено сти фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, индекса НСТ-теста (спонтанного и стимулированного антигеном *Staphylococcus*), количества натуральных киллеров CD3-CD16+CD56+. Активность миелопероксидазы в лизате нейтрофилов оценивали по окислению о-дианизидина при добавлении H₂O₂. Нейтрофилы лизировали с помощью 0,1% тритона X-100; концентрацию белка в лизате определяли по методу Лоури. Результаты выражали в единицах (Ед): 1 Ед = 1 мкмоль/5 мин. Удельную активность миелопероксидазы пересчитывали на 1 г белка клеточного лизата (Ед/г). Изучение показателей адаптивного иммунитета осуществлялось методом иммунофенотипирования на цитофлуориметре BD FACSCalibur (США) и методом прямого розеткообразования с эритроцитами, покрытыми моноклональными антителами к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺. Количественное определение уровня IgA, IgG, IgM в плазме крови, секреторного IgA в моче проводилось методом ИФА на фотометре-анализаторе Humareader SINGLE (Германия) с использованием ИФА тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Референтные показатели врожденного и адаптивного иммунитета определялись по сертифицированным нормативам лаборатории, в которой проводились исследования, и изложены в локальных протоколах по иммунодиагностике у детей КНП «Міська дитяча лікарня №1» ЗГС.

Целевыми точками исследования было достижение пациентами референтных показателей врожденного и адаптивного иммунитета после проведенной противомикробной терапии. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи углового критерия Фишера ϕ для сопоставления двух выборок (группы 1 и 2 до и после терапии) по частоте встречаемости эффекта (количество детей с нормальными показателями или отклонениями от них).

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинкской Декларацией, и Качественной Клинической Практикой (GCP). Протокол исследования был одобрен

Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов)

Результаты исследования

Опыт применения препарата «Фурамаг» в терапии повторных эпизодов ИМВС у детей с оценкой профиля чувствительности уропатогенов показал, что на пятые сутки применения Фурамага имел место статистически значимый терапевтический эффект в отношении развития дизурической симптоматики в виде ее полного купирования, существенно снижая относительный риск, по сравнению с пациентами, получавшими цефиксим. При этом использование Фурамага полностью купировало лейкоцитурию у детей на протяжении пяти дней приема препарата, уменьшало количество детей с количеством плоских эпителиоцитов в моче более 20 в поле зрения. Полученные результаты демонстрируют статистически значимую разницу в количестве эпизодов лейкоцитурии на 5 и 7 день наблюдения, что требовало у двоих пациентов пролонгации применения цефиксима до 10 суток [7]. Данные, полученные в результате микробиологического мониторинга мочи, продемонстрировали, что применение Фурамага приводило к статистически значимому уменьшению выделения колоний грамположительной и грамотрицательной уропатогенной микрофлоры у детей и снижению риска бактериурии по сравнению с цефиксимом [7].

Полученные результаты свидетельствовали о том, что препарат «Фурамаг» является эффективным средством терапии острых и рекуррентных ИМВС у детей в возрасте 6–16 лет. Однако, учитывая тот факт, что в процессе формирования повторных эпизодов ИМВС непосредственное участие принимает дисфункция врожденных и/или приобретенных механизмов иммунной системы слизистых оболочек, то исследование иммуотропной активности противомикробной терапии у детей с данной патологией приобретает решающее значение. В связи с этим нами было проведено сравнительное исследование параметров функционирования иммунной системы у детей с рекуррентными ИМВС.

Результаты исследования врожденного иммунитета у детей групп наблюдения на 1-е и 7-е сутки применения Фурамага или цефиксима представлены в таблице 1.

Динамика показателей врожденного имму-

Таблиця 1

Показатели врожденного иммунитета у детей групп наблюдения на 1-е и 7-е сутки применения Фурамага или цефиксима

Диапазон величины показателя	Количество детей			
	1-е сутки		7-е сутки	
	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
Фагоцитарный индекс				
Выше нормы ($\geq 81\%$)	0	0	0	0
Норма (60–80%)	20 (66,7%)	21 (70,0%)	28 (93,3%)	22 (73,3%)
Ниже нормы ($\leq 59\%$)	10 (33,3%)	9 (30,0%)	2 ^{*а} (6,7%)	8 (26,7%)
Фагоцитарное число				
Выше нормы ($\geq 11\%$)	0	0	0	0
Норма (5–10%)	20 (66,7%)	21 (70,0%)	29 (96,7%)	23 (76,7%)
Ниже нормы ($\leq 4\%$)	10 (33,3%)	9 (30,0%)	1 ^{*а} (3,3%)	7 (23,3%)
Индекс завершенности фагоцитоза				
Норма (> 1)	19 (63,3%)	20 (66,7%)	29 (96,7%)	22 (73,3%)
Ниже нормы (< 1)	11 (36,7%)	10 (33,3%)	1 ^{*а} (3,3%)	8 (26,7%)
НСТ-тест (спонтанный)				
Выше нормы ($\geq 27\%$)	20 (66,7%)	21 (70,0%)	10 ^{*а} (33,3%)	27 (90,0%)
Норма (12–26%)	9 (53,4%)	9 (53,4%)	20 (66,7%)	3 (10,0%)
Ниже нормы ($\leq 11\%$)	1 (3,3%)	0	0	0
НСТ-тест (стимулированный стафилококком)				
Выше нормы ($\geq 51\%$)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	6 (20,0%)	10? (33,3%)
Норма (40–50%)	18 (60,0%)	20 (66,7%)	21 (70,0%)	12 (40,0%)
Ниже нормы ($\leq 39\%$)	10 (33,3%)	9 (30,0%)	3 ^{*а} (10,0%)	8 (26,7%)
Активность миелопероксидазы нейтрофилов				
Выше нормы ($\geq 150,0$ Ед/г)	12 (40,0%)	13 (43,3%)	13 (43,3%)	15 (50,0%)
Норма (49,0–149,0 Ед/г)	8 (26,7%)	9 (30,0%)	17 (56,7%)	7 (23,3%)
Ниже нормы ($\leq 50,0$ Ед/г)	10 (33,3%)	8 (26,7%)	0 ^{*а}	8 (26,7%)
CD3-CD16+CD56+				
Выше нормы ($\geq 0,45 \times 10^9/\text{л}$)	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)	0
Норма (0,14–0,44 $\times 10^9/\text{л}$)	25 (83,4%)	27 (90,0%)	23 (76,7%)	26 (86,7%)
Ниже нормы ($\leq 0,13 \times 10^9/\text{л}$)	4 (13,3%)	3 (10,0%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с показателями 2-й группы ($p < 0,05$); ^а – достоверность различий по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

нитета показала, что на седьмые сутки использования Фурамага, по сравнению с исходными данными, уменьшается количество детей с низкими показателями фагоцитарного индекса (на 26,6%, $p < 0,05$), фагоцитарного числа (на 30,0%, $p < 0,05$), индекса завершенности фагоцитоза (на 33,4%, $p < 0,05$), стимулированного стафилококком НСТ-теста (на 16,7%, $p < 0,05$), активности миелопероксидазы нейтрофилов (на 33,3%, $p < 0,05$). Также установлено уменьшение количества детей с высокими показателями спонтанного НСТ-теста (на 33,4%, $p < 0,05$).

Сравнение показателей врожденного иммунитета на седьмые сутки использования Фурамага с данными детей 2-й группы, получавшими цефиксим, продемонстрировало, что в 1-й группе регистрировалось уменьшение количества детей с низкими показателями фагоцитарного индекса (на 20,0%, $p < 0,05$), фагоцитарного числа (на 20,0%, $p < 0,05$), индекса завершенности фагоцитоза (на 23,3%, $p < 0,05$), стимулированного стафилококком

НСТ-теста (на 23,3%, $p < 0,05$), активности миелопероксидазы нейтрофилов (на 26,7%, $p < 0,05$). Также установлено уменьшение количества детей 1-й группы по сравнению со 2-й с высокими показателями спонтанного НСТ-теста (на 56,7%, $p < 0,05$).

Количество детей групп наблюдения с отклонениями показателей клеточного звена адаптивного иммунитета на 1-е и 14-е сутки применения Фурамага или цефиксима представлено в таблице 2.

Данные исследования продемонстрировали, что количество детей групп наблюдения с отклонениями показателей клеточного звена адаптивного иммунитета статистически значимо не изменялось на 1-е и 14-е сутки применения Фурамага или цефиксима.

Количество детей групп наблюдения с отклонениями показателей гуморального звена адаптивного иммунитета на 1-е и 14-е сутки применения Фурамага или цефиксима представлено в таблице 3.

Таблиця 2

Количество детей групп наблюдения с отклонениями показателей клеточного звена адаптивного иммунитета на 1-е и 14-е сутки применения Фурамага или цефиксима

Диапазон величин показателя	Количество детей			
	1-е сутки		14-е сутки	
	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
CD3				
Выше нормы ($\geq 2,14 \times 10^9/\text{л}$)	13 (43,3%)	13 (43,3%)	12 (40,0%)	10 (33,3%)
Норма ($1,05-2,13 \times 10^9/\text{л}$)	16 (53,4%)	17 (56,7%)	17 (56,7%)	18 (60,0%)
Ниже нормы ($\leq 1,04 \times 10^9/\text{л}$)	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)	2 (6,7%)
CD4				
Выше нормы ($\geq 1,16 \times 10^9/\text{л}$)	15 (50,0%)	16 (53,4%)	17 (56,7%)	18 (60,0%)
Норма ($0,52-1,15 \times 10^9/\text{л}$)	15 (50,0%)	14 (46,4%)	13 (43,3%)	12 (40,0%)
Ниже нормы ($\leq 0,51 \times 10^9/\text{л}$)	0	0	0	0
CD8				
Выше нормы ($\geq 0,99 \times 10^9/\text{л}$)	20 (66,4%)	21 (70,0%)	22 (73,3%)	22 (73,3%)
Норма ($0,43-0,98 \times 10^9/\text{л}$)	10 (33,3%)	9 (30,0%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)
Ниже нормы ($\leq 0,42 \times 10^9/\text{л}$)	0	0	0	0
CD19				
Выше нормы ($\geq 0,62 \times 10^9/\text{л}$)	22 (73,3%)	24 (80,0%)	25 (83,3%)	23 (76,6%)
Норма ($0,19-0,61 \times 10^9/\text{л}$)	8 (26,7%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)	7 (23,4%)
Ниже нормы ($\leq 0,18 \times 10^9/\text{л}$)	0	0	0	0
CD25				
Выше нормы ($\geq 0,45 \times 10^9/\text{л}$)	25 (83,3%)	24 (80,0%)	27 (90,0%)	26 (86,6%)
Норма ($0,16-0,44 \times 10^9/\text{л}$)	5 (16,7%)	6 (20,0%)	3 (10,0%)	4 (13,4%)
Ниже нормы ($\leq 0,15 \times 10^9/\text{л}$)	0	0	0	0

Результаты исследования показателей гуморального звена адаптивного иммунитета показали, что в 1-й группе через семь дней после окончания терапии Фурамагом (14 дней от начала наблюдения) по сравнению с исходными данными статистически значимо уменьшается количество пациентов со снижением сывороточного содержания IgG (на 23,3%, $p < 0,05$), увеличением IgM (на 23,3%, $p < 0,05$) и увеличивается — с высоким содержанием сывороточного IgA (на 30,0%, $p < 0,05$).

Обсуждение

Залогом успеха лечения рекуррентных бактериальных поражений урогенитального тракта у детей является рациональная антимикробная терапия [4]. Однако даже в этом случае эффект будет во многом зависеть от состояния механизмов иммунного очищения и исключения слизистых оболочек мочевых путей, которые создают оптимальные условия для функционирования всех элементов мукозальной колонизационной резистентности [8]. Без учета этих переменных воспалительный процесс в мочевыделительной системе приобретает стойкий характер, требующий частого использования антибактериальных препаратов с риском формирования хронической патологии [3]. В данном случае будет требоваться не только усиление защитных характеристик

иммунного ответа, но и сдерживание его излишней активности для предотвращения возможной альтерации тканей шокового органа.

В подобных ситуациях следует учитывать, что сами по себе противомикробные препараты прямо или косвенно могут быть иммуноактивными, влияя на про- или противовоспалительный потенциал протекающих в очаге иммунных реакций [18]. Следовательно, знание этих особенностей антибиотиков позволяет не только выбирать наиболее предпочтительные в каждом конкретном случае, но и управлять патологическим воспалительным процессом по мере необходимости.

Учитывая высокую эффективность и широкое использование препарата «Фурамаг» для терапии бактериальных заболеваний урогенитального тракта, в том числе рекуррентных, было изучено его системное действие на компоненты врожденной и адаптивной защиты.

В процессе применения «Фурамага» у пациентов 1-й группы было установлено уменьшение количества детей с низкими показателями функционирования компонентов врожденного иммунитета — поглотительной и метаболической активности фагоцитоза, неспецифической антителонезависимой киллерной способности, активности миелопероксидазы. Это позволяло ускорить процесс выздоровления на фоне проводимого лечения, в том числе за счет дополни-

Таблиця 3

Количество детей групп наблюдения с отклонениями показателей гуморального звена адаптивного иммунитета на 1-е и 14-е сутки применения Фурамага или цефиксима

Диапазон величины показателя	Количество детей			
	1-е сутки		14-е сутки	
	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
	IgG			
Выше нормы ($\geq 9,51$ г/л)	3 (10,0%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	10 (33,3%)
Норма (7,50–9,50 г/л)	17 (56,7%)	16 (53,3%)	22 (73,3%)	10 (33,3%)
Ниже нормы ($\leq 7,49$ г/л)	10 (33,3%)	9 (30,0%)	3* ^Δ (10,0%)	10 (33,3%)
	IgA			
Выше нормы ($\geq 0,45$ г/л)	6 (20,0%)	5 (16,7%)	15* ^Δ (50,0%)	4 (13,3%)
Норма (0,85–1,45 г/л)	18 (60,0%)	19 (63,3%)	15 (50,0%)	17 (56,7%)
Ниже нормы ($\leq 0,15$ г/л)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	0* ^Δ	9 (30,0%)
	sIgA			
Выше нормы ($\geq 2,01$ г/л)	0	0	0	0
Норма (1,00–2,00 г/л)	5 (16,7%)	4 (13,3%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)
Ниже нормы ($\leq 0,99$ г/л)	25 (83,3%)	26 (86,7%)	20* ^Δ (66,7%)	26 (86,7%)
	IgM			
Выше нормы ($\geq 1,71$ г/л)	9 (30,0%)	7 (23,3%)	8* (26,7%)	15? (50,0%)
Норма (0,73–1,70 г/л)	21 (70,0%)	23 (76,7%)	22 (73,3%)	15 (50,0%)
Ниже нормы ($\leq 0,72$ г/л)	0	0	0	0

Примечания: * – достоверность различий по сравнению с показателями 2-й группы ($p < 0,05$); ^Δ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

тельного действия биохимического элемента иммунного исключения — бактерицидного фермента нейтрофильных гранулоцитов миелопероксидазы [15] с эффектом подавления микробного роста [11], что является принципиально важным при рекуррентном характере бактериального воспалительного процесса.

В отношении динамики показателей приобретенного иммунитета у пациентов, получавших «Фурамаг», следует отметить уменьшение числа детей с низким содержанием в плазме крови IgG и IgA, секреторного sIgA в моче. Учитывая 7-дневные сроки применения Фурамага, данный результат связан не с влиянием на синтез данных иммунных белков, а с их уменьшенным расходом в инфекционном процессе за счет двойной эффективности (противомикробной и неспецифической иммунотропной) препарата, чего не наблюдалось у детей 2-й группы.

Таким образом, резюмируя результаты проведенного исследования, можно отметить, что динамика показателей врожденного и приобретенного иммунитета показала иммунотропную эффективность 7-дневного применения Фурамага для терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей, что проявилось уменьшением количества детей с низкими показателями: фагоцитарного индекса,

фагоцитарного числа, индекса завершенности фагоцитоза, индекса спонтанного НСТ-теста, стимулированного стафилококком НСТ-теста и его индекса, натуральных киллеров CD3-CD16+CD56+, низкой активности миелопероксидазы нейтрофилов, пониженным сыровоточным содержанием IgG и IgA, секреторного sIgA в моче, что приводило к повышению эффективности противомикробного эффекта препарата.

Выводы

Данные сравнительного иммунологического исследования применения препарата «Фурамаг» для терапии инфекций урогенитального тракта у детей продемонстрировало его высокую эффективность, основанную на комплексном механизме действия — противомикробном и модулирующем реакции врожденного и адаптивного иммунитета, что способствует быстрой локализации и выведению патогенов и обосновывает применения Фурамага как препарата выбора при терапии повторных (рекуррентных) эпизодов урогенитальной инфекционной патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал подготовлен при содействии компании АО «Олайнфарм» (Латвия).

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

- Vyalkova AA, Gritsenko VA. (2017). Urinary tract infection in children: Current aspects of etiological diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 62;1: 99–108 [Вялкова АА, Гриценко ВА. (2017). Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 62;1: 99–108].
- Elkina TN, Likhonova MG, Voropay LA, Loginova SA (2018). «Furamag» in the treatment of obstructive chronic pyelonephritis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 63;4: 217 [Елкина ТН, Лиханова МГ, Воропай ЛА, Логинова СА. (2018). «Фурамаг» в комплексной терапии обструктивного хронического пиелонефрита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 63(4): 217].
- Zaytseva OV. (2015). Infection and immunity: current issues in pediatric practice. *Children infections*. 14;1: 36–43 [Зайцева ОВ. (2015). Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра. *Детские инфекции*. 1: 36–43].
- Kirillov VI, Bogdanova NA. (2016). Problematic issues of causal treatment for urinary tract infections in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 61;6: 32–37 [Кириллов ВИ, Богданова НА. (2016). Проблемные вопросы этиотропной терапии инфекций мочевыводящих путей у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 61;6: 32–38].
- Kuryata OV, Frolova YO, Yashenko TD. (2019). Clinical efficacy and safety Furamag in the combined antibacterial therapy of chronic pyelonephritis. The sensitivity profile of UTIs to antibacterial drugs of different classes. *Urology*. 23;1(88): 66–71 [Курята ОВ, Фролова ЮО, Ященко ТД. (2019). Клінічна ефективність та безпека препарату Фурамаг у комбінованій антибактеріальній терапії хронічного пієлонефриту. Профіль чутливості збудників ІСС до антибактеріальних препаратів різних класів. *Урологія*. 23; 1(88): 66–71].
- Mametova Sh. (2012). Modern aspects of diagnosis and treatment of cystitis of children. *Vestnik Kaz NMU*. 1: 255–257 [Маметова ШШ. (2012). Современные аспекты диагностики и лечения циститов у детей. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 1: 255–257].
- Ovcharenko LS, Vertegel AA, Andrienko TG et al. (2017). Therapy of recurrent urinary tract infection in children with assessment of the uropathogens sensitivity profile. *Sovremennaya Pediatriya*. 2: 111–116 [Овчаренко ЛС, Вертегел АА, Андриенко ТГ и др. (2017). Терапия повторных эпизодов инфекции мочевыводительной системы у детей с оценкой профиля чувствительности уропатогенов. *Современная педиатрия*. 2: 111–116].
- Pererapova TS, Volkova EM. (2015). Apropos of pathogenesis of recurrent lower urinary tract infections. *Experimental and Clinical Urology*. 3: 100–105 [Перепанова ТС, Волкова ЕМ. (2015). К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая урология*. 3: 100–105].
- On approval of methodological guidelines for determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs: Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 167 of April 5, 2007. <http://www.moz.gov.ua> [Про затвердження методичних вказівок щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007. <http://www.moz.gov.ua>].
- Takhirova RN, Pirnazarova GZ. (2018). Corrective therapy of pneumonia in children with combined nephritis. *Academy*. 28;1: 82–84 [Тахирова РН, Пирназарова ГЗ. (2018). Корректирующая терапия пневмонии у детей с сочетанным нефритом. *Academy*. 1(28): 82–84].
- Aratani Y. (2018). Myeloperoxidase: its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Archives of biochemistry and biophysics*. 640: 47–52.
- Budnik TV, Mordovets YM. (2016). The Results of the Study of Microbiological Pattern of the Urinary Tract Infection in Children from Kyiv and Kyiv Region. *Kidneys*. 2;16: 21–25.
- Dubowski B, Jablonska O, Radziszewski P et al. (2007). Efficacy Of Acute Cystitis Treatment Measured With Immune Parameters. *European Urology Supplements*. 6;2: 25.
- Foxman B. (2002, Jul 8). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic const. *Am J Med*. 113;1A: 5S–13S
- Lazarevic-Pasti T, Leskovic A, Vasic V. (2015). Myeloperoxidase inhibitors as potential drugs. *Current drug metabolism*. 16;3: 168–190.
- Strazdins V, Cerneviskis H. (2018). Soluble Nitrofurans in Recurrent Urinary Tract Infections: Unexpected Findings from 2014 Latvian Study. *J. Nephrol. Ther*. 8(2): 309. DOI: 10.4172/2161-0959.1000309
- Utsch B, Klaus G. (2014). Urinalysis in children and adolescents. *Dtsch. Arztebl. Int*. 111: 617–626.
- Yang JH, Bhargava P, McCloskey D et al. (2017). Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function. *Cell host & microbe*. 22;6: 757–765.

Відомості про авторів:

Овчаренко Леонід Сергійович — д.мед.н., проф., засл. діяч науки і техніки України, зав. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

Вертегел Андрій Олександрович — д.мед.н., доц. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

Самохін Ігор Володимирович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

Андриенко Тетяна Германівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

Кряжев Олександр Володимирович — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

Шелудько Денис Миколайович — асистент каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2019 р., прийнята до друку 18.10.2019 р.

УДК 616.12-07; 611.127

Л.А. Шаповал

Ехокардіографічна оцінка додаткових аномалій лівого атріовентрикулярного клапана у пацієнтів з повною атріовентрикулярною комунікацією

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):41-48; doi 10.15574/SP.2019.102.41

For citation: Shapoval LA. (2019). Echocardiographic evaluation of additional anomalies of the left atrioventricular valve in patients with complete atrioventricular communication. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 41-48. doi 10.15574/SP.2019.102.41

Актуальність. Незважаючи на постійне удосконалення хірургічних методів лікування пацієнтів із повною атріовентрикулярною комунікацією (АВК), виникнення післяопераційної недостатності лівого атріовентрикулярного (АВ) клапана в різні проміжки часу після корекції вади залишається невирішеною проблемою для 3–13% з них.

Мета: визначити частоту виникнення аномалій лівого АВ клапана у пацієнтів із повною АВК та оцінити значення трансторакальної ЕхоКГ у виявленні потенційних анатомічних факторів ризику, що пов'язані з післяопераційними ускладненнями.

Матеріали і методи. Із січня 2014 р. по грудень 2018 р. у Науково-практичному медичному центрі дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України (м. Київ) 229 пацієнтам була проведена радикальна корекція повної АВК. Середній вік на момент корекції становив 4,8 місяця (діапазон від 19 днів до 5,4 року), середня вага — 4,8 кг (діапазон від 3,1 до 23 кг). 107 (46,7%) пацієнтів мали синдром Дауна. Середній період спостереження після корекції вади становив 22,2±4,7 місяця (діапазон від 7 днів до 57 місяців). Було проаналізовано частоту виникнення аномалій лівого АВ клапана у пацієнтів з повною АВК та встановлено їх зв'язок із залишковою патологією після радикальної корекції.

Результати. У більшості пацієнтів за даними трансторакальної ЕхоКГ визначались відносно прості анатомічні форми повної АВК з двома добре розвинутими шлуночками та типовою морфологією спільного АВ клапана, що дозволило провести радикальну корекцію із задовільним результатом у віддаленому періоді спостереження. У 29,7% випадків морфологія спільного АВ клапана відрізнялась від типової для АВК за рахунок існування додаткових аномалій лівого АВ клапана, визначених методом трансторакальної ЕхоКГ. Залишкова патологія після корекції вади спостерігалась у 58 (25,3%) пацієнтів, у 20 (8,7%) з них, у зв'язку з дисфункцією лівого АВ клапана, при подальшому спостереженні виникла необхідність у проведенні повторного втручання. Встановлено достовірний зв'язок між існуванням додаткових аномалій лівого АВ клапана та виникненням залишкової патології лівого АВ клапана в різні проміжки часу після операції (площа під кривою діагностичного значення додаткових аномалій лівого АВ клапана при прогнозуванні післяопераційної залишкової патології лівого АВ клапана склала 0,778 (95% ДІ: 0,598–0,849)). Проведена оцінка значення трансторакальної Ехо-КГ у виявленні потенційних анатомічних факторів ризику, що пов'язані з післяопераційними ускладненнями (площа під кривою діагностичного значення ЕхоКГ при виявленні додаткових аномалій лівого АВ клапана склала 0,659 (95% ДІ: 0,527–0,809)).

Висновки. Трансторакальна ЕхоКГ є сучасним методом діагностики основних морфологічних особливостей повної АВК з високою чутливістю та специфічністю. У більшості випадків метод трансторакальної ЕхоКГ забезпечує достатню кількість необхідної інформації, що дозволяє обґрунтувати та планувати хірургічне лікування вади з урахуванням основних морфологічних особливостей клапанного та підклапанного апарату спільного АВ клапана.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: атріовентрикулярна комунікація, лівий атріовентрикулярний клапан, додаткові аномалії лівого атріовентрикулярного клапана, ехокардіографія.

Echocardiographic evaluation of additional anomalies of the left atrioventricular valve in patients with complete atrioventricular communication

L.A. Shapoval

Ukrainian Children's Cardiac Centre, Kyiv, Ukraine

Background. Despite the continuous improvement of surgical treatment methods for patients with complete atrioventricular communication (AVC), the occurrence of postoperative regurgitation of the left AV valve at different time intervals after correction remains an unresolved problem for 3–13% of them.

Objective: to determine the incidence of left AV valve abnormalities in patients with complete AVC and to assess the possibility of transthoracic echocardiography to determine potential anatomical risk factors associated with postoperative complications.

Materials and methods. From January 2014 to December 2018, in the Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine, 229 patients underwent correction of complete AVC. The average age at the time of correction was 4.8 months (range from 19 days to 5.4 years), the average weight was 4.8 kg (range from 3.1 kg to 23 kg). 107 patients had Down syndrome. The average follow-up period after defect correction was 22.2±4.7 months (range from 7 days to 57 months). We analyzed the incidence of left AV valve abnormalities in patients with complete AVC and their relationship with residual pathology after correction.

Results. Most patients have been diagnosed with relatively simple anatomical forms of complete AVC with two well-developed left and right ventricles and a typical morphology of the common AV valve, which allowed correction with a relatively satisfactory result in the long-term follow-up. In 29.7% of cases, the AV valve morphology was different from that typical for AVC due to the existence of additional abnormalities of the left AV valve, diagnosed with transthoracic echocardiography. Residual pathology after correction was detected in 58 (25.3%) patients, 20 (8.7%) of them were subsequently re-intervention in connection with dysfunction of the left AV valve. A reliable relationship was established between the existence of additional anomalies of the left AV valve and the occurrence of residual pathology of the left AV valve at different time intervals after correction (the area under the curve of the diagnostic value of the additional anomalies of the left AV valve when predicting the residual pathology of the left AV valve was 0.778 (95% CI: 0.598–0.849)). The significance of transthoracic echocardiography in identifying potential anatomical risk factors associated with postoperative complications was assessed (the area under the curve of the diagnostic value of echocardiography for identifying additional abnormalities of the left AV valve was 0.659 (95% CI: 0.527–0.809)).

Conclusions. Transthoracic echocardiography is a modern method for diagnosing the main morphological features of a complete AVC with high sensitivity and specificity. In most cases, the method of transthoracic echocardiography provides a sufficient amount of necessary information to substantiate and plan surgical treatment of AVC, taking into account the main morphological features of the valve and subvalvular apparatus of the common AV valve.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the institution's Local Ethics Committee. The informed consent of the child's parents was obtained from the studies.

The author declares that there is no conflict of interest.

Key words: complete atrioventricular communication, left atrioventricular valve, additional anomalies of left atrioventricular valve, echocardiography.

Эхокардиографическая оценка дополнительных аномалий левого атриовентрикулярного клапана у пациентов с полной атриовентрикулярной коммуникацией

Л.А. Шаповал

ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», Киев

Актуальность. Несмотря на постоянное усовершенствование методов хирургического лечения пациентов с полной атриовентрикулярной коммуникацией (АВК), возникновение послеоперационной недостаточности левого атриовентрикулярного (АВ) клапана в разные промежутки времени после коррекции порока остается нерешенной проблемой для 3–13% из них.

Цель: определить частоту возникновения аномалий левого АВ клапана у пациентов с полной АВК и оценить возможность трансоракальной ЭхоКГ определять потенциальные анатомические факторы риска, связанные с послеоперационными осложнениями.

Материалы и методы. С января 2014 г. по декабрь 2018 г. в Научно-практическом медицинском центре детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины (г. Киев) 229 пациентам была проведена радикальная коррекция полной АВК. Средний возраст на момент коррекции составил 4,8 месяца (диапазон от 19 дней до 5,4 года), средний вес — 4,8 кг (диапазон от 3,1 кг до 23 кг). У 107 пациентов диагностирован синдром Дауна. Средний период наблюдения после коррекции порока составил 22,2±4,7 месяца (диапазон от 7 дней до 57 месяцев). Была проанализирована частота возникновения аномалий левого АВ клапана у пациентов с полной АВК и их взаимосвязь с остаточной патологией после радикальной коррекции.

Результаты. У большинства пациентов по данным трансоракальной ЭхоКГ диагностированы относительно простые анатомические формы полной АВК с двумя хорошо развитыми левым и правым желудочками и типичной для полной АВК морфологией общего АВ клапана, что позволило провести радикальную коррекцию порока с относительно удовлетворительным результатом в отдаленном периоде наблюдения. В 29,7% случаев морфология общего АВ клапана отличалась от типичной для АВК за счет существования дополнительных аномалий левого АВ клапана, диагностированных трансоракальной ЭхоКГ. Остаточная патология после коррекции порока наблюдалась у 58 (25,3%) пациентов, у 20 (8,7%) из них в связи с дисфункцией левого АВ клапана при дальнейшем наблюдении возникла необходимость в проведении повторной операции. Установлена достоверная связь между существованием дополнительных аномалий левого АВ клапана и возникновением остаточной патологии левого АВ клапана в разные промежутки времени после коррекции порока (площадь под кривой диагностического значения дополнительных аномалий левого АВ клапана при прогнозировании остаточной патологии левого АВ клапана составила 0,778 (95% ДИ: 0,598–0,849)). Проведена оценка значения трансоракальной ЭхоКГ в выявлении потенциальных анатомических факторов риска, связанных с послеоперационными осложнениями (площадь под кривой диагностического значения ЭхоКГ при выявлении дополнительных аномалий левого АВ клапана составила 0,659 (95% ДИ: 0,527–0,809)).

Выводы. Трансоракальная ЭхоКГ является современным методом диагностики основных морфологических особенностей полной АВК с высокой чувствительностью и специфичностью. В большинстве случаев метод трансоракальной ЭхоКГ обеспечивает достаточное количество необходимой информации, позволяющей обосновать и планировать хирургическое лечение порока с учетом основных морфологических особенностей клапанного и подклапанного аппарата общего АВ клапана.

Исследования выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей ребенка.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: атриовентрикулярная коммуникация, левый атриовентрикулярный клапан, дополнительные аномалии левого атриовентрикулярного клапана, эхокардиография.

Вступ

Незважаючи на постійне вдосконалення хірургічних методів лікування пацієнтів з повною атриовентрикулярною комунікацією (АВК), виникнення післяопераційної недостатності лівого атриовентрикулярного (АВ) клапана в різні проміжки часу після корекції вади залишається невирішеною проблемою для 3–13% з них [4,5]. Так само, як і розвиток обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ) ускладнює післяопераційний період у 4–12% усіх випадків [1,2,4]. Частково це пов'язано з тісним анатомічним взаємозв'язком між лівим компонентом спільного АВ клапана та ВТЛШ, що в поєднанні з іншими морфологічними особливостями створює передумови для виникнення обструкції ВТЛШ або некомпетентності лівого АВ клапана після корекції вади. Трансоракальна ехокардіографія (ЕхоКГ) є сучасним методом діагно-

стики основних морфологічних особливостей повної АВК [8], що забезпечує у більшості випадків достатню інформацію на етапі передопераційного обстеження пацієнтів [8,9] та є сучасним стандартом післяопераційної оцінки радикальної корекції вади [9,10].

Мета: визначити частоту виникнення аномалій лівого АВ клапана у пацієнтів із повною АВК та оцінити значення трансоракальної ЕхоКГ у виявленні потенційних анатомічних факторів ризику, що пов'язані з післяопераційними ускладненнями.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження були включені 229 пацієнтів з повною АВК, яким у період із січня 2014 р. по грудень 2018 р. в Науково-практичному медичному центрі дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України (НПМЦДКК, м. Київ) була проведена радикальна корекція.

Середній вік на момент корекції становив 4,8 місяця (діапазон від 19 днів до 5,4 року), середня вага — 4,8 кг (діапазон від 3,1 до 23 кг). Хлопчиків було 129 (51%), дівчаток — 100 (49%). 107 (46,7%) пацієнтів мали синдром Дауна. Середній період спостереження після корекції вади склав $22,2 \pm 4,7$ місяця (діапазон від 7 днів до 57 місяців).

Було проаналізовано дані ЕхоКГ у передопераційний, внутрішньоопераційний, ранній післяопераційний періоди та в різні проміжки часу після операції.

Усім пацієнтам із повною АВ клапана радикальна корекція вади проводилась з використанням двошарової методики. Повне закриття розщеплення (або зони апозиції) під час формування передньої стулки лівого АВК було виконано у 205 випадках. Рішення про закриття розщеплення приймалося хірургом у процесі виконання корекції вади залежно від анатомії спільного АВ клапана. П'ятьом хворим з метою збільшення висоти коаптації стулок додатково виконували плікацію комісур або анулопластику. Усі супутні додаткові вади серця були одночасно усунені, за винятком незначних додаткових дефектів міжшлуночкової перетинки (ДМШП) та тривіальної обструкції ВТЛШ.

Додаткові супутні серцеві вади мали 142 (62%) пацієнти (табл. 1). У 78 (34,1%) пацієнтів виявлено понад дві внутрішньосерцеві вади розвитку, тому загальна кількість супутньої внутрішньосерцевої патології значно перевищувала кількість випадків.

Радикальну корекцію 26 (11,4%) пацієнтам було проведено після паліативних втручань, з них у 15 після звужування легеневої артерії (ЛА), у 4 — після усунення коарктації аорти та звужування ЛА, у 7 — після закриття відкритої артеріальної протоки (ВАП) та звужування ЛА.

Передопераційне рентгеноваскулярне обстеження серця і великих судин проведено 35 (15,3%) пацієнтам. У 28 пацієнтів зі 100% з легеневою гіпертензією, вік яких перевищував 6 місяців, обстеження виконували з метою визначення резистентності легневих судин, а у 7 хворих із помірно незбалансованим спільним АВ клапаном, що планувались на двошлуночкову корекцію, — з метою оцінки розмірів шлуночків. Морфологічні особливості спільного АВ клапана відповідали за класифікацією Растеллі типу А у 164 (71,2%) випадках та типу С у 65 (28,4%) випадках.

Таблиця 1

Передопераційна ехокардіографічна діагностика супутньої кардіальної патології (n=229)

Серцева аномалія	Кількість випадків	
	абс.	%
Аномалії системних вен:		
— додаткова ліва ВПВ, що дрениється в КС	38	16,6
— перерив НПВ	2	0,9
— дренаж печінкових вен у ПП	2	0,9
Частковий аномальний дренаж легневих вен	4	1,7
Додаткові ДМШП	27	11,8
ВАП	39	17,0
Клапанний стеноз ЛА	11	4,8
Коарктація аорти	13	5,7
Аномалії судин:		
— правостороння дуга аорти	6	2,6
— аберантна ліва підключична артерія	4	1,7
— аберантна права підключична артерія	2	0,9
— судинне кільце	2	0,9
— подвійна дуга аорти	1	0,4

Примітка: ВПВ — верхня порожниста вена; КС — коронарний синус; НПВ — нижня порожниста вена; ПП — праве передсердя; ДМШП — дефект міжшлуночкової перетинки; ВАП — відкрита артеріальна протока; ЛА — легенева артерія.

Незбалансований АВ клапан був діагностований у 7 (3,1%) пацієнтів, модифікований індекс атріовентрикулярних клапанів (mAVVI) у яких знаходився в діапазоні від 0,38 до 0,41.

Ступінь недостатності лівого компонента спільного АВ клапана на передопераційному етапі було якісно оцінено у всіх пацієнтів. Невелику (I ст.) недостатність діагностовано у 137 (59,8,2%) пацієнтів, помірну (II ст.) — у 85 (37,1%) та виразну (III ст.) — у 30 (13,1%) пацієнтів відповідно.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Для кількісної оцінки недостатності лівого АВ клапана використовували методику, запропоновану Wu та співавт. [12]. Ступінь вираження недостатності за цією методикою визначається співвідношенням площі максимального регургітаційного потоку, виміряного в доплерівському кольоровому зображенні, до площі лівого передсердя, виміряного у двовимірному зображенні. Значення співвідношення для невеликої (I ст.) недостатності становить $\leq 30\%$, помірної (II ст.) — від 30 до 50%, виразної (III ст.) — $\geq 50\%$ [12].

Комплексну трансторакальну ЕхоКГ проводили на УЗ-апаратах Philips IE 33 із застосуванням у новонароджених фазованих секторних датчиків S12-10, з частотою 10–12 МГц, у дитячому віці старше місяця — S8-3, з частотою 3–8 МГц.

Дослідження в операційній черезстравохідним методом проводили на УЗ-апаратах Philips IE 33 із використанням датчика S7-3t Multiplane черезстравохідний (3–7 Гц).

Для статистичного аналізу використовувалась програма SPSS Statistics. Для опису кількісних ознак застосовували середнє значення зі стандартним відхиленням ($M \pm SD$) у випадках розподілу, близького до правильного, та медіану з діапазоном (Me (range)) у всіх інших випадках. Для опису якісних показників застосовували доли та відсотки. Порівняння частот якісних показників у двох групах проводили шляхом побудови таблиць сполученості 2×2 із застосуванням критерію χ^2 -квадрат або точного методу Фішера. Для порівняння груп за кількісними показниками застосовували t -критерій Стюдента. У всіх тестах рівень достовірності p був двобічним та критерієм статистичної достовірності був $p < 0,05$. Також розраховувалися відношення шансів (ВШ) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) та площа під кривою оцінки діагностичного значення ЕхоКГ на наявність додаткових аномалій лівого АВ клапана.

Результати дослідження та їх обговорення

Радикальна корекція дітей з повною АВК у НПМЦДКК проводиться у віці від 3 до 6 місяців, якщо тільки клінічний стан пацієнта не вимагає більш раннього втручання. Основний хірургічний метод лікування пацієнтів з повною АВК – двозаплатний метод із повним закриттям розщеплення лівого АВ клапана, коли це можливо [3,11]. Відомо, що повне закриття розщеплення є необхідною умовою успішної корекції повної АВК. Розщеплення, залишене частково відкритим або незакритим, є основною причиною виникнення залишкової недостатності лівого АВ клапана у післяопераційному періоді [3,7,11]. Проте під час операції можуть виникнути обставини, за яких неможливо виконати повне закриття розщеплення між мостовидними стулками, і такі обставини здебільшого обумовлені аномальною будовою лівого компонента спільного АВ клапана.

Для статистичного аналізу, додаткова аномалія лівого АВ клапана вважалась наявною, якщо у хірурга під час корекції виявились труднощі з фіксацією заплати на ДМШП або з точною апроксимацією зони апозиції між мостовидними стулками, що було відзначено в протоколі операції.

Додаткові аномалії лівого АВ клапана, що спричиняли під час операції технічні труднощі, були виявлені у 68 (29,7%) пацієнтів.

З хірургічної точки зору, виявлені під час операції додаткові аномалії лівого АВ клапана можна розділити на чотири типи.

1-й тип ($n=21$) включав аномалії папілярних м'язів лівого шлуночка. У 2-х випадках, де визначався єдиний папілярний м'яз (ПМ) – парашут-деформація клапана [1,5], відкриття лівого отвору було обмеженим. У 14-х випадках, де один з ПМ визначався як домінуючий, а інший – гіоплазований, розкриття відповідної комісури було неповним. З решти 5-х випадків, де визначались два добре розвинуті папілярні м'язи, відстань між ними була вкороченою та співіснував дефіцит тканин лівої латеральної стулки. В усіх випадках при спробі закриття розщеплення існувала ймовірність виникнення рестриктивного отвору лівого АВ клапана. У пацієнтів з аномаліями ПМ розщеплення було повністю закрито у 9-и пацієнтів, у 4-х з них при подальшому спостереженні розвинувся стеноз лівого АВ клапана, у решти 5-и пацієнтів у післяопераційному періоді спостерігалась помірна недостатність (II ст.) лівого АВ клапана.

2-й тип ($n=13$) характеризувався щільним хордальним кріпленням верхньої мостоподібної стулки до правої поверхні МШП, що ускладнювало процес фіксації заплати на ДМШП. При такій анатомії після корекції вади невидалені хорди зміщували заплату ДМШП у праву сторону від ідеальної лінії розділення спільного АВ клапана на праву та ліву частини та призводили до виникнення надмірності або недостатності тканин стулок зі зменшенням їх коаптації та виникнення недостатності лівого АВ клапана у післяопераційному періоді. Серед 13 пацієнтів із щільним хордальним кріпленням верхньої мостовидної стулки до правої поверхні МШП, розщеплення було повністю закрито у 10-х пацієнтів, у 7-х з них при подальшому спостереженні спостерігалась недостатність лівого АВ клапана.

3-й тип ($n=9$) аномалій був пов'язаний з подвійним отвором лівого АВ клапана. Папілярний м'яз з боку додаткового отвору в усіх випадках був гіоплазованим [1], а комісура первинного отвору була відсутня. Така анатомія спричиняла труднощі із закриттям розщеплення, оскільки існувала ймовірність виникнення стенозу клапана. Закриття розщеплення первинного отвору було можливим у 6-х з 9-и пацієнтів. У 2-х з них у післяопераційному періоді розвинувся стеноз лівого АВ клапа-

Таблиця 2

Додаткові аномалії лівого АВ клапана та їх зв'язок із післяопераційною недостатністю або стенозом лівого АВ клапана

Додаткові аномалії	N	Закриття зони апозиції	Залишкова недостатність лівого АВ клапана \geq II ст.	Залишковий стеноз лівого АВ клапана	ВШ (95% ДІ)	P
Аномалії 1 типу	21	9 (42,9%)	4 (19,1%)	5 (23,8%)	4,87 (1,38–16,77)	0,005
Аномалії 2 типу	13	10 (76,9%)	7 (53,8%)	0	6,14 (1,91–22,75)	0,002
Аномалії 3 типу	9	6 (66,7%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)	5,39 (1,10–29,17)	0,023
Аномалії 4 типу	25	19 (76,0%)	22 (88,0%)	3 (12,0%)	28,92 (3,05–333,33)	<0,001
Інші	161	161 (100%)	18 (11,2%)	3 (1,9%)		
Разом	229	205 (89,5%)	58 (25,3%)	10 (4,4%)		

на. В усіх інших випадках розщеплення залишено відкритим, і у всіх у післяопераційному періоді спостерігалась недостатність лівого АВ клапана через первинний отвір, додатковий отвір залишався компетентним [11].

4-й тип (n=25) аномалій лівого АВ клапана характеризувався дефіцитом тканин однієї з мостоподібних стулок та дисплазією стулок. Спостерігалась виразна невідповідність по довжині розщеплення між мостоподібними стулками, що було наслідком або диспропорції розмірів верхньої та нижньої мостоподібних стулок, або надмірної довжини хорди, що підтримувала лівий край однієї з цих стулок. При такій анатомії може спостерігатися надмірність або недостатність лівої латеральної стулки, що залишається після операції та спричиняє недостатність клапана.

Після проведення статистичного аналізу встановлено достовірний зв'язок між існуванням додаткових аномалій лівого АВ клапана та виникненням залишкової патології лівого АВ клапана у післяопераційному періоді (помірна або помірна до виразної недостатність лівого АВ клапана або виразний стеноз клапана).

Результат асоціації додаткових вад розвитку із залишковою патологією лівого АВ клапана у післяопераційному періоді показано в таблиці 2. Площа під кривою діагностичного значення додаткових аномалій лівого АВ клапана при прогнозуванні післяопераційної залишкової патології лівого АВ клапана склала 0,778 (95% ДІ: 0,598–0,849).

На передопераційному етапі додаткові аномалії лівого АВ клапана були визначені у 64 із 68 пацієнтів. У більшості випадків вони поєднувались з аномальною будовою ПМ та супроводжувались виразною некомпетентністю лівого АВ клапана.

Аномалії лівого АВ клапана 1 типу виявлено у 20 із 21 пацієнта (95,2%). Загалом у більшості пацієнтів, що мали аномалії лівого АВ клапана, було відзначено зміщення ПМ проти годинникової стрілки з типового для АВК

положення «2 та 7 годин» у положення «12 та 6 годин» [1,8]. Відстань між двома папілярними м'язами також була значно меншою порівняно з пацієнтами, у яких відзначена типова для АВК морфологія спільного АВ клапана (p<0,001). У 2-х дітей визначався єдиний ПМ, а лівий АВ клапан відповідав морфології парашутоподібного. У 4-х пацієнтів визначено домінування одного з ПМ, виміряна відстань між папілярними м'язами становила 0,78±0,1 см, довжина лівої латеральної стулки \leq 1,1 см. У 9-х пацієнтів були два добре розвинені папілярні м'язи, але відстань між ними була вкороченою та становила 0,78±0,1 см. В усіх випадках ліва латеральна стулка була дефіцитною, довжина якої становила \leq 1,1 см. У 2-х пацієнтів спостерігалось аномальне розташування передньо-латерального ПМ у ВТЛШ, задньомедіальний ПМ був недиференційований, а ліва латеральна стулка була різко гіпоплазованою. Ще у 3-х пацієнтів виміряна відстань між папілярними м'язами лівого шлуночка становила 0,78±0,1 см, форма та розмір лівої латеральної стулки були описані як типові, проте відзначено наявність аномальних вкорочених потовщених хорд від передньої поверхні верхньої мостоподібної стулки, що кріпились до ПМ ЛШ та обмежували мобільність стулки.

Дефіцит та дисплазія тканин мостоподібних стулок спільного АВ клапана були визначені суб'єктивно з подальшою кількісною ЕхоКГ оцінкою розмірів компонентів спільного АВ клапана на передопераційній ЕхоКГ (табл. 3). Для порівняння такі самі виміри проводились у пацієнтів із типовою для АВК морфологією спільного АВ клапана.

Аномалії 2-го типу правильно визначено в усіх випадках. Як відомо, найчастіше верхня мостоподібна стулка розділена на ліву та праву частини, кожна з яких має своє хордальне кріплення до міжшлуночкової перетинки (за класифікацією Раствеллі така анатомія спільного АВ клапана відповідає типу А). Крім того, спостерігаються випадки, коли верхня

Таблиця 3

Ехокардіографічна характеристика спільного АВ клапана у пацієнтів з аномаліями лівого АВ клапана (I група) та з типовою морфологією спільного АВ клапана (II група), n=229

Показник	I група (n=64)	II група (n=165)	P
Довжина лівої латеральної стулки (см)	1,1±0,4	1,4±1,1	0,023 *
Довжина лівої нижньої стулки (см)	1,1±0,4	1,5±1,2	0,048 *
Діаметр спільного АВ клапана у В-режимі (апикальна 4-камерна позиція), см	2,3±0,7	2,4±1,4	0,327
Площа правого АВ клапана, см ²	1,8±0,7	1,7±0,9	0,798
Площа лівого АВ клапана, см ²	1,2±1,1	1,4±0,7	0,056
Загальна площа спільного АВ клапана, см ²	3,0±1,7	3,1±1,1	0,843
Модифікований індекс АВ клапанів	0,43±0,6	0,45±0,7	0,879
Діаметр анатомічного кільця правого АВ клапана у В-режимі (апикальна 4-камерна позиція), см	1,5±1,1	1,6±1,2	0,821
Діаметр анатомічного кільця лівого АВ клапана у В-режимі (апикальна 4-камерна позиція), см	1,1±0,7	1,4±0,2	0,0614
Індекс припливу ЛШ (LVVI)	0,52±0,02	0,55±0,03	0,052

Примітка: * – різниця статистично значуща.

мостоподібна стулка не розділена і не кріпиться до міжшлуночкової перетинки, а ніби «вільно флотує» над перетинкою (за класифікацією Растеллі така анатомія відповідає типу С). За обмежених обставин верхня мостоподібна стулка щільними хордами кріпиться до гребеня міжшлуночкової перетинки за наявності достатньо великого розміру міжшлуночкового зв'язку [1] та частково перекриває його отвір. Така анатомія спостерігалась у 13 пацієнтів. У 3-х із них співіснував дефіцит тканин лівої латеральної стулки, довжина якої становила $\leq 1,1$ см, а виміряна відстань між папілярними м'язами становила $0,78 \pm 0,1$ см.

Аномалії 3-го типу діагностовано у 7-и із 9-и випадків. В усіх 7-х випадках, крім основного та додаткового отвору, відзначено гіпоплазію одного з ПМ. Виміряна відстань між папілярними м'язами була вкороченою та становила $0,78 \pm 0,1$ см. Із 7-и випадків, коли було можливо встановити таку анатомічну особливість до операції, у 5-х випадках додатковий отвір був пов'язаний із задньо-медіальною комісурою, а у 2-х випадках – із передньо-медіальною комісурою. У всіх пацієнтів ефективна сумарна площа двох отворів була меншою від загальної площі клапана, що потенційно вказувало на можливе існування стенозу клапана. В усіх випадках трансмітральний градієнт, що оцінювався за допомогою постійно-хвильового доплера з апікальної 4-камерної позиції, був відсутній. Даний факт можна пояснити існуванням ДМПП-I, який нівелює важкість стенозу через декомпресію лівого передсердя. Ті два випадки, де додатковий отвір лівого АВ клапана не був визначений, стосувались немовлят зі спільним АВ клапаном і великим розміром ДМШП. Легше визначалася морфологія ліво-

го АВ клапана у дітей старшого віку з типовим зображенням у вигляді «очей сови» у парастернальній або субкостальній по короткій вісі лівого шлуночка позиціях [8].

Аномалії 4-го типу діагностовано у 24 з 25 випадків. У 14-и з них довжина лівої латеральної стулки становила $\leq 1,1$ см, у 6-х довжина лівої нижньої та лівої латеральної стулки становила $\leq 1,1$ см. У 2-х випадках існувала гіпоплазія анатомічного кільця лівого АВ клапана (сигмальне відхилення анатомічного кільця лівого АВ клапана ≤ -2) та визначено помірно незбалансований вправо спільний АВ клапан (mAVVI $0,38 \pm 0,14$) з виразною гіпоплазією лівої латеральної стулки (довжина лівої латеральної стулки становила $\leq 1,1$ см). Додатково у 7-х випадках були присутні аномальні гіпермобільні хорди від передньої поверхні верхньої мостоподібної стулки, що кріпились до папілярних м'язів ЛШ та створювали умови порушення коаптації стулок під час систоли, у 3-х випадках аномальні вкорочені потовщені хорди від передньої поверхні верхньої мостоподібної стулки обмежували мобільність стулок. У 7-х випадках виявлені множинні додаткові розщеплення передньої стулки, у 3-х випадках відзначено потовщені краї стулок. В усіх випадках на передопераційному етапі спостерігалась виразна недостатність лівого АВ клапана.

Площа під кривою діагностичного значення ЕхоКГ при виявленні додаткових аномалій лівого АВ клапана склала $0,659$ (95% ДІ: $0,527 - 0,809$).

Під час виконання двошлуночкової корекції хірургічний поділ спільного АВ клапана повинен забезпечити формування двох достатньо безперешкодних входних отворів АВ клапанів без виникнення у післяопераційному періоді клінічно важливої недостатності або стенозу клапана.

При плануванні корекції повинні враховуватись не тільки розмір спільного АВ клапана, але і його морфологія та функція. У більшості наших пацієнтів визначались відносно прості анатомічні форми повної АВК з двома добре розвинутими шлуночками та типовою морфологією спільного АВ клапана, що дозволило провести радикальну корекцію із задовільним результатом у віддаленому періоді спостереження. Проте у 29,7% випадків морфологія спільного АВК відрізнялась від типової за рахунок існування додаткових аномалій лівого АВ клапана, залишкова патологія після корекції вади спостерігалась у 58 (25,3%) з них, а у 20 (8,7%) пацієнтів, у зв'язку з дисфункцією лівого АВ клапана, при подальшому спостереженні виникла необхідність у проведенні повторного втручання. Показаннями до проведення повторної операції у 18 випадках була виразна недостатність лівого АВ клапана, у 2-х випадках — виразний стеноз клапана. Повторні операції проводились із середнім інтервалом 3,5 місяці після первинної корекції (діапазон від 2 днів до 37 місяців). Повторне закриття розщеплення було проведено у 18 випадках, додаткова анулопластика виконана у 5-х випадках. Заміна клапана механічним протезом була необхідна шістьом пацієнтам, четверо з яких мали виразну недостатність лівого АВ клапана, двоє — виразний стеноз.

У сучасній літературі та останніх звітах провідних кардіохірургічних центрів стосовно коротко- та довгострокових результатів у пацієнтів після корекції повної АВК необхідність повторних операцій з приводу залишкової недостатності лівого АВ клапана або виникнення дисфункції лівого АВ клапана знаходиться в діапазоні 3,9–11,6% [2,4–7]. Багато досліджень

демонструють, що реконструкція лівого АВ клапана в двостулковий з повним закриттям розщеплення може мінімізувати потребу в повторній операції або зменшити ступінь залишкової недостатності лівого АВ клапана [7,11], і така стратегія підтримується в нашому Центрі.

Аномалії лівого АВ клапана у багатьох дослідженнях визначено фактором ризику незадовільного результату корекції вади [7,11]. Наші дані збігаються з літературними. У більшості пацієнтів, яким проведено повторне оперативне втручання з приводу залишкової патології лівого АВ клапана, на передопераційному етапі за даними ЕхоКГ були виявлені морфологічні особливості будови лівого компоненту спільного АВ клапана.

Висновки

Трансторакальна ЕхоКГ є сучасним методом діагностики основних морфологічних особливостей повної АВК [8–10] з високою чутливістю та специфічністю. У більшості випадків метод ЕхоКГ забезпечує достатню кількість необхідної інформації [8], що дозволяє обґрунтувати та планувати хірургічне лікування вади з урахуванням основних морфологічних особливостей клапанного та підклапанного апарату спільного АВ клапана [9,10]. Результати даного дослідження демонструють достовірний зв'язок додаткових аномалій лівого АВ клапана з виникненням залишкової патології лівого АВ клапана у різні проміжки часу після радикальної корекції та підтверджують їх вплив на частоту повторних операцій у віддаленому періоді спостереження.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Adachi I, Uemura H, McCarthy KP et al. (2008). Surgical anatomy of atrioventricular septal defect. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 16: 497–502.
2. Al-Hay AA, MacNeill SJ, Yacoub M et al. (2003). Complete atrioventricular septal defect, Down syndrome, and surgical outcome: risk factors. *Ann Thorac Surg.* 75: 412–421.
3. Backer CL, Stewart RD, Bailliard et al. (2007). Complete atrioventricular canal: comparison of modified single-patch technique with two-patch technique. *Ann Thorac Surg.* 84: 2038–2046.
4. Dodge-Khatami A, Herger S, Rousson V et al. (2008). Outcomes and reoperations after total correction of complete atrio-ventricular septal defect. *Eur J Cardiothor Surg.* 34(4): 745–50.
5. Hoohenkerk GJ, Wenink AC, Schoof PH et al. (2009). Results of surgical repair of atrioventricular septal defect with double-orifice left atrioventricular valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 138: 1167–1171.
6. Hoohenkerk GJ, Bruggemans EF, Rijlaarsdam M et al. (2010). More than 30 years' experience with surgical correction of atrioventricular septal defects. *Ann Thorac Surg.* 90:1554–61
7. Kanani M, Elliott M, Cook A et al. (2006). Late incompetence of the left atrioventricular valve after repair of atrioventricular septal defects: the morphologic perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 132: 640–6.
8. Smallhorn JF. (2001). Cross-sectional echocardiographic assessment of atrioventricular septal defect: basic morphology and preoperative risk factors. *Echocardiography.* 18: 415–32
9. Takahashi K, Guerra V, Roman KS et al. (2006). Three-dimensional echocardiography improves the understanding of the mechanisms and site

- of left atrioventricular valve regurgitation in atrioventricular septal defect. *J Am Soc Echocardiogr.* 19(12): 1502–10.
10. Takahashi K, Mackie AS, Rebeyka IM et al. (2010). Two-dimensional versus transthoracic real-time threedimensional echocardiography in the evaluation of the mechanisms and sites of atrioventricular valve regurgitation in a congenital heart disease population. *J Am Soc Echocardiogr.* 23(7): 726–34.
11. Wetter J, Sinzobahamvya N, Blaschzok C et al. (2000). Closure of the zone of apposition at correction of complete atrioventricular septal defect improves outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 17:146–53.
12. Wu YT, Chang AC, Chin AJ. (1993). Semiquantitative assessment of mitral regurgitation by Doppler colorflow imaging in patients, 20 years. *Am J Cardiol.* 71: 727–732.

Відомості про авторів:

Шаповал Людмила Анатоліївна — лікар-кардіолог дитячий ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. В'ячеслава Чорновола, 28/1. Стаття надійшла до редакції 30.04.2019 р., прийнята до друку 11.10.2019 р.

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 616-053.2:618.4:616.97

М.Є. Фесенко, О. І. Мелашченко, М.М. Пеший, В.І. Похилько, С.М. Цвіренко

Катамнестичні спостереження протягом 10 років за дітьми, які народилися від серопозитивних матерів (інфікованих цитомегаловірусом та вірусом простого герпесу I типу)

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):49-54; doi 10.15574/SP.2019.102.49

For citation: Fesenko MYe, Melashchenko OI, Pyeshyi MM, Pokhylo VI, Tsvirenko SM. (2019). Follow-up observation during 10 years of children who were born to seropositive mothers (that are infected with CMV and the HSV-1). Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 49-54. doi 10.15574/SP.2019.102.49

Актуальність даної роботи обумовлена недостатньою кількістю повідомлень, присвячених довготривалому катамнестичному спостереженню за станом здоров'я дітей, які народилися від серопозитивних матерів (інфікованих цитомегаловірусом та вірусом простого герпесу I типу).

Мета: вивчити частоту та структуру захворювань дітей, які народилися від серопозитивних матерів, інфікованих цитомегаловірусом та вірусом простого герпесу I типу, впродовж 10 років на основі аналізу клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювань.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилась 41 дитина віком до 10 років, з яких 13 дітей народились від матерів, інфікованих цитомегаловірусом (I група), 18 дітей, які народились від матерів, інфікованих вірусом простого герпесу I типу у поєднанні з цитомегаловірусом (II група), і 10 дітей, народжених від неінфікованих матерів (контрольна III група). Катамнестичне спостереження за дітьми проводилось протягом 10 років і включало вивчення частоти та структури захворюваності на основі аналізу клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювань. Порівняльний аналіз проводився як всередині груп, так і між групами.

Результати. Встановлена вірогідна залежність частоти респіраторних рекурентних захворювань у дітей раннього віку (до 3-х років) від типу інфікованості матерів. Рекурентні респіраторні захворювання достовірно частіше зустрічалися серед дітей II групи. Після 3-х років виявлена достовірна відмінність у структурі захворюваності дітей I та II груп, передусім за рахунок превалювання патології з боку носоглотки (рекурентний тонзиліт, аденоїди, гайморит) у дітей I групи. Атопічний дерматит, патологія нирок, кон'юнктивіти, гострі отити, функціональні розлади травного тракту та дисплазія сполучної тканини достовірно частіше зустрічалися у дітей II групи.

Висновки. За результатами спостереження встановлена чітка достовірна залежність частоти, структури, перебігу захворювань та формування патологічних станів від віку дітей, типу та поєднання вірусів, якими були інфіковані матері, обтяженості акушерського анамнезу, гестаційних ускладнень та ускладнень пологів.

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 батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, цитомегаловірус, вірус простого герпесу I типу, захворюваність.

Follow-up observation during 10 years of children who were born to seropositive mothers (that are infected with CMV and the HSV-1)

M.Ye. Fesenko, O.I. Melashchenko, M.M. Pyeshyi, V.I. Pokhylo, S.M. Tsvirenko

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

The relevance of the work is due to the lack of the information devoted to a long-term follow-up observation of the children's health condition, who were born to seropositive mothers (that are infected with CMV and the HSV-1).

Purpose. To explore the frequency and structure of diseases of children, born to seropositive mothers that are infected with CMV and the HSV-1 on the basis of the 10-years analysis of clinical and paraclinical features of the disease process.

Materials and methods. There were 41 children under surveillance aged under 10 years, among them were 13 children (the 1st group) born from Cytomegalovirus-infected mothers and 18 children (the 2d group) born to mothers infected with Herpes simplex in combination with Cytomegalovirus and 10 children born to uninfected mothers (control III group). Follow-up children observation has been conducted for 10 years and included exploring of frequency and structure of diseases based on the analysis of clinical and paraclinical features of the diseases process.

Results. According to the results of the observation, the probable dependence of the frequency of respiratory recurrent diseases of early aged children (up to 3 years) on the type of infection of mothers was established. Respiratory recurrent diseases were surely more frequently found among children from the 2d group. After 3 years a significant difference in the structure of children's diseases of the 1st and the 2d groups was found, first of all, due to the prevalence of nasopharynx pathology (recurrent tonsillitis, adenoids, sinusitis) of the children from the 1st group. At the same time, such diseases as atopic dermatitis, kidney pathology, conjunctivitis, otitis media, functional disorders of the digestive tract and connective tissue dysplasia were found more frequently in the children from the 2d group.

Conclusions. The results of the observation revealed a clear and reliable dependence of the frequency, structure, the process of diseases and formation of disorders — on the age of children, the type and combination of viruses which infected mothers of the examined children, the burden obstetric anamnesis, gestational complications and complications of childbirth.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus type I (HSV-1), morbidity.

Катамнестические наблюдения в течение 10 лет за детьми, родившимися от серопозитивных матерей (инфицированных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса I типа)

М.Е. Фесенко, Е. И. Мелашенко, Н.Н. Пеший, В.И. Похилько, С.Н. Цвиренко

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Актуальность данной работы обусловлена недостаточным количеством сообщений, посвященных длительным катамнестическим наблюдениям за состоянием здоровья детей, родившихся от серопозитивных матерей (инфицированных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса I типа).

Цель: изучить частоту и структуру заболеваний детей, родившихся от серопозитивных матерей, инфицированных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса I типа, в течение 10 лет на основе анализа клинико-параclinical особенностей течения заболеваний.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 41 ребенок в возрасте до 10 лет, из которых 13 детей (I группа) родились от матерей, инфицированных цитомегаловирусом, 18 детей (II группа) родились от матерей, инфицированных вирусом простого герпеса I типа в сочетании с цитомегаловирусом, и 10 детей родились от неинфицированных матерей (контрольная III группа). Катамнестическое наблюдение за детьми проводилось в течение 10 лет и включало изучение частоты и структуры заболеваемости на основе анализа клинико-параclinical особенностей течения заболеваний. Сравнительный анализ проводился и внутри групп, и между группами.

Результаты. Установлена достоверная зависимость частоты респираторных рекуррентных заболеваний детей раннего возраста (до 3-х лет) от типа инфицированности матерей. Рекуррентные респираторные заболевания достоверно чаще встречались среди детей II группы. После 3-х лет выявлена достоверная разница в структуре заболеваемости детей I и II групп, в первую очередь, за счет превалирования патологии со стороны носоглотки (рекуррентный тонзиллит, аденоиды, гайморит) у детей I группы. Атопический дерматит, патология почек, конъюнктивиты, острые отиты, функциональные расстройства пищеварительного тракта и дисплазия соединительной ткани достоверно чаще встречались у детей II группы.

Выводы. По результатам наблюдения установлена четкая достоверная зависимость частоты, структуры, течения заболеваний и формирования патологических состояний от возраста детей, типа и сочетания вирусов, которыми были инфицированы матери, отягощенности акушерского анамнеза, гестационных осложнений и осложнений родов.

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).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, цитомегаловирус, вирус простого герпеса I типа, заболеваемость.

Вступ

Незважаючи на велику кількість досліджень у галузі перинатології, дотепер немає повного розуміння, чому в одних новонароджених від матерів з герпетичною (ГІ) та цитомегаловірусною інфекцією (ЦМВІ) відбувається внутрішньоутробне ураження, здатне проявитись у різних формах, а в інших — не виявляється [10,14,15].

Перевага латентних форм, різноманітність і нетиповість клінічних проявів ускладнюють діагностику ЦМВІ і ГІ у вагітних [8]. Не менші діагностичні труднощі створює високий рівень серопозитивних осіб репродуктивного віку, який сягає 90%. Цитомегаловірусна інфекція виявляється серед вагітних жінок у близько 50–85% випадків. Останніми роками намітилася тенденція до збільшення частоти ЦМВІ у вагітних і її здатність, за певних умов, до епідемічного поширення [9].

Передумовою активації ГІ і ЦМВІ є фізіологічна недостатність імунітету у вагітних, наявність імунодефіцитних станів, при яких герпесвіруси можуть тривалий час персистувати в багатьох субпопуляціях імунних клітин. За даними інших авторів, у всіх вагітних з ГІ і ЦМВІ знижується місцевий імунітет пологових шляхів (вміст секреторного імуноглобуліну А), розвивається дисбіоз піхви [8].

З активністю інфекції у матері пов'язують характер і частоту патології у новонародженого. При активних формах ГІ і ЦМВІ частіше виникає гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, рідше — жовтяниця, гепатоспленомегалія, синдром дихальних розладів, геморагічний синдром, пневмонія. При латентних формах материнської ГІ і ЦМВІ з вірусоносійством виявляється тільки гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС [2].

Усі автори одностайні щодо питання впливу обтяженості акушерського анамнезу та гестаційних ускладнень у вагітних з ГІ і ЦМВІ. Також автори одностайні щодо ускладнень під час пологів [5,6].

Останніми роками велика увага продовжує приділятися вивченню розповсюдження, особливостям клінічних проявів та віддаленим наслідкам перенесених персистуючих інфекцій у дітей — ЦМВІ та вірусу простого герпесу (ВПГ) [1]. Дані патогени мають імунодепресивну дію, тому їх вважають чинниками, що здатні сприяти формуванню рекуррентних респираторних інфекцій у дітей [3,4,11]. За даними Є.І. Юліша та співавт. (2015), у дітей, що часто і тривало хворіють на респираторні інфекції, у 70% випадків має місце персистуюча ГІ, та у понад третини з них — ЦМВІ, причому при повторних епізодах респираторних захворювань у 67% випадків спостерігається

активація ЦМВІ. У дослідженні О.Є. Чернишової (2016) доведено взаємозв'язок між інфікованістю персистуючими вірусними інфекціями та важкістю перебігу бронхіальної астми у дітей [12,13,16].

Серед невеликої кількості робіт, присвячених катамнестичним спостереженням за дітьми, народженими від матерів – носіїв цитомегаловірусу (ЦМВ) чи ВПГ, переважно описуються стан здоров'я новонароджених та дітей першого року життя [7,10]. У дослідженнях М.Є. Фесенко та співавт. (2013) проведений порівняльний аналіз захворювань, фізичного і нервово-психічного розвитку дітей з ГІ і ЦМВІ та дітей, що народились без клінічних проявів цих захворювань, від матерів, інфікованих ЦМВ та ВПГ I типу, та проведене катамнестичне спостереження протягом двох років [11].

Враховуючи важливість поширеності та наслідків ЦМВІ і ГІ серед дітей та практично відсутність спостережень за віддаленими наслідками народження дітей від матерів, інфікованих цими збудниками, нами було проведено катамнестичне спостереження за даними дітьми, з оцінкою частоти, структури та особливостей перебігу захворювань.

Мета дослідження: вивчити частоту та структуру захворювань дітей, які народилися від серопозитивних матерів, інфікованих ЦМВ і ВПГ I типу, впродовж 10 років, на основі аналізу клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювань.

Матеріал і методи дослідження

Спостереження та лабораторно-інструментальні обстеження проводилися на базі комунального закладу – Центру ПМСД №2 м. Полтави. Робота ґрунтується на вивченні перинатального онтогенезу, екстрагенітальної та генітальної патології матерів та аналізу структури, частоти й особливостей перебігу захворювань у 31 дитини віком 10 років, серед яких 13 (7 хлопчиків, 6 дівчаток) народилися від серопозитивних матерів, інфікованих ЦМВ, – I група, 18 дітей (6 хлопчиків, 12 дівчаток) народилися від серопозитивних матерів, інфікованих ВПГ I типу у поєднанні з ЦМВ, – II група. Проведено також спостереження за 10 дітьми даного віку від неінфікованих матерів, які склали контрольну III групу. Усього під наглядом знаходилась 41 дитина.

Для досягнення поставленої мети були проведені клінічні, лабораторні та інструментальні

обстеження. Обстеження проводилося із застосуванням комплексу сучасних методів. Окрім загальноприйнятих клінічних методів, лабораторних, бактеріальних та біохімічних досліджень, проводився також аналіз анте-, інтра- та постнатального онтогенезу. Детально вивчалися частота, структура, особливості перебігу захворювань.

Клінічні методи обстеження включали: уточнення скарг, анамнестичні дані, оцінку результатів об'єктивного обстеження, огляд спеціалістів. Враховувались дані загального аналізу крові, сечі, калу. За показаннями проводилось рентгенологічне обстеження. Інструментальні дослідження включали УЗД та ЕКГ.

Катамнестичне спостереження за дітьми проводилось протягом 10 років і включало вивчення частоти та структури захворювань на основі аналізу клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювань. Порівняльний аналіз проводився як всередині груп, так і між групами.

За частотою перенесених респіраторних захворювань діти розподілилися наступним чином: діти, які хворіли не більше 3–4 разів на рік, вважались такими, що хворіють епізодично; діти, які хворіли більше 5 разів на рік, зараховувалися до таких, що часто хворіють на респіраторні рекурентні захворювання.

Для вивчення та характеристики захворювань дітей у катамнезі використовували історії розвитку дитини (форма 112/у), власні спостереження та опитування батьків.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень була отримана поінформована згода батьків дітей або їхніх опікунів.

Одержаний цифровий матеріал піддавали математично-статистичній обробці на персональному комп'ютері Pentium IV-3000 за допомогою програми Statistica for Windows версія 6.0 (В.И. Боровиков, 2001; В.Я. Гельман, 2001).

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчаючи в катамнезі причини, які підвищують ризик виникнення захворювань у дітей, звертали увагу на наявність несприятливих факторів, які діють в анте-, інтра- та постнатальному періодах, враховували можливість патологічного впливу багатьох патогенних чинників на формування різних клінічних

форм патології у дітей і в подальшому на структуру, частоту та особливості перебігу захворювань.

Аналіз антенатального онтогенезу обстежених дітей показав, що 53,9% жінок, інфікованих ЦМВ, вагітність яких закінчилася народженням обстежених дітей, мали хронічну соматичну патологію та ускладнений гінекологічний анамнез. Доказом патологічного впливу носійства ЦМВ, наявності соматичних захворювань та ускладненого гінекологічного анамнезу на перебіг вагітності стало народження 66,6% дітей від патологічної вагітності та стовідсотково від патологічних пологів (І група); 53,0% і 76,9% відповідно у дітей ІІ групи, народжених від серопозитивних матерів (ВПГ І типу в поєднанні з ЦМВ).

Найбільш значущим обтяжливим чинником при патологічному перебігу вагітності була загроза переривання вагітності — у 53,9% матерів І групи та у 28,9% матерів ІІ групи. Домінуючим при патологічних пологах було обвиття пуповини навколо ший — у 30,1% дітей І групи.

Великий відсоток у обстежених нами матерів соматичної патології та патологічного перебігу вагітності і пологів на тлі носійства ЦМВ та ГПВ зумовив те, що 61,9% дітей І групи та 73,2% дітей ІІ групи зазнали дії хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода (ХВУГП). Це, безумовно, відбилось на адаптаційних механізмах організму та зменшило опір дії патогенних факторів навколишнього середовища, що позначилося на структурі, частоті та особливостях перебігу захворювань.

Отримані нами результати збігаються з даними літератури [5,6] і свідчать про те, що у вагітних з екстрагенітальною та генітальною патологією не тільки TORCH-інфекції (передусім ЦМВ), а навіть носійство ЦМВ та ВПГ І типу посилюють запальні зміни у плаценті, що служить морфологічним субстратом розвитку дисфункції плаценти та супроводжується станом напруги гормональної функції плаценти, зниженням плацентарного кровотоку і призводить до розвитку ХВУГП.

Усі діти контрольної групи народилися від фізіологічної вагітності у здорових матерів та 80% — від фізіологічних пологів ($p < 0,05$).

При вивченні частоти, структури та особливостей перебігу захворювань протягом періоду спостереження (10 років) було встановлено, що в структурі захворювань обстежених дітей обох груп на першому році життя провідною була патологія органів дихання: гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), різні клінічні

форми бронхітів у поєднанні з рахітом ІІ ступеня.

На другому та третьому роках життя прослідковувалась аналогічна ситуація.

Достовірної різниці у структурі захворювань дітей раннього віку (до 3-х років) в обох групах не виявлено ($p > 0,05$). Однак встановлена чітка достовірна залежність частоти респіраторних рекурентних захворювань дітей від типу інфікованості їхніх матерів. Так, серед дітей І групи (від серопозитивних матерів, інфікованих ЦМВ) на респіраторні рекурентні захворювання страждала кожна третя дитина (30,7%), а в ІІ групі (від матерів, інфікованих ВПГ І типу у поєднанні з ЦМВ) таких дітей було 60,5%, $p < 0,05$.

У дітей контрольної групи на 1-му, 2-му та 3-му роках життя також переважали захворювання органів дихання (ГРВІ, різні клінічні форми бронхітів), але всі вони належали до групи дітей, що хворіють епізодично ($p < 0,05$).

Після трьох років діти продовжували хворіти на респіраторні захворювання на тлі формування хронічних, алергічних та рекурентних захворювань. Виявлена відмінність у структурі захворюваності дітей І групи та ІІ групи, передусім за рахунок превалювання патології з боку носоглотки у дітей І групи, народжених від серопозитивних матерів, інфікованих ЦМВ: рекурентний тонзиліт стафілококової етіології, аденоїди — у 38,5% дітей порівняно з 16,6% у дітей ІІ групи ($p < 0,05$); гайморит — у 30,7% та 22,2% відповідно. Також достовірно частіше зустрічався дисбіоз кишечника — у 30,7% дітей І групи та 5,5% у дітей ІІ групи ($p < 0,05$).

Водночас такі захворювання, як гострі кон'юнктивіти, патологія нирок (пієлоектазія, пієлонефрит, цистит, дисметаболична нефропатія) достовірно частіше ($p < 0,05$) зустрічалися у дітей ІІ групи (народжених від серопозитивних матерів, інфікованих ВПГ І типу в поєднанні з ЦМВ) порівняно з дітьми І групи — у 33,3% та у 7,9% відповідно. Гострі отити зустрічалися у 16,6% дітей ІІ групи та 7,9% дітей І групи. Функціональні розлади травного тракту мали подібну тенденцію і зустрічалися у 16,6% і 7,9% відповідно.

Атопічний дерматит також достовірно частіше зустрічався серед дітей ІІ групи — 61,5% проти 30,7% у дітей І групи ($p < 0,05$). У дітей контрольної групи атопічний дерматит зустрічався у 10% випадків ($p < 0,05$).

Окремої уваги заслуговує частота дисплазії сполучної тканини в обстежених дітей — валь-

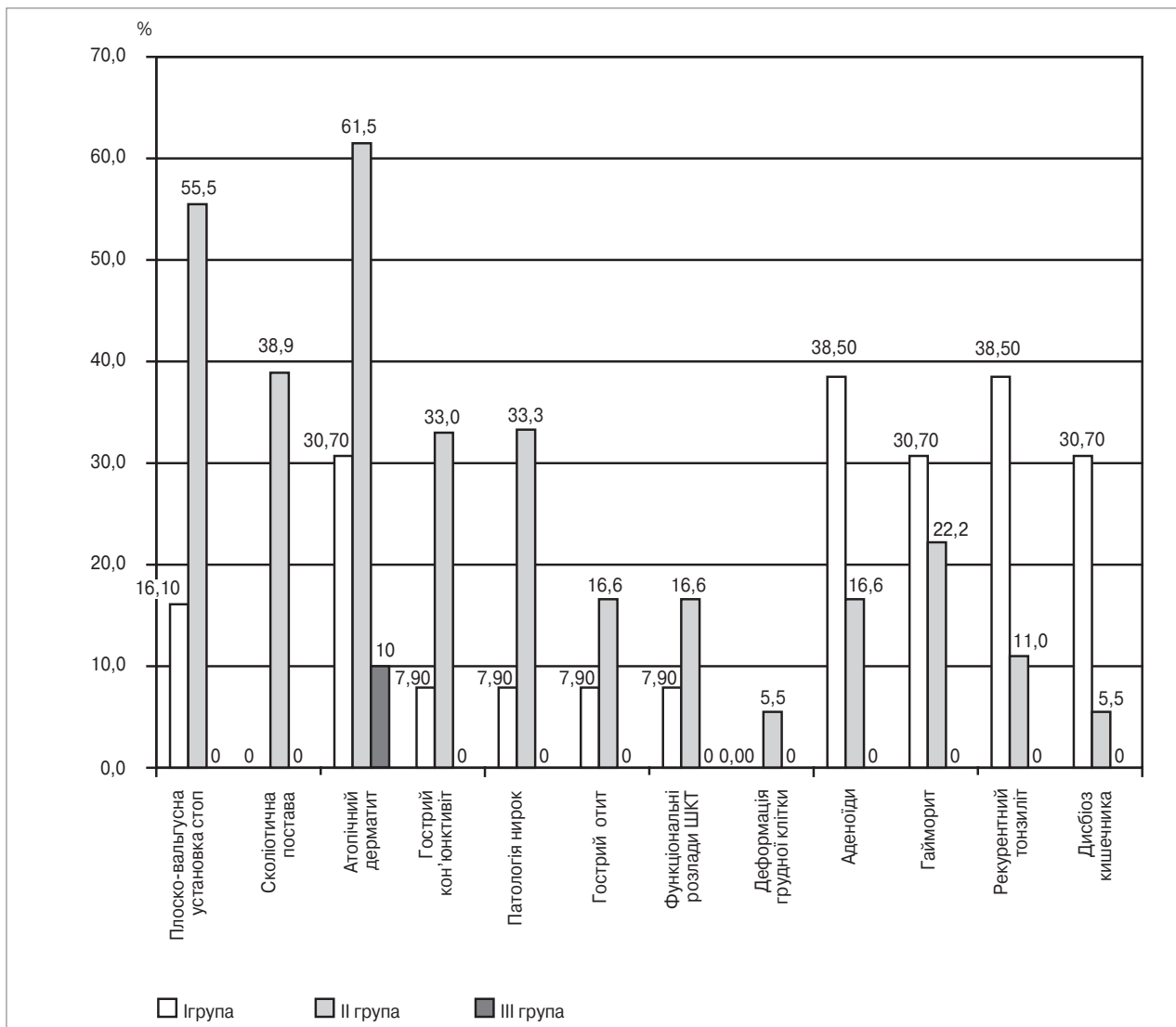


Рис. Структура захворюваності обстежених дітей

гусна постановка стоп, плоскостопість, дисплазія кульшових суглобів, мала аномалія розвитку серця, пупкова кила, кривошия тощо. Вальгусна постановка стоп, плоскостопість превалювали у дітей II групи – 55,5% порівняно з 16,1% у дітей I групи ($p < 0,05$). Сколіотична постава мала місце тільки у 38,9% дітей II групи. Деформація грудної клітки також спостерігалася тільки у дітей II групи (5,5%) (рис.).

Гіпотрофія, ожиріння, стоматити, енурез, алергічний риніт, кардіопатії, панкреатити, міопатії, астигматизм, карієс зубів, викривлення носової перетинки, гемангіома нижньої губи зустрічалися в поодиноких випадках, достовірної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Висновки

1. Встановлена чітка вірогідна залежність частоти, структури, перебігу захворювань та фор-

мування патологічних станів від віку дітей, типу та поєднання вірусів, якими були інфіковані їхні матері, обтяженості акушерського анамнезу, гестаційних ускладнень та ускладнень пологів.

2. У структурі захворювань дітей раннього віку (до 3-х років) обох груп провідною була патологія органів дихання. Достовірної різниці у структурі захворюваності між I та II групами не виявлено. Однак встановлена достовірна залежність частоти респіраторних рекурентних захворювань від типу інфікованості матерів (30,7% серед дітей I групи та 60,5% у дітей II групи). Після 3-х років провідними захворюваннями дітей I групи була патологія з боку носоглотки: рекурентний тонзиліт, аденоїди, гайморит. У дітей II групи переважали атопічний дерматит, патологія нирок, кон'юнктивіти, гострі отити, функціональні розлади травного тракту, дисплазія сполучної тканини.

3. Виявлені клініко-параклінічні особливості перебігу захворювань у дітей, народжених від серопозитивних матерів (інфікованих ЦМВ та ВПГ I типу), можуть стати аргументом щодо

створення раннього діагностичного алгоритму наявності фонового інфікування дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Berezhniy VV, Bondarets YI. (2018). Persistence of herpes virus infection in children and its role in juvenile rheumatoid arthritis (a literature review). *Sovremennaya pediatriya*. 6(94): 59–69 [Бережний ВВ, Бондарець ЮІ. (2018). Персистенція герпесвірусної інфекції у дітей та її роль при ювенільному ревматоїдному артриті (огляд літератури). *Сучасна педіатрія*. 6(94): 59–69] doi 10.15574/SP.2018.94.59.
- Vozianova LI. (2008). TORCH infections. *Modern infections*. 4: 4–10 [Возианова ЛІ. (2008). ТОРСН-інфекції. *Сучасні інфекції*. 4: 4–10].
- Gerasimchuk TS. (2016). More effective prophylaxis of respiratory infections in children of early age and prognosis of recurrent relapse. Candidate's thesis (Medical Sciences). Zaporizhzhia: Zaporizhzhya State Medical University: 147 [Герасимчук ТС. (2016). Удосконалення профілактики респіраторних інфекцій у дітей раннього віку та прогнозування їх рекурентного перебігу: дис. канд. мед. наук. Запоріжжя: ЗДМУ: 147].
- Dzhalmukhamedova EI. (2014). Clinical and prognostic significance of cytomegalovirus infection in the development of frequent diseases in children of pupils of an orphanage. Candidate's thesis (Medical Sciences) Astrakhan: Astrakhan State Medical Academy: 141 [Джалмухамедова ЕІ. (2014). Клинико-прогностическое значение инфицирования цитомегаловирусом в развитии частых заболеваний у детей воспитанников дома ребенка: дис. канд. мед. наук. Астрахань: 141].
- Znamenska TK, Sribna VE, Saiun KO. (2010). Disorders of intestinal microbiocenosis in infants from mothers with herpes virus infection. *Health of woman*. 9: 110–112 [Знаменська ТК, Срібна ВЕ, Саюн КО. (2010). Порушення мікробіоценозу кишечника у немовлят від матерів з герпесвірусною інфекцією. *Здоров'я жінки*. 9: 110–112].
- Likhachova AS, Zosymov AM, Redko II. (2012). Diahnostychni kryterii vnutrishnoutrobnykh virusnykh infektsii u novonarodzhennykh. *Perinatologiya i Pediatriya* 4(52): 41–42 [Ліхачова АС, Зосимов АМ, Редько ІІ. (2012). Діагностичні критерії внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених. *Перинатологія і педіатрія*. 4(52): 41–42].
- Redko II. (2015). Follow-up in childrens of intrauterine viral infections. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 5;1(5): 28–32 [Редько ІІ. (2015). Катамнез дітей з внутрішньоутробними інфекціями. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 1(5): 28–32] <https://doi.org/10.24061/2413-4260.V.1.15.2015.5>
- Tolkach SM, Pysarev AO, Medvedenko HF, Poiarkova OA. (2002). Klinichniy perebih vahitnosti, polohiv ta stan novonarodzheno ho u zhinok, infikovanykh tsytomehalovirusom. *Perinatologiya i Pediatriya* 5–6: 65–69 [Толкач СМ, Писарев АО, Медведенко ГФ, Пояркова ОА. (2002). Клінічний перебіг вагітності, пологів та стан новонародженого у жінок, інфікованих цитомегаловірусом. *Перинатологія та педіатрія*. 5–6: 65–69].
- Usachova EV. (2011). Comparative clinico-immunological characteristic of seronegative and seropositive to herpes viruses children in early age. *Sovremennaya pediatriya*. 2(36): 71–74 [Усачова ОВ. (2011). Порівняльна клініко-імунологічна характеристика серонегативних та серопозитивних до герпесвірусів дітей раннього віку. *Сучасна педіатрія*. 2(36): 71–74].
- Fesenko ME, Melashchenko EI. (2012). The morbidity, physical and neuro-psyche development children with congenital cytomegalovirus infection. *Sovremennaya pediatriya*. 3(43): 42–44 [Фесенко МЕ, Мелашченко ОІ. (2012). Захворюваність, фізичний та нервово-психічний розвиток дітей з вродженою цитомегаловірусною інфекцією. *Сучасна педіатрія*. 3(43): 42–44].
- Fesenko ME, Melashchenko OI, Fastovets MN. (2013). Clinical picture, course and catamnesis of children with congenital cytomegalovirus and herpes infections. *Ukrainian Medical Almanac*. 16;2: 166–167 [Фесенко МЕ, Мелашченко ОІ, Фастовець ММ. (2013). Клініка, перебіг і катамнез дітей з вродженими цитомегаловірусною та герпетичною інфекціями. *Український медичний альманах*. 16; 2: 166–167].
- Chernyshova OYe. (2016). Differentiated approach to the treatment and secondary prevention of asthma on the background of persistent infections in children. *Child's Health*. 8(76): 28–34 [Чернишова ОЄ. (2016). Диференційований підхід до лікування й вторинної профілактики бронхіальної астми на тлі персистуючих інфекцій у дітей. *Здоров'я ребенка*. 8(76): 28–34].
- Yulish Yel. (2015). Cytomegalovirus infection in children: treatment approaches in different course of infection. *Child's Health*. 4(64): 11–18 [Юлиш ЕІ. (2015). Цитомегаловірусна інфекція у дітей: підходи к лечению при различном течении инфекционного процесса. *Здоров'я ребенка*. 4(64): 11–18].
- Baker DA. (2007). Consequences of herpes simplex virus in pregnancy and their prevention. *Curr Opin Infect Dis*. 20;1: 73–76.
- McCarthy F, Jones P, Rowlands C, Giles S. (2009). Primary and secondary cytomegalovirus in pregnancy. *The Obstetrician and Gynaecologist*. 11: 96–100.
- Verhagen LM, de Groot R. (2015). Recurrent, protracted and persistent lower respiratory tract infection: a neglected clinical entity. *J Infect*. 71: 106–111. doi: 10.1016/j.jinf.2015.04.0115;1(65):120-125.

Відомості про авторів:

Фесенко Марія Євгенівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії.

Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0002-9016-509X>

Похилько Валерій Іванович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

Похилюк Валерій Іванович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії.

Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

Цвіренко Світлана Миколаївна — к.мед.н., зав. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії.

Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-2304-9136>

Мелашченко Олена Іванівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії.

Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-5829-1790>

Стаття надійшла до редакції 06.05.2019 р., прийнята до друку 30.09.2019 р.

УДК 616.1/9-616.4

О.Р. Боярчук, В.А. Міщанчук

Клініко-патогенетична характеристика і значення цитопеній (лейко-, лімфо-, нейтропеній) у новонароджених дітей

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):55-60; doi 10.15574/SP.2019.102.55

For citation: Boyarchuk OR, Mishchanchuk VA. (2019). Clinical and pathophysiological characteristics and significance of newborn cytopenia (neutropenia, leukopenia and lymphopenia). Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 55-60. doi 10.15574/SP.2019.102.55

Цитопенії є частими лабораторними знахідками у періоді новонародженості, мають поліетиологічний характер, бувають як доброякісними (транзиторними), так і потенційно небезпечними «масками» імунodefіцитних та інфекційних захворювань.

Мета: визначення частоти та причинних факторів нейтро-, лімфо- та лейкопеній у новонароджених з оцінкою їх подальшого впливу на рівень інфекційної захворюваності.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано медичні карти 738 стаціонарних хворих, що знаходилися на лікуванні у відділеннях патології новонароджених та інтенсивної терапії новонароджених з оцінкою відсоткового та абсолютного вмісту нейтрофілів і лімфоцитів. Проведено поглиблений аналіз документації пацієнтів із цитопеніями, зібрано катамнестичні дані щодо рівня подальшої інфекційної захворюваності.

Результати та висновки. Встановлено, що нейтропенія є домінуючим видом цитопеній у новонароджених (72,88%) та у більшості випадків носить транзиторний характер, не потребує спеціальної корекції; найбільш часто цитопенії поєднуються з інфекційними захворюваннями (57,7%); встановлено імовірні фактори розвитку нейтро- та лімфопеній у дітей у неонатальному періоді; не виявлено кореляції між катамнестично визначеним рівнем інфекційної захворюваності та ступенем цитопенії ($r=0,016$ для лімфопеній та $r=0,0015$ для нейтропеній); встановлено важливість загального аналізу крові, зокрема підрахунку абсолютного числа нейтрофілів та лімфоцитів, для ранньої діагностики цитопенічних станів; створено реєстр дітей з лімфопеніями для подальшого імунологічного дообстеження щодо виявлення імунodefіцитних станів, зокрема важкого комбінованого імунodefіциту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: цитопенія у новонароджених, лімфопенія, нейтропенія, комбінований імунodefіцит.

Clinical and pathophysiological characteristics and significance of newborn cytopenia (neutropenia, leukopenia and lymphopenia)

O.R. Boyarchuk, V.A. Mishchanchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Cytopenias are common laboratory findings in the neonatal period and have different reasons and characteristics. They occur as benign transitory conditions and also as potentially dangerous «masks» of immunodeficiency and infectious diseases.

Objective: to study frequency and causal factors of neutro-, lympho- and leukopenias in newborns and estimate their influence at quality of life and infectious morbidity rate.

Materials and methods. Medical records of 738 children, treated in newborn pathology department and intensive care department, were examined with absolute and relative count of neutrophils and lymphocytes. The thorough documental analysis of patients with cytopenias was provided and catamnesis of the follow-up infectious morbidity was took.

Results and conclusions. Neutropenia is a dominant type of cytopenias in infants (72.88%), it has benign transitory character in almost all cases and doesn't require any special correction; the most frequently type of comorbidity is combination of cytopenia and different infectious diseases (52.7%). The probably factors of newborn neutro- and lymphopenia development were established. There aren't correlation between follow-up infectious morbidity rate and cytopenia degree ($r=0,016$ for lymphopenias and $r=0,0015$ for neutropenias); the importance of clinical blood count (especially absolute neutrophils and lymphocytes count) for early diagnosis of cytopenic conditions was also determined; the register of children with lymphopenia was created with a goal of further immunological examination and diagnosis of immunodeficiency disorders, especially severe combined immunodeficiency.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: newborn cytopenia, lymphopenia, neutropenia, combined immunodeficiency.

Клинико-патогенетическая характеристика и значение цитопений (лимфо-, нейтро- и лейкопений) у новорождённых детей

О.Р. Боярчук, В.А. Мищанчук

Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Цитопении являются частыми лабораторными находками в периоде новорождённости, имеют полиэтиологический характер, бывают как доброкачественными (транзиторными), так и потенциально опасными «масками» инфекционных или иммунодефицитных заболеваний.

Цель: определение частоты и этиологических факторов нейтро-, лимфо- и лейкопений у новорождённых с оценкой их последующего влияния на инфекционную заболеваемость детей.

Материалы и методы. Ретроспективно проведено анализ 738 медицинских карт стационарных больных, находящихся на лечении в отделениях патологии новорождённых и интенсивной терапии новорождённых, с оценкой относительного и абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов. Проведен углублённый анализ документации пациентов с цитопениями, собраны катамнестические данные касательно инфекционной заболеваемости.

Результаты и выводы. Установлено, что нейтропения является доминирующим видом цитопений у новорождённых (72,88%) и в большинстве случаев носит доброкачественный транзиторный характер, не требуя специальной коррекции; наиболее часто цитопениям сопутствуют инфекционные заболевания (57,7%); установлены вероятные факторы развития нейтро- и лимфопений у детей в неонатальном периоде; не установлено корреляционной связи между катамнестически определённым уровнем инфекционной заболеваемости и степенью цитопении ($r=0,016$ для лимфопений и $r=0,0015$ для нейтропений); установлено важность общего анализа крови, в частности подсчёта абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов, для ранней диагностики цитопенических состояний; создан реестр детей с лимфопеніями для последующего иммунологического дообследования для выявления иммунодефицитных состояний, в особенности тяжёлого комбинированного иммунодефицита.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: цитопения, новорождённые, лимфопения, нейтропения, тяжёлый комбинированный иммунодефицит.

Вступ

Різноманітні відхилення гематологічних показників, зокрема лейко-, лімфо- та нейтропенії, є частими лабораторними знахідками при обстеженні дітей різного віку, особливо у періоді новонародженості [9]. Ці порушення можуть мати різні етіологічні та патогенетичні варіанти: дефекти мієло- чи лімфопоезу, перерозподіл циркулюючого та пристінкового пулу клітин, надмірна деструкція у кровоносному руслі. Зниження вмісту даних клітин у крові чи їхнього пулу в імункомпетентних органах викликає зниження стійкості до інфекційних захворювань [5].

Зазвичай ризик нейтропенії корелює з артеріальною гіпертензією у матері, асфіксією плоду, наявністю внутрішньшлуночкових крововиливів і часто призводить до розвитку неонатального сепсису, нозокоміальних інфекцій, грибкових уражень [6]. Наявність лімфопенії може бути проявом як імунodefіцитів, так й інфекційних захворювань. Більшість випадків є безсимптомними, проте під маскою благополуччя можуть ховатися такі важкі стани, як синдром Костмана при нейтропенії чи важкий комбінований імунodefіцит (ВКІД) при лімфопенії. Раннє їх виявлення сприяє наданню адекватної терапії (наприклад, трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин при ВКІД чи використанню G-CSF при важких нейтропеніях) та покращує якість життя таких пацієнтів.

Багато країн світу впроваджують у медичну практику скринінг новонароджених на ВКІД методом оцінки кільцевих структур лімфоцитів (TREC/KREC) [10,11,12], але в Україні дані методи ще не застосовуються. Імовірно, це є однією з причин пізньої діагностики низки імунodefіцитів. Водночас загальний аналіз крові (ЗАК) дає можливість запідозрити найбільш важкі імунodefіцитні стани чи інші гематологічні відхилення. Підрахунок абсолютного числа лімфоцитів та нейтрофілів є простим та дешевим методом виявлення цитопеній. З іншого боку, одноразове виявлення вищевказаних відхилень, особливо відносних значень, часто призводить до неправильної інтерпретації аналізів, необґрунтованого призначення лікарських засобів, що не відповідає принципам доказової медицини і викликає зсув співвідношення «ризик-користь» у бік ризику.

Метою роботи стало визначення частоти та особливостей неонатальних цитопеній (лейко-, лімфо- та нейтропеній), а також їх вплив на

інфекційну захворюваність та подальшу якість життя дітей задля подальшої діагностики потенційно небезпечних станів, зокрема імунodefіцитних розладів.

Матеріал і методи дослідження

Дане дослідження мало характер поздовжнього суцільного аналізу: ретроспективно було проаналізовано медичні карти 738 стаціонарних хворих, що знаходилися на лікуванні у відділенні патології новонароджених обласної лікарні протягом 2017–2018 рр. та відділенні інтенсивної терапії новонароджених протягом 2016–2017 рр. Оцінювали результати загального аналізу крові, зокрема кількість лейкоцитів, відсотковий вміст нейтрофілів та лімфоцитів (виконані лабораторним підрозділом лікарні мікроскопічним уніфікованим методом підрахунку лейкоцитів, та методом Шилінга для визначення лейкоцитарної формули) з наступним підрахунком абсолютного числа нейтрофілів та лімфоцитів. Абсолютне число нейтрофілів (АЧН) визначали за формулою [1]:

$$\text{АЧН} = \frac{(\% \text{ п/я} + \% \text{ с/я}) \times \text{к-сть лейкоцитів}}{100},$$

де п/я — паличкоядерні; с/я — сегментоядерні. Абсолютне число лімфоцитів (АЧЛ) визначали за формулою [14]:

$$\text{АЧЛ} = \frac{\% \text{ лейкоцитів} \times \text{к-сть лейкоцитів}}{100}.$$

Діагностичні критерії гематологічних відхилень були визначені таким чином:

- для лейкопенії — вміст лейкоцитів у периферичній крові $\leq 4 \times 10^9$ клітин/л [13], оскільки пропонується діагностичний рівень 5×10^9 клітин/л є досить неспецифічним у зв'язку з коливаннями норми лейкоцитів залежно від віку;
- для нейтропенії [2] — АЧН 1500 клітин/мкл, при цьому ступені важкості нейтропенії розподілялися таким чином:
 - 1) легкий — 1500–1001 клітин/мкл;
 - 2) помірний — 1000–501 клітин/мкл;
 - 3) важкий — 500–101 клітин/мкл;
 - 4) вкрай важкий — ≤ 100 клітин/мкл;
- для лімфопенії — ≤ 2500 /мкл [13].

Пацієнти, які відповідали вищевказаним критеріям, хоча б одноразово підлягали наступному вибірково до дослідженню з оцінкою додаткових показників (статеві-вікова структура, співвідношення міських та сільських жителів, термін лікування у стаціонарі, структура захво-

рюваності) та збором катamnестичних даних методом телефонного опитування після отримання добровільної інформованої згоди за розробленою анкетною, що включала набір запитань:

1. Як часто дитина хворіла на інфекційні захворювання за останній рік (або від моменту закінчення стаціонарного лікування для дітей віком менше 1 року)? Якими саме?

2. Якщо дитина хворіла на інфекційні захворювання, яким був їх перебіг (лихоманка, необхідність госпіталізації, антибіотикотерапія тощо)?

3. Як росте та розвивається дитина?

4. Чи проводилися повторні дослідження ЗАК? Чи були виявлені відхилення?

5. Чи були алергічні захворювання у дитини?

6. Чи дитина знаходиться на обліку в імунолога, чи проводилися імунологічні тести?

Період катamnестичного дослідження становив від 6 до 12 місяців.

Отримана інформація була внесена у таблицю та проаналізована за допомогою програмного забезпечення MS Excel 2010. Кореляційний зв'язок визначали за допомогою коефіцієнта Пірсона для числових параметричних даних, рівень достовірності становив $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Після ретроспективного аналізу медичної документації під вищевказані критерії підпадало 118 (15,98%) осіб, характеристичні ознаки вибірки наведено у табл. 1.

Відмінність у чисельності міських та сільських мешканців може пояснюватися меншими діагностично-лікувальними можливостями у сільській місцевості порівняно з міською та, відповідно, необхідністю направлення пацієнтів на третинний рівень надання медичної допомоги, важкими ускладненнями у зв'язку з пізньою діагностикою у сільській місцевості.

Вік обстежених дітей становив від 2-х діб до 28-и діб, молодше 7 діб було 44 (37,18%) немовляти.

Структуру захворюваності, враховуючи як основний, так і супутні діагнози у зв'язку з високою поширеністю коморбідності, зображено на рис. 1. Перше місце у структурі захворюваності посіли інфекційні причини (рис.1), серед яких переважали пневмонії (рис.2).

Окремо виділено метгемоглобінемію, оскільки індуктори утворення метгемоглобіну можуть мати і мієлотоксичну дію [7]. Досить часто траплялися поєднані випадки вроджених вад розвитку, зокрема найбільш часто — малі аномалії розвитку (вроджений стридор, гемангіоми,

непрохідність слізних шляхів тощо — 37%), вади розвитку серцево-судинної системи (26%) та опорно-рухового апарату (30%).

Структуру гематологічних відхилень відображено на рис. 3.

Лейкопенії виявлено у 14 (11,86%) немовлят: 1 випадок ізольованої лейкопенії (7,14%), 3 (21,43%) у поєднанні з лімфопенією, 8 (57,14%) у поєднанні з нейтропенією та 2 (14,28%) у поєднанні з лімфопенією та нейтропенією. Структура захворюваності у дітей з лейкопенією виявилася досить різномірною, інфекційні захворювання склали 35,7% (5), з них 60%(3) ГРІ. Оцінка лейкопеній не є досить релевантною, оскільки не демонструє кількісні зміни субпопуляцій лейкоцитів та, імовірно, носить неспецифічний характер як медикаментозно- чи вірус-індукована лейкопенія [8].

Нейтропенії спостерігалися у 86 (72,9%) дітей, з них легка — у 47 (54,7%), помірна — у 37 (43,0%), важка — у 2 (2,3%). Захворюваність серед дітей з нейтропенією розподілилася таким чином: при легкій нейтропенії 34,0% мали інфекційні хвороби (в усіх випадках — пневмонії), при помірній — 59,5% (включаючи пневмонії, остеомиєліт, внутрішньоутробні інфекції), при важкій інфекційних захворювань не виявлено (діагнози включали вроджену ваду серця та atopічний дерматит). Тобто спостерігається достовірне збільшення інфекційної захворюваності. Важка нейтропенія, імовірно, мала транзиторний характер, що пояснює малу кількість інфекційних ускладнень, проте невелике число спостережень також утруднює інтерпретацію результатів.

Лімфопенії виявлено у 29 (24,6%) дітей, з них ізольованих — 11 (37,9%), поєднаних із легкою нейтропенією — 10 (34,5%), з помірною — 7 (24,1%), з важкою — 1 (3,5%), з них у 18 (62,1%) визначалися інфекційні захворювання, здебільшого пневмонії.

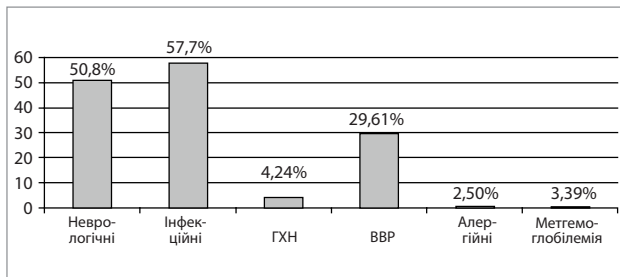
Цікавим виявилось те, що при кількарізних дослідженнях крові гематологічні відхилення переважно були виразнішими на момент виписки пацієнта.

При зборі катamnестичних даних виявлено, що кількість випадків інфекційних захворювань у дітей з цитопеніями становила в середньому $2,45 \pm 2,1$ за період спостереження. На імунокомпетентність дитини, імовірно, мали вплив різні фактори: вік, місце проживання, лактаційний статус тощо. При оцінці кореляційного зв'язку (рис. 4) між рівнем лімфопенії та захворюваності кореляції не виявлено ($r=0,016$), аналогічні дані отримано при оцінці

Таблиця 1

Характеристичні ознаки вибірки

Стать	Кількість
Чоловіча	47,46% (56)
Жіноча	52,54% (62)
Середній вік, $M \pm SD$	17,17 \pm 13,93 доби
Середня тривалість госпіталізації, $M \pm SD$	12,05 \pm 9,78 доби
Місце проживання	
Міські жителі	40,67% (48)
Сільські жителі	59,33% (70)



ГХН — гемолітична хвороба новонароджених

Рис. 1. Структура захворюваності у пацієнтів з цитопеніями

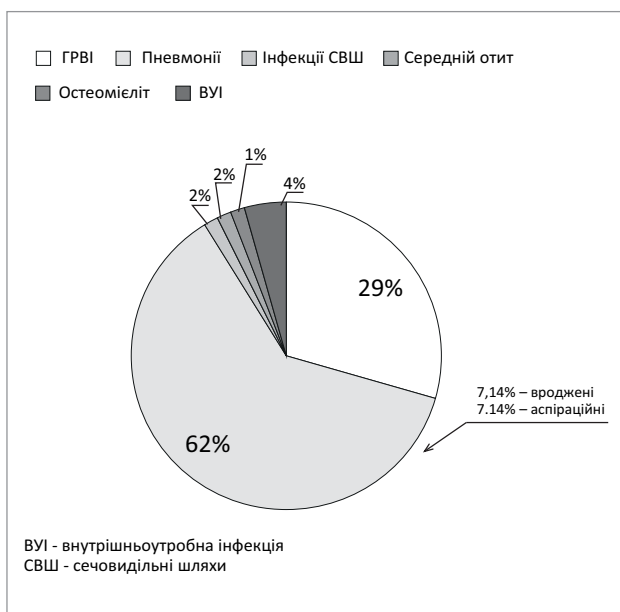


Рис. 2. Структура інфекційної захворюваності у пацієнтів з цитопеніями

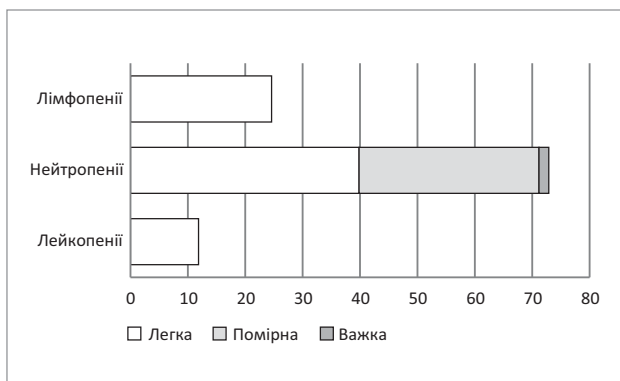


Рис. 3. Структура гематологічних відхилень

зв'язку при нейтропеніях ($r=0,0015$), хоча при аналізі кореляційного зв'язку у випадках помірної та важкої нейтропенії він виражений чіткіше, але недостатній для встановлення кореляції ($r=0,02$). У певній кількості пацієнтів захворюваність за період спостереження виходить за межі нормального розподілу (7 пацієнтів — 5,9% від вибірки хворих з гематологічними зрушеннями або 0,95% від загальної сукупності — обвід на рис.4) і становить 8–10 випадків різних інфекційних захворювань на рік (зокрема, пневмонії, ГРЗ) за умови відсутності відвідування дитячих закладів. В усіх дітей цієї категорії відзначалися персистуючі відхилення ЗАК при стаціонарному лікуванні (57,14% — нейтропенія, 28,57% — лімфопенія, 14,29% — комбіновані зміни), усім рекомендоване дообстеження та створені умови для безкоштовного дослідження ланок імунної системи з метою діагностики імунодефіцитних станів. Виявлено один летальний випадок внаслідок генералізованої інфекції у дитини з діагностованою при стаціонарному лікуванні лімфопенією, при патанатомічному дослідженні знайдено інволюцію тимусу: можливо, що смерть настала внаслідок недіагностованого імунодефіцитного стану, зокрема ВКІД. У двох дітей з лімфопенією та мікроцефалією в перші три місяці життя було генетично підтверджено синдром Ніймеген.

Катамнез показав, що у більшості випадків (75%) повторні гематологічні та імунологічні обстеження не проводилися, навіть при підвищеному рівні захворюваності, що може свідчити про низьку інформованість та настороженість щодо первинних імунодефіцитів лікарів усіх ланок надання медичної допомоги [3,4].

Таким чином, гематологічні відхилення у новонароджених, такі як лейко-, лімфота нейтропенії, є доволі частою лабораторною знахідкою, зокрема найчастіше виявляються легкі та помірні нейтропенії, друге місце у структурі цитопеній посідають лімфопенії, найрідше трапляються ізольовані лейкопенії, що найбільш імовірно пов'язано з компенсаторним зростанням одних субпопуляцій клітин при дефіциті інших (зростання кількості нейтрофілів при лімфопенії і навпаки, тощо).

Перше місце у структурі захворюваності новонароджених з цитопеніями, що знаходилися на стаціонарному лікуванні, посідають інфекційні хвороби, зокрема пневмонії. Найбільшу кількість інфекційної патології виявлено у дітей з лімфопеніями, а також у випадках помірної нейтропенії порівняно з легкою. У випадках ней-

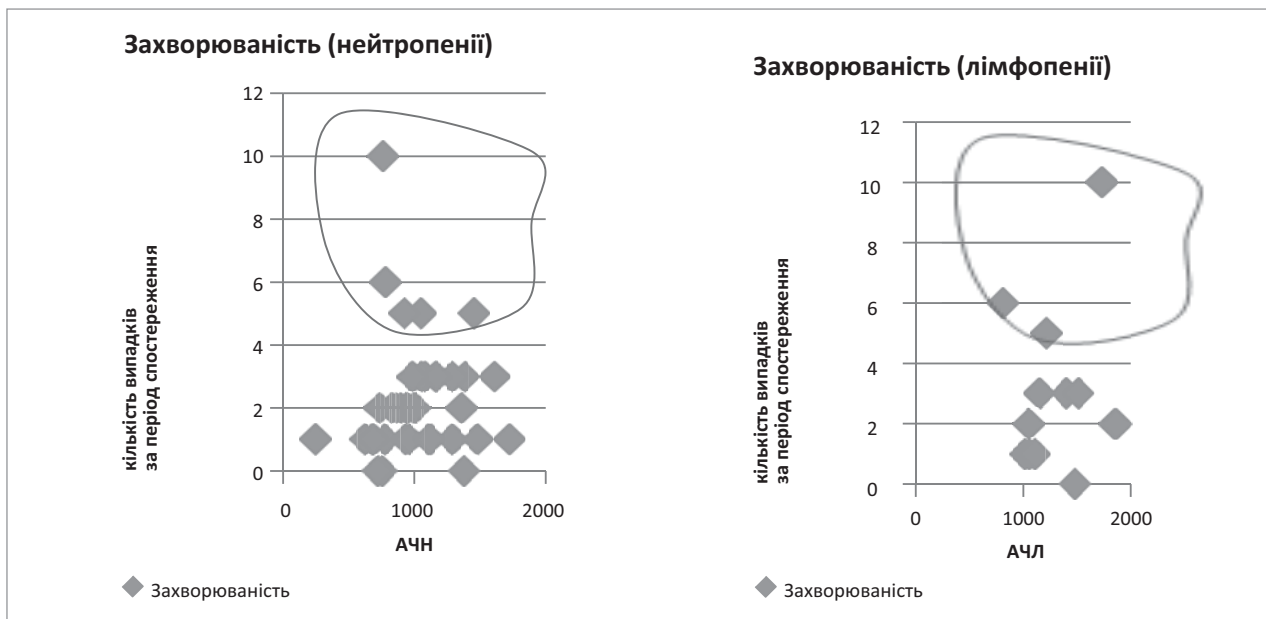


Рис.4. Кореляційний зв'язок між ступенем цитопенії та рівнем захворюваності

тропенії зниження пулу даних клітин, імовірно, не є причиною інфекційного ускладнення, а його наслідком, у зв'язку з перерозподілом циркулюючого та маргінального пулу лейкоцитів або ж індукованою деструкцією поліморфноядерних лейкоцитів. У великій кількості цих пацієнтів спостерігалися й інші фактори, які корелюють з ризиком виникнення нейтропенії (зокрема, наявність внутрішньошлункового крововиливу, асфіксії при пологах, недоношеність, артеріальна гіпертензія у матері, гемолітична хвороба новонароджених тощо). У випадках лімфопенії, зниження вмісту лімфоцитів у більшості пацієнтів, імовірно, носить транзиторний характер, але не виключена наявність імунodefіцитних захворювань, зокрема ВКІД.

Виявлений вищий ризик розвитку цитопеній у кінці стаціонарного лікування (перед виписуванням), імовірно, пов'язаний з ятрогенними причинами: використання антибактеріальної терапії, особливо напівсинтетичних пеніцилінів, барбітуратів та інших засобів [5]. Дані призначення повинні супроводжуватися контролем ЗАК під час і після виписування з метою вчасного виявлення гематологічних відхилень

Відсутність достовірного зв'язку між рівнем інфекційної захворюваності та ступенем цитопенії, діагностовної при стаціонарному лікуванні, як у випадках нейтро-, так і лімфопеній, може свідчити про доброякісний, транзиторний характер більшості цитопеній. Проте у всіх випадках гематологічних відхилень необхідне повторне дослідження крові.

Кількість дітей з підвищеним рівнем інфекційної захворюваності становить 0,95% від загальної сукупності, проте за відсотками ховаються людські життя. З метою виявлення імунodefіцитних станів усім дітям рекомендовано дообстеження імунного статусу та забезпечено умови для його здійснення, плануються розширені скринінгові програми для раннього виявлення таких станів з наступною кваліфікованою імунологічною консультацією. Визначено необхідність поглибленого дообстеження усіх пацієнтів з персистуючою нейтро- чи лімфопенією.

Створення реєстру пацієнтів з цитопеніями, зокрема лімфопеніями, дозволить проводити подальше поглиблене спостереження та у разі необхідності призначення імунологічних досліджень для діагностики у них імунodefіцитних станів, зокрема КІД.

Необхідно інформувати батьків та лікарів усіх ланок надання медичної допомоги, особливо первинної, щодо потреби у повторних гематологічних дослідженнях при виявленні будь-яких відхилень у кількості лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, а також важливість інформування громадськості, зокрема медичної спільноти, щодо проблеми імунodefіцитних станів, можливостей простих методів, зокрема загального аналізу крові (зокрема з підрахунком АЧН та АЧЛ) у їхній діагностиці та необхідність впровадження державних скринінгових програм, зокрема TREC/KREC методу для виявлення комбінованих імунodefіцитів.

Висновки

1. У новонароджених дітей найчастіше спостерігали нейтропенії (72,9%) та лімфопенії (24,6%).

2. Серед причинних факторів цитопеній у новонароджених дітей переважали інфекційні захворювання, зокрема пневмонія.

3. Виявлені цитопенії не мали суттєвого впливу на подальший розвиток рецидивних інфекцій у дітей першого року життя, проте в окремих випадках виявлена лімфопенія була однією з ранніх ознак встановленого чи запідозреного первинного імунodefіциту.

4. Виявлення стійкої лімфопенії при народженні чи в перші місяці життя дитини, осо-

бливо при поєднанні з інфекціями і/чи певними фенотиповими ознаками потребує подальшого дообстеження для виключення первинного імунodefіциту з порушенням клітинної ланки імунітету.

Перспективи подальших досліджень.

Проведення скринінгу цитопеній у дітей старшого віку з метою доповнення реєстру потенційних хворих на імунodefіцитні стани, продовження катамнестичного спостереження за обстеженими хворими, обстеження клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих із груп ризику.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al-Gwaitz LA. (2007). The diagnostic value of absolute neutrophil count, band count and morphologic changes of neutrophils in predicting bacterial infections. *Medical Principles and Practice*. 16(5): 344–7.
- Boxer L. (2002, Apr). Neutropenia: causes and consequences. *Seminars in Hematology*. 39(2): 75–81.
- Boyarchuk O, Volokha A, Harijan T. (2018). Primary immunodeficiencies: regional, national and global challenges. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 3: 142–145. [Боярчук О.Р., Волоха А.П., Гаріян Т.В., Дмитраш Л.М. (2018) Первинні імунodefіцити: регіональні, національні та глобальні виклики. *Вісник наукових досліджень*. 3: 142–145].
- Boyarchuk O, Lewandowicz-Uszynska A, Kinash M, Haliyash N et al. (2018). Physicians' awareness concerning primary immunodeficiencies in the Ternopil Region of Ukraine. *PediatiraPolska*. 93(3): 221–228.
- Celkan T, Ko? B? (2015). Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turkish Archives of Pediatrics*. 50(3): 136–44.
- Del Vecchio A, Christensen RD (2012). Neonatal neutropenia: what diagnostic evaluation is needed and when is treatment recommended? *Early Human Development*. 88; 2: 19–24.
- Esbenshade AJ, Ho RH. (2011). Dapsone-induced methemoglobinemia: a dose-related occurrence? *Cancer*. 117(15): 3485–92.
- Kisliak NS, Mamedova EA. (1991, Oct). Alloimmune neutropenia in newborns. *Gematology and Transfuziologiya*. 36(10): 32–5. [Кисляк НС, Мамедова ЕА. (1991, Окт). Аллоиммуннаянейтропения у новорожденных. *Гематология и трансфузиология*. 36(10): 32–5.].
- Maheshvari A. (2014) Neutropenia in the newborn. *Current Opinion in Hematology*. 21(1): 43–9.
- Puck JM. (2011). Neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *Current opinion in Pediatrics*. 23(6): 667–73.
- Shereen S El-Sayed. (2013). Neonatal screening for absolute lymphopenia. *Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology*. 11(2): 75–81.
- Skokowa J, Germeshausen M, Zeidler C, Welte K. (2007). Severe congenital neutropenia: inheritance and pathophysiology. *Current Opinion in Hematology*. 14: 22–28.
- Walker H. (1990). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; Chapter: 153.
- Young B, Lye D. (2014). The absolute lymphocyte count accurately estimates CD4 counts in HIV-infected adults with virologic suppression and immune reconstitution. *Journal of the International AIDS Society*. 17;4(3): 19680.

Відомості про авторів:

Боярчук Оксана Романівна — д. мед. н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>

Міщанчук Віктор Анатолійович — студент 6 курсу медичного факультету Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-2992-8334>

Стаття надійшла до редакції 30.04.2019 р., прийнята до друку 09.10.2019 р.

УДК 616-053.31:616-053.1:616.98:616-097

А.А. Маммадова

Состояние цитокинового профиля у новорожденных с внутриутробными инфекциями

Научно-исследовательский институт педиатрии имени К. Фараджевой, г. Баку, Республика Азербайджан

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):61-63; doi 10.15574/SP.2019.102.61

For citation: Mammadova AA. (2019). The state of the cytokine profile in newborns with intrauterine infections. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 61-63. doi 10.15574/SP.2019.102.61

Ранняя диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных остается актуальной, в связи с чем в последние годы большой интерес представляет исследование роли показателей иммунитета в патогенезе инфекционных заболеваний у новорожденных.

Цель: изучить особенности цитокинового профиля у детей различного гестационного возраста, родившихся с внутриутробными инфекциями.

Материалы и методы. Для оценки уровня медиаторов иммунного ответа при внутриутробных инфекциях у новорожденных различного гестационного возраста определяли в крови уровни IL-8, IL-10, TNF α .

Результаты. Изучение особенностей иммунного статуса у новорожденных детей, родившихся с внутриутробной инфекцией, показало, что изменение соотношений медиаторов воспаления коррелирует с тяжестью инфекционного процесса. Выявлена общая тенденция повышения уровня провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF α), как у доношенных, так и у недоношенных детей с внутриутробными инфекциями. В то же время содержание IL-10 у доношенных и недоношенных с внутриутробной инфекцией уменьшается по сравнению с детьми контрольной группы.

Выводы. У новорожденных с внутриутробными инфекциями и разным гестационным возрастом, доношенных и недоношенных, отмечается дисбаланс цитокинового профиля, что подтверждается увеличением уровня провоспалительных цитокинов и снижением уровня противовоспалительных цитокинов по сравнению с неинфицированными детьми.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, интерлейкины, показатели иммунитета.

The state of the cytokine profile in newborns with intrauterine infections

AA. Mammadova

Scientific researches Institutes of Pediatrics named after K. Farajeva, Baku, Azerbaijan

The early diagnosis of infectious and inflammatory diseases in newborns remains relevant to date, and therefore, in recent years, of great interest is the study of the role of immunity indicators in the pathogenesis of infectious diseases in newborns.

Aim. To study the features of the cytokine profile in children of different gestational age, born with intrauterine infections.

Materials and methods. To assess the level of mediators of the immune response during intrauterine infections in newborns of different gestational age, the levels of IL-8, IL-10, TNF α were determined in the blood.

Results. The study of the characteristics of the immune status in newborn babies born with intrauterine infection showed that a change in the ratios of inflammatory mediators correlates with the severity of the infection process. The results obtained indicate a general tendency to increase the level of pro-inflammatory cytokines (IL-8, TNF α) in both full-term and premature babies with intrauterine infections. Changes in the level of IL-10 are of a different nature, so, in contrast to proinflammatory cytokines, the content of IL-10 in full-term and premature infants is reduced compared with children in the control group.

Conclusions. In newborns with different gestational ages of full-term and premature infants with intrauterine infections, there was an imbalance in the cytokine profile, which is confirmed by an increase in the level of pro-inflammatory cytokines and a decrease in the level of anti-inflammatory cytokine in comparison with uninfected children.

The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution. The informed consent of patients and parents of children (or their guardians) was obtained for the studies.

The author claims no conflict of interest.

Key words: intrauterine infection, interleukins, parameters of immunity.

Стан цитокинового профілю у новонароджених з внутрішньоутробними інфекціями

А.А. Маммадова

Науково-дослідний інститут педіатрії імені К. Фараджевої, м. Баку, Республіка Азербайджан

Рання діагностика інфекційно-запальних захворювань у новонароджених залишається актуальною, у зв'язку з чим останніми роками великий інтерес становить дослідження ролі показників імунітету у патогенезі інфекційних захворювань у новонароджених.

Мета: вивчити особливості цитокинового профілю у дітей різного гестаційного віку, що народилися з внутрішньоутробними інфекціями.

Матеріали і методи. Для оцінки рівня медіаторів імунної відповіді при внутрішньоутробних інфекціях у новонароджених різного гестаційного віку визначали у крові рівні IL-8, IL-10, TNF α .

Результати. Вивчення особливостей імунного статусу у новонароджених дітей, що народилися з внутрішньоутробною інфекцією, показало, що зміна співвідношень медіаторів запалення корелює з важкістю інфекційного процесу. Виявлена загальна тенденція підвищення рівня прозапальних цитокинів (IL-8, TNF α), як у доношених, так і у недоношених дітей з внутрішньоутробними інфекціями. Водночас вміст IL-10 у доношених і недоношених з внутрішньоутробною інфекцією зменшується порівняно з дітьми контрольної групи.

Висновки. У новонароджених з внутрішньоутробними інфекціями і різним гестаційним віком, доношених і недоношених, спостерігається дисбаланс цитокинового профілю, що підтверджується збільшенням рівня прозапальних цитокинів і зниженням рівня протизапальних цитокинів порівняно з неінфікованими дітьми.

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 батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція, інтерлейкіни, показники імунітету.

Введение

Проблема инфекционных заболеваний в неонатологии является одной из актуальных, так как в последние годы отмечается неуклонный рост данной патологии [2,6]. Согласно обобщенным литературным данным, более 10% новорожденных внутриутробно инфицируются различными микроорганизмами [3,4,6,8,10]. Реализация внутриутробной инфекции (ВУИ) у новорожденного зависит от его иммунитета [6].

Ранняя диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных остается актуальной, в связи с чем продолжается поиск информативных диагностических методик [3,5,7]. К ним относятся исследование цитокинового статуса, определение белков острой фазы (С-реактивный белок) и прокальцитонина, а также другие диагностические тесты, характеризующиеся выявлением того или иного достоверно отличающегося параметра.

При рождении ребенка с низкой оценкой по Апгар (<7 баллов) в пуповинной сыворотке повышены концентрации TNF α , IL-6 и IL-10, а в крови матери до родов достоверно выше средние уровни TNF α , IL-6, IL-10 и IL-1ra. Исследования показывают, что уровни цитокинов в крови матери до родов и в пуповинной сыворотке плода при беременности на фоне носительства антител к *C. trachomatis* и многоводия в определенной степени взаимосвязаны с наличием признаков ВУИ у новорожденного. Уровень провоспалительных и противовоспалительных медиаторов воспаления у новорожденных от матерей с инфицированным плодным яйцом достоверно превышает аналогичные показатели неинфицированных новорожденных [1,4,9]. В связи с этим большой интерес представляют исследования роли

про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе инфекционных заболеваний у новорожденных.

Цель исследования: изучить особенности цитокинового профиля у детей различного гестационного возраста, родившихся с ВУИ.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 158 новорожденных детей различного гестационного возраста, родившихся с ВУИ (основная группа). В зависимости от срока гестации обследуемые дети основной группы были разделены на две подгруппы: 1А подгруппу составили 110 доношенных детей (37–42 недели гестации), 1В подгруппу — 48 недоношенных новорожденных детей (28–36 недель гестации). В контрольную (2-ю) группу отнесены 76 здоровых новорожденных детей без ВУИ, которые в зависимости от срока гестации были разделены на 2А подгруппу — доношенные (60 детей) и 2В — недоношенные (16 детей).

Включенные в исследование дети были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и патологии новорожденных НИИ педиатрии имени К. Фараджевой за период 2015–2018 гг. Диагноз внутриутробного инфицирования устанавливался при помощи методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие пациентов и родителей детей (или их опекунов)

Для оценки уровня медиаторов иммунного ответа новорожденных в сыворотке пуповинной крови определяли уровни интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), а-частиц фактора некроза опухоли (TNF α). Материалом для иммунологического исследования служила пуповинная кровь в количестве 10 мл (5 мл с гепарином и 5 мл без гепарина). Исследование концентрации цитокинов и TNF α определяли методом твердофазного ИФА. Статистическая обработка результатов были проведены в электронной таблице EXCEL-2013 и пакете SPSS-20.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение особенностей иммунного статуса у новорожденных детей, родившихся с ВУИ, показало, что изменение соотношений медиа-

Таблица

Уровни цитокинов у новорожденных исследуемых групп

Показатель	Уровни цитокинов у новорожденных исследуемых групп			
	1А (n=54)	1В (n=22)	2А (n=8)	2В (n=4)
IL-8	145,7±5,3* (31,5–199,1)	135,8±9,5* (39,6–198,1)	14,9±0,8 (11,23–17,15)	14,2±0,8 (11,87–15,62)
IL-10	4,5±0,3* (1,01–8,16)	4,2±0,4* (1,01–8,2)	11,8±0,4 (9,41–13,5)	11,2±0,6 (9,92–12,4)
TNF α	7,43±0,13* (6–9,9)	7,07±0,17* (5,9–8,3)	2,06±0,32 (1,33–3,4)	1,46±0,10 (1,25–1,75)

Примечание: *статистическая значимая разница с показателями контрольной группы детей р<0,001.

торов воспаления коррелирует с тяжестью инфекционного процесса. В таблице показаны результаты исследования медиаторов иммунного ответа у новорожденных исследуемых групп.

При всем многообразии характеристик патологического процесса продолжительность и интенсивность его следует рассматривать с точки зрения взаимодействия эффекторных звеньев иммунной системы, участие которых во многом обусловлено каскадом и соотношением между собой продукции цитокинов и их противовоспалительных аналогов.

Концентрация IL-8 в сыворотке крови у детей с ВУИ была достоверно выше, чем в контрольной группе, в среднем приблизительно в 10 раз. Так, у доношенных детей с ВУИ 1А группы — $145,7 \pm 5,3$, у недоношенных детей 1В группы — $135,8 \pm 9,5$, что статистически достоверно отличается от контрольной группы — $14,9 \pm 0,8$ и $14,2 \pm 0,8$ соответственно ($p < 0,001$).

Высокий уровень провоспалительного цитокина IL-8 отражает степень тяжести инфекционного процесса и, соответственно, определяет роль противовоспалительного цитокина IL-10. В основной группе уровень IL-10 статистически достоверно — в 2,6 раза — был ниже уровня

у неинфицированных новорожденных ($4,5 \pm 0,3$ в 2А группе и $4,2 \pm 0,4$ в 2В группе, $p < 0,001$).

Уровень TNF α у недоношенных детей в 1В группе достоверно превысил в 4,8 раза показатели контрольной группы — 7,07 и $1,46 \pm 0,10$ соответственно, у доношенных детей 1А группы был выше в 3,7 раза по отношению к контрольной 2А группе — $7,43 \pm 0,13$ и $2,06 \pm 0,32$ соответственно ($p < 0,001$).

Выводы

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об общей тенденции повышения уровня провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF α), как у доношенных, так и у недоношенных детей с ВУИ. Иной характер носят изменения уровня IL-10. Так, в отличие от провоспалительных цитокинов, содержание IL-10 у доношенных и недоношенных с инфекцией уменьшается по сравнению с детьми контрольной группы. Наблюдаемая высокая индивидуальная вариабельность иммунологических показателей не позволяет рекомендовать их в качестве самостоятельных диагностических критериев.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

1. Botvin'eva IA, Renge LV, Zorina VN, Zorina RM et al. (2013). Cytokine levels in maternal blood and umbilical cord sera from women with symptoms of intrauterine infection. *Medical Immunology*. 15(3): 277–282 [Ботвиньева ИА, Ренге ЛВ, Зорина ВН, Зорина РМ и др. (2013). Уровни цитокинов в венозной и пуповинной крови у женщин с признаками внутриутробной инфекции. *Медицинская иммунология*. 15(3): 277–282] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-3-277-282>
2. Volodin NN, Degtyareva MV. (2001). Immunology of the perinatal period *Pediatrics*. 4: 4–8 [Володин НН, Дегтярева МВ. (2001). Иммунология перинатального периода. *Педиатрия*. 4: 4–8].
3. Dolgikh TI, Belkova TN, Tirskaia Yul. (2014). Evaluation of cytokine regulation in the diagnostic algorithm for intrauterine infections in newborns from mothers at high risk. *Cytokines and Inflammation*. 13;1: 47–50 [Долгих ТИ, Белкова ТН, Тирская ЮИ. (2014). Оценка цитокиновой регуляции в алгоритме диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных от матерей группы высокого риска. *Цитокины и воспаление*. 13;1: 47–50].
4. Novikova ON, Ushakova GA, Vavin GV. (2014). Immune response mediators of the mother and newborn in intrauterine infection. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 13;4: 74–77 [Новикова ОН, Ушакова ГА, Вавин ГВ. (2014). Медиаторы иммунного ответа матери и новорожденного при внутриутробном инфицировании. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 13;4: 74–77].
5. Rusakova LA. (2011). Modern approaches to the diagnosis of intrauterine infection of the fetus. *Bulletin of RSMU*. 2: 161 [Русакова ЛА. (2011). Современные подходы к диагностике внутриутробного инфицирования плода. *Вестн РГМУ*. 2: 161].
6. Zinserling VA, Melnikova VF (2002). Perinatal infections: A practical guide. St. Petersburg: Albi: 352 [Цинзерлинг ВА, Мельникова ВФ (2002). Перинатальные инфекции: Практическое руководство. СПб: Элби: 352].
7. Pinninti SG, Ross SA, Shimamura M, Novak Z et al. (2015). Comparison of saliva PCR assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 34: 536–537.
8. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. (2016). Intrauterine growth restriction — part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 29: 3977–3987.
9. Torgerson PR, Mastroiacovo P. (2013). The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 91: 501–508.
10. Yamamoto R, Ishii K, Shimada M, Hayashi S et al. (2013). Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*. 39: 653–657.

Відомості про авторів:

Маммадова Айгюн — НДІ педіатрії імені К. Фараджевої. Адреса: Республіка Азербайджан, м. Баку, вул. Басти Багірової, 17.
Стаття надійшла до редакції 08.05.2019 р., прийнята до друку 15.10.2019 р.

УДК 616-053.2-616.056.7

В.Л. Кашіна-Ярмак^{1,3}, Г.В. Кукуруза^{1,2}, А.О. Голобородько³

Коморбідні стани у дітей із синдромом Дауна: проблемні питання медико-психологічного спостереження та реабілітації (огляд літератури і власні спостереження)

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків

²БФ «Інститут раннього втручання для дітей з порушеннями розвитку та дітей-інвалідів», м. Харків, Україна

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):64-71; doi 10.15574/SP.2019.102.64

For citation: Kashina-Yarmak V, Kukuruza A, Goloborodko A. (2019). Comorbid conditions in children with Down syndrome: problem questions of medical, psychological supervision and rehabilitation (review of literature and own observations). Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 64-71. doi 10.15574/SP.2019.102.64

Мета: визначення основної коморбідної патології у дітей із синдромом Дауна, обґрунтування заходів спостереження і реабілітації.

Матеріали і методи. Наведено дані літератури, а також результати власного спостереження за 50 дітьми із синдромом Дауна віком від двох місяців до трьох з половиною років, які проходили реабілітаційні курси на базі БФ «Інститут раннього втручання для дітей з порушеннями розвитку та дітей-інвалідів».

Результати. У дітей із синдромом Дауна відзначається висока частота аномалій розвитку та патологічних станів, які впливають на функціональні можливості їх життєзабезпечуючих систем, що потребує проведення певних медико-профілактичних і терапевтичних (у тому числі оперативних, медикаментозних) заходів. Основним завданням медичного супроводу такої дитини є своєчасна діагностика цих станів, їх корекція проводиться за тими самими принципами, що і у дітей без хромосомних порушень. Поєднання кількох патологічних станів, що є характерною особливістю цих дітей, ускладнює проведення реабілітаційних заходів. Не встановлено чітко визначених комбінацій патології та впливу різних комбінацій на результативність реабілітації, тому медичний супровід дітей із синдромом Дауна повинен мати індивідуальний характер і визначатися потребами конкретної дитини на певному етапі її розвитку.

Висновки. Наявність коморбідних станів впливає на перебіг періоду дитинства та можливості медико-психологічної реабілітації у дітей із синдромом Дауна. Медичний супровід таких дітей має велике значення, оскільки своєчасне виявлення патології з проведенням корекції визначає обсяг та ефективність індивідуальних реабілітаційних програм.

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 батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, синдром Дауна, фізичний розвиток, аномалії розвитку, коморбідна патологія.

Comorbid conditions in children with Down syndrome: problem questions of medical, psychological supervision and rehabilitation (review of literature and own observations)

V. Kashina-Yarmak^{1,3}, A. Kukuruza^{1,2}, A. Goloborodko³

¹State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

²Charity Fund Early Intervention Institute for children with developmental disorders and disabled children, Kharkiv, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The aim. Determination of the main comorbid pathology in children with Down syndrome, the rationale for monitoring- groundings of monitoring and rehabilitation measures.

Materials and methods. The paper presents data from literary sources, as well as the results of authors' follow-up of 50 children with Down syndrome aged two months to three and a half years old, who underwent rehabilitation courses at Charity Fund Early Intervention Institute for children with developmental disorders and disabled children.

Results. Children with Down syndrome have a high incidence of developmental abnormalities and pathological conditions affecting functional capabilities of their life supporting systems, which requires certain medical-prophylactic and therapeutic (including surgical, medicamental) measures. The main task of medical support for such a child is diagnosis of these conditions; their correction is carried out according to the same principles as in children without chromosomal abnormalities. Combination of several pathological conditions, which is a characteristic feature of these children, complicates the implementation of rehabilitation measures. No well-defined combinations of pathology and influence of different combinations on the efficacy of rehabilitation have been established; therefore, medical support of children with Down syndrome should be individualized and determined by the needs of a particular child at a certain stage of his/her development.

Conclusion. The presence of comorbid conditions affects the period of childhood and possibilities of medical and psychological rehabilitation in children with Down syndrome. Medical support of these children is of high importance because timely detection of pathology with its correction determines the scope and efficacy of individual rehabilitation programs.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, Down syndrome, physical development, developmental anomalies, comorbid pathology.

Коморбидные состояния у детей с синдромом Дауна: проблемные вопросы медико-психологического наблюдения и реабилитации (обзор литературы и собственных исследования)

В.Л. Кашіна-Ярмак^{1,3}, А. В. Кукуруза^{1,2}, А.А. Голобородько³

¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

²БФ «Институт раннего вмешательства для детей с нарушениями развития и детей-инвалидов», г. Харьков, Украина

³Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, медицинский факультет, Украина

Цель: определение основной коморбидной патологии у детей с синдромом Дауна, обоснование мероприятий наблюдения и реабилитации.

Материалы и методы. Представлены данные литературы, а также результаты собственного наблюдения за 50 детьми с синдромом Дауна в возрасте от двух месяцев до трех с половиной лет, которые проходили реабилитационные курсы на базе БФ «Институт раннего вмешательства для детей с нарушениями развития и детей-инвалидов».

Результаты. У детей с синдромом Дауна отмечается высокая частота аномалий развития и патологических состояний, влияющих на функциональные возможности их жизнеобеспечивающих систем, что требует проведения определенных медико-профилактических и терапевтических (в том числе оперативных, медикаментозных) мероприятий. Основной задачей медицинского сопровождения такого ребенка является диагностика этих состояний, их коррекция проводится по тем же принципам, что и у детей без хромосомных нарушений. Сочетание нескольких патологических состояний, являющееся характерной особенностью этих детей, осложняет проведение реабилитационных мероприятий. Не установлено строго определенных комбинаций патологии и влияния различных комбинаций на результативность реабилитации, поэтому медицинское сопровождение детей с синдромом Дауна должно носить индивидуальный характер и обуславливаться потребностями конкретного ребенка на определенном этапе его развития.

Выводы. Наличие коморбидных состояний влияет на течение периода детства и возможности медико-психологической реабилитации у детей с синдромом Дауна. Медицинское сопровождение таких детей имеет большое значение, поскольку своевременное выявление патологии с проведением коррекции определяет объем и эффективность индивидуальных реабилитационных программ.

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).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, синдром Дауна, физическое развитие, аномалии развития, коморбидная патология.

Синдром Дауна (СД) — це хромосомна аномалія, яка характеризується наявністю у дитини типового фенотипу та зниженням інтелектуального розвитку. Багатьма дослідниками вказується на високу частоту у таких пацієнтів численних аномалій і патологічних станів, які можуть викликати порушення функціонального стану життєзабезпечуючих органів, що потребує певних медико-реабілітаційних (у тому числі оперативних, медикаментозних) заходів [1,5,39,41]. Поєднання цих патологічних відхилень різняться у кожного індивідууму, але в усіх випадках їх наявність утруднює перебіг раннього періоду життя дитини із СД. Тобто малюкам із СД притаманна коморбідність патологічних станів, що потребує від медичних працівників, які здійснюють за ними спостереження, проведення превентивних діагностичних і лікувальних заходів [21,39,41].

Загальновідомо, що діагноз СД встановлюється відразу після народження дитини за наявністю типових ознак (диспластичних рис обличчя, голови, диспропорцій тулуба і кінцівок, шкірної складки на шиї, складки на кистях тощо), підтверджується хромосомним аналізом. Усі діти із цією патологією характеризуються м'язовою гіпотонією та відставанням у психомоторному розвитку різного ступеня [2,5].

Особливості психоемоційної сфери дітей із СД обумовлені специфічними анатомічними змінами центральної нервової системи у вигляді зменшеного об'єму головного мозку, його диспропорції, недостатньо розвинутого гіпокампа, мозочка, дегенеративних змін нейронів лобової та скроневої часток [10,18]. Дослідни-

ками встановлено, що ступінь важкості анатомо-функціональних порушень визначається окислювальним стресом, який призводить до мітохондріальної дисфункції та метаболічних розладів [16,38].

Сьогодні батьки значно рідше відмовляються від новонароджених із СД, тобто все більше таких дітей потрапляють у сприятливі для розвитку та соціалізації умови, виховуються в сім'ях і спостерігаються в поліклініках за місцем проживання. Це потребує від спеціалістів першої ланки (педіатрів та сімейних лікарів) знань стосовно типових особливостей здоров'я таких дітей, особливо коморбідних станів, оскільки цьому питанню приділяється недостатньо уваги при навчанні майбутніх лікарів і медичних сестер.

Метою даної публікації є визначення основної коморбідної патології у дітей із СД, обґрунтування заходів спостереження та реабілітації. При цьому слід зауважити, що нагляд за дитиною з обмеженими можливостями здійснює лікар-педіатр (сімейний лікар) згідно з наказом МОЗ України №685 від 20.10.2015 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при синдромі Дауна». Саме він повинен вміти визначити ознаки коморбідних щодо СД станів і залучити до проведення реабілітаційних або лікувальних заходів лікарів інших спеціальностей, психологів і педагогів, які мають досвід роботи з такими пацієнтами.

У статті наведено дані літератури та результати власних досліджень на основі спостереження за 50 дітьми із СД віком від двох місяців

до трьох з половиною років, які проходили реабілітаційні курси у БФ «Інститут раннього втручання для дітей з порушеннями розвитку та дітей-інвалідів», що знаходиться на базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України». Безпосередньо з дитиною і сім'єю працювали два спеціалісти залежно від встановлених потреб на час обстеження. Лікарем-педіатром здійснювався огляд при першій-другій зустрічі та протягом усього періоду спостереження не рідше одного разу на рік. За показаннями до медичного нагляду залучалися фахівці різних спеціальностей.

Дослідження проводилося відповідно до вимог стандартів біоетики, протокол дослідження було затверджено Локальним етичним комітетом ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України».

Зосередимо увагу на основних ланках у роботі лікаря, який здійснюватиме нагляд за дитиною із СД.

Оцінка фізичного розвитку проводиться за показниками загальноприйнятих антропометричних вимірів. Багатьма дослідниками вказується на затримку показників фізичного розвитку у більшості таких дітей, тому за даними російських вчених були розроблені перцентильні таблиці саме для дітей із СД, з якими і проводиться порівняння даних кожної дитини [13].

Вроджені аномалії та вади розвитку внутрішніх органів реєструються майже у половини дітей із СД і мають великий вплив на сприятливість перебігу раннього періоду дитинства. Значний відсоток (до 90%) у структурі займають вроджені вади серця, їх частота (45,5–53,0%) підтверджена багатьма незалежними дослідженнями в різних країнах світу [1,12,40,43]. Серед них найчастіше реєструються ендокардіальні дефекти (міжпередсердної перетинки – у 30% випадків, міжшлуночкової – у 23%, їх поєднання – майже в кожній десятій дитини), які можуть бути ізольованими або поєднуватися з іншими вадами. Слід пам'ятати, що легенева гіпертензія при вроджених вадах серця у дітей із СД розвивається значно раніше, ніж у інших пацієнтів. Корекція вроджених вад серця у дітей із СД проводиться в ті самі строки та в тому самому обсязі, що й у дітей без наявності трисомії. Аналіз результатів оперативної корекції вад серця в таких пацієнтів показав, що дотримання оптимальних строків оперативного втручання підвищило відсоток

виживання дітей із СД і вродженими вадами серця до 90%. Також слід зазначити, що у дітей із цією патологією спостерігається сповільнення закриття функціонуючого овального вікна (у віці одного-двох років).

Особливістю перебігу вроджених вад серця у дітей із трисомією вважаємо труднощі щодо визначення декомпенсації та розвитку серцевої недостатності в них, які обумовлені схожістю клінічних ознак синдрому та патології серцево-судинної системи (особливості вигодовування, м'язова гіпотонія, затримка фізичного розвитку). Це обумовлює необхідність ретельного моніторингу стану системи кровообігу у дітей із СД. Також слід зазначити, що характер анатомічних особливостей серцево-судинної системи має важливе значення для вибору обсягів фізичної реабілітації таких дітей.

У нашому дослідженні вроджені вади серця діагностовано у 40,0% пацієнтів, у половини з них мали місце комбіновані вади, що потребували оперативного втручання на першому році життя. 20,0% дітей мали дефект міжпередсердної перетинки некритичних розмірів. Усім пацієнтам діагноз було встановлено в неонатальному періоді завдяки налагодженій у Харківській області системі ехоскопічного скринінгу, діти знаходяться під спостереженням педіатрів-кардіологів і кардіохірургів [6].

Вроджені аномалії інших органів частіше представлені вадами розвитку травного тракту (за даними різних авторів, до 15% – атрезії стравоходу або дванадцятипалої кишки, пілоростеноз, трахеостравохідні нориці, гастроєзофагеальні рефлюкси значного ступеня, що потребують фундоплікації), органу зору (до 9%), сечовидільної системи (до 6%) [40]. Клінічна симптоматика цих станів на ранніх етапах життя дитини із СД маскується у зв'язку з особливостями психомоторного розвитку, м'язовою гіпотонією й іншими чинниками, що визначає потребу в додатковому обстеженні [1,5].

Частота вроджених вад системи травлення серед дітей, які знаходилися під нашим спостереженням, склала 6,0% (представлена двома випадками атрезії дванадцятипалої кишки із реконструктивною операцією в неонатальному періоді та одним випадком суттєвого гастроєзофагального рефлюксу без оперативної корекції), органу зору (вроджена катаракта, проведено хірургічне лікування) у 4,0% випадків.

Стосовно *розладів травлення* також слід зазначити доведену коморбідність СД та целиакії. Частота поєднання цих діагнозів коливається

від 1,6% у дослідженнях норвезьких дослідників до 7,0% серед дітей із СД — мешканців Мальти порівняно із 1% у популяції [22,35–37]. Російські вчені вказують на наявність підтвердженої морфологічно або серологічно целиакії у 3,7% пацієнтів із СД [1,3,4]. Окрім глютенної ентеропатії у дітей із цією патологією часто визначаються інші варіанти синдрому мальабсорбції, серед яких найчастіше реєструється лактазна недостатність.

У нашому дослідженні ознаки синдрому мальабсорбції спостерігалися у 28,9% пацієнтів. Усім дітям було проведено корекцію режиму харчування, призначалися ферментні та пробіотичні препарати з позитивним ефектом у більшості випадків. Дослідження для виключення глютенної ентеропатії було запропоновано двом малюкам, у яких зберігалася значна затримка фізичного розвитку, позитивні результати серологічного дослідження отримано в одного з них.

Значну проблему при спостереженні за дітьми із СД являють *ендокринопатії* та обмінні порушення. Затримка росту має індивідуальні особливості в конкретній дитині, але із дорослішанням до низької швидкості росту приєднується згладжування та відсутність стрибків росту, що притаманне періоду пубертату, особливо у хлопчиків [27].

У нашому дослідженні проводився аналіз антропометричних показників при народженні, на першому році життя щомісячно, у подальшому — не рідше одного разу на півроку. За даними медичної документації при народженні 61,5% дітей мали масу 3000–3500 грамів. Серед дітей з масою тіла при народженні менше 3000 грамів більшість народилися передчасно. Ці дані підтверджують результати досліджень інших авторів, у яких вказується на відповідність маси тіла при народженні у дітей із СД середнім популяційним показникам [13]. У подальшому, починаючи вже з перших місяців життя, 82,6% оглянутих дітей відставали у фізичному розвитку. На час обстеження тільки кожний п'ятий малюк, незалежно від статі, мав показники зросту та маси, що відповідають віковим нормам. Хлопчикам із СД більш притаманний варіант одночасного дефіциту росту та маси тіла (42,9% порівняно із 22,2% у дівчаток), а дівчаткам — ізольована затримка росту (44,4% порівняно із 21,4% серед хлопчиків) [6].

Динамічний контроль антропометричних показників показав, що, незважаючи на отримання позитивного результату реабілітаційних

заходів у дітей із СД стосовно гострої захворюваності, лікування соматичних захворювань й інших проблемних питань, затримка фізичного розвитку, особливо росту, зберігається.

Враховуючи патогенетичні механізми, серед низки ендокринних хвороб особливе значення для прогнозу розвитку дитини із СД має патологія щитоподібної залози. Захворювання щитоподібної залози у дітей із трисомією реєструються, за даними різних авторів, від 4 до 54%, їх частота зростає з віком пацієнтів [23,28]. Найчастішим варіантом дисфункції щитоподібної залози є субклінічний гіпотиреоз, який характеризується підвищеним рівнем тиреотропного гормону та референсними значеннями вільних тироксину і трийодтироніну [30,33,34,42]. На високу частоту цього стану вказують вчені різних країн (США, Італія, Росія, Молдова), його пов'язують із підсиленням експресії генів, що кодують рецептори інтерферонів, які розташовані на 21 хромосомі [25,33].

У дітей більш старшого віку реєструється аутоімунний характер ураження щитоподібної залози, що також призводить до порушення її функціонального стану.

Таким чином, обстеження дітей із СД обов'язково повинно включати повне визначення стану щитоподібної залози: ультразвукове дослідження, вимір вмісту в крові тиреотропного гормону, вільних тироксину та трийодтироніну, антитіл до тиреопероксидази. Його необхідно проводити, незалежно від наявності клінічних ознак, при народженні дитини и не рідше одного разу на рік.

Питання медикаментозної корекції порушення функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів із трисомією повинні вирішуватися в тому самому обсязі, що і у хворих без цієї аномалії, тобто встановлення стану гіпотиреозу потребує замісної терапії препаратами тироксину. Недостатня компенсація гіпотиреозу значно уповільнює ефективність реабілітаційних заходів щодо психомоторного розвитку. Позитивний ефект замісної терапії при субклінічному гіпотиреозі на загальний стан і темпи розвитку дітей із СД отримано у дослідженнях закордонних вчених [29,31,32].

Стосовно цукрового діабету у дітей із трисомією слід зазначити, що його поєднання із СД становить 4,0–4,7%, включаючи випадки діабету, як першого, так і другого типу.

Характерні метаболічні порушення при СД у дитячому віці включають високу пошире-

ність ожиріння, яку пов'язують із резистентністю до греліну, та високий вміст холестерину і тригліцеридів [27]. Ці стани супроводжуються розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки та вторинної артеріальної гіпертензії.

Серед пацієнтів, які знаходилися під наглядом у нашому реабілітаційному центрі, не зареєстровано випадків цукрового діабету, але у клініці «Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» спостерігається декілька пацієнтів більш старшого віку з приводу цукрового діабету. Обстеження функціонального стану щитоподібної залози проведено 20 дітям незалежно від наявності клінічних ознак, у 10,0% встановлено стан гіпотиреозу, призначено терапію тироксином, на тлі чого отримано позитивну динаміку, передусім загального стану й емоційної сфери, а покращення темпів моторного розвитку все ж було дещо уповільненим.

Стан *опорно-рухового апарату* є актуальним питанням при спостереженні за дитиною із СД, враховуючи особливості моторного розвитку, які обумовлені наявністю хромосомної патології. Доведено, що на 21 хромосомі (COL6A2; цитогенетичний локус 22q23;3) розташований ген, що забезпечує структуру колагену VI типу, який є основним компонентом кісток, хрящів, сухожилів, шкіри. Хромосомний дефект призводить до формування аномального колагену, що клінічно проявляється у слабкості зв'язок, гіпермобільності або нестабільності суглобів, анатомічних аномаліях [26]. Дітям з СД притаманне зниження частоти цих проявів з віком (44,0% у дітей віком до 10 років, 18,0% у віці 11–19 років, 5,9% у старшому віці за даними ізраїльських дослідників), що властиве і дітям у популяції [43]. Беручи до уваги роль ортопедичних проблем у порушеннях формування моторики, адекватної орієнтації тіла в просторі, особливо на фоні м'язової гіпотонії та уповільнення темпів розвитку навичок, що притаманне дітям з СД, рання діагностика та корекція цих станів має важливе значення для таких дітей. Водночас має місце і зворотний ефект — наявність вказаних особливостей може обумовлювати прогресування патології опорно-рухового апарату.

З найвищою частотою у дітей із СД реєструється атланта-аксіальна нестабільність, рентгенологічні ознаки якої реєструються у 13,0% дорослих із СД, але при цьому клінічні симптоми відзначаються лише у 1,5%, переважно у жінок, вони маніфестують у більшості випадків після травмуючих ситуацій [27].

Друге місце за поширеністю займає патологія тазостегнового суглоба, яка визначається у 5–8% дітей із трисомією. Переважно вона представлена підвивихом суглоба, що обумовлено в більшій мірі не анатомічним дефектом, а поєднанням м'язової гіпотонії та слабкості зв'язкового апарату. Також відомо, що малюкам із СД притаманна незрілість суглобів із пізньою появою ядер окостеніння, що утруднює перебіг патології опорно-рухового апарату в таких пацієнтів, особливо у віці 3–13 років [26].

Серед дітей, які знаходилися під нашим наглядом, консультацію лікаря-ортопеда було рекомендовано майже половині пацієнтів, за її результатами випадків грубих анатомічних аномалій опорно-рухового апарату не виявлено. Нестабільність суглобів різного ступеня відзначалася у двох третин дітей, що враховувалося при визначенні обсягів реабілітаційних заходів спеціалістом — фізичним реабілітологом.

Порушення функціонування нервової системи у дітей раннього віку із СД варіюють від їх відсутності до наявності судомних пароксизмів або залишкових проявів резидуальної патології центральної нервової системи [1,8,15]. Судомний синдром нерідко спостерігається при хромосомних синдромах, і в неонатальному періоді тривалий час може бути єдиним проявом захворювання [18]. Вік дебюту епілептичних пароксизмів може коливатися в широких межах. Закордонні дослідники вказують на поєднання СД і судомних епізодів у 5,8% випадків [20].

У нашому дослідженні судомні прояви відзначалися у 8,0% дітей, усі пацієнти спостерігалися дитячим неврологом і отримували проти-судомну терапію.

Подібну особливість можна відзначити і стосовно психологічних характеристик дітей із СД. Багатьма дослідниками констатується варіація недорозвинення пізнавальної діяльності, нестійкість афективної сфери — від млявості, апатії до розгальмованості, збудливості, надмірна здатність розконцентровувати увагу, затримка розвитку статичних і локомоційних функцій, різних видів моторики, особливо дрібної, значне відставання у розвитку активного мовлення при відносно збереженому його розумінні [8,9,17,20]. Дискутуються питання щодо взаємозв'язку генетичної патології зі ступенем порушення інтелектуального розвитку та варіантом психологічних характеристик дитини [24]. Накопичений досвід роботи із малюками з СД підтверджує переваги застосування саме технології раннього втручання,

що дозволяє не тільки індивідуалізувати програму роботи з дитиною, але й зіставляти можливості та потреби кожної дитини відповідно до її стану саме на конкретному етапі життя. Такий підхід забезпечує оптимальне, збалансоване формування психомоторних, емоційно-вольових процесів у дітей, що мають недостатньо сформований розумовий розвиток [7,14,21]. Це має велике значення як для організації взаємовідносин таких пацієнтів із батьками та іншими членами родини, так і для їх соціалізації у дитячі колективи [7,11,12].

Велике значення для дитини раннього віку має стан сенсорних систем. Коморбідними до СД є вроджені аномалії органу зору (частіше катаракта, яка діагностується шляхом перевірки червоного рефлексу з очного дна) та аномалії рефракції (у більш пізньому віці), а також порушення слуху, що виникають внаслідок високої частоти середніх отитів (50–70% дітей) [1,19]. Вважаємо необхідним обов'язкове консультування офтальмолога та отоларинголога-сурдолога з проведенням повного аудіометричного дослідження при організації медичного супроводу за малюками з трисомією.

Серед дітей, які знаходилися під нашим спостереженням, вроджена катаракта була виявлена та прооперована в ранньому віці у 4,0%, а зниження слуху різного ступеня встановлено у половини дітей, які пройшли сурдологічне обстеження.

Серед гематологічних станів доведено коморбідність СД і лейкомоїдних реакцій, особливо в ранньому періоді. Як правило, поліцитемія та мієлопроліферативні розлади регресують спонтанно протягом перших місяців життя, але такі пацієнти мають підвищений ризик розвитку лейкемії пізніше, що потребує динамічного гематологічного контролю. Такі пацієнти потребують догляду згідно з рекомендаціями гематолога [5,40].

Таким чином, діти із СД характеризуються певними особливостями розвитку та функціонування основних систем організму. Наявність коморбідних станів, без сумніву, впливає на перебіг періоду дитинства та прогноз, що необхідно враховувати при медичному супроводі таких дітей, передусім лікарем-педіатром (сімейним лікарем), адже стан їхнього здоров'я визначає обсяг індивідуальних програм лікування та реабілітації. Закордонними вченими на основі досліджень у різних країнах розроблено програми, у яких визначено строки проведення певних досліджень відповідно до віку пацієнта [5,21,39]. Результати нашої роботи повністю збігаються з відомими даними, а дотримання рекомендацій щодо повноти обстеження дозволило підвищити ефективність заходів, які проводили реабілітологи та психологи [7]. Об'єднання зусиль спеціалістів різного профілю (лікарів, реабілітологів, логопедів та інших) забезпечить найсуттєвішу фізичну та соціальну адаптацію таких пацієнтів протягом періоду дитинства.

Вважаємо перспективними впровадження та дослідження ефективності технології раннього втручання щодо іншої патології у дітей раннього віку з особливостями розвитку. Важливе значення має обізнаність лікарів першої ланки стосовно заходів медичного супроводу таких дітей, організація підвищення їх досвіду у вигляді конференцій із залученням спеціалістів, які працюють із дітьми з особливими потребами, або стажування в центрах раннього втручання. Щодо пацієнтів із СД потрібно проводити пролонговані дослідження для вирішення питання прогнозування розвитку або прогресування певних станів у більш старшому віці, пошук заходів можливої профілактики.

Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів відносно даної статті.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Babayan VV, Vinogradov AF, Zubareva GM, Kornusho EM, Bordina GE, Khalyapina YaM. (2013). The health status of children with Down's syndrome. *Ros Vestn Perinatol Pediat.* 1: 24–8 [Бабаян ВВ, Виноградов АФ, Зубарева ГМ, Корнюшо ЕМ, Бордина ТЕ, Халыпина ЯМ. (2013). Состояние здоровья детей с синдромом Дауна. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 1: 24–8].
2. Barashnev Yul. (red.) *Sindrom Dauna. Mediko-geneticheskiy i sotsial'no-psikhologicheskii portret.* Moscow: TriadaKh: 280 [Барашнев ЮИ. (ред.) (2007). Синдром Дауна. Медико-генетический и социально-психологический портрет. Москва: ТриадаХ: 280].
3. Bel'mer SV, Revnova MO. (red.) (2013). *Celiakiya u detej.* Medpraktika-Moscow: 413 [Бельмер СВ, Ревнова МО. (ред.) (2013). Целиакия у детей. Москва: Медпрактика-М: 413].
4. Grigor'yev KI, Vykhristyuk OF, Donin IM. (2016). *Sindrom Dauna i tseliakiya. Sindrom Dauna XXI vek.* 16(1): 3–12 [Григорьев КИ, Выхристюк ОФ, Донин ИМ. (2016). Синдром Дауна и целиакия. *Синдром Дауна XXI век.* 16(1): 3–12].
5. Grigoryev KI, Vykhristyuk OF, Donin IM, Zavadenko AN. (2017). *Down Syndrome: Comorbidity and Program Objectives in the Work of Pediatrician with such Children. Difficult patient.* 1–2: 64–70 [Григорьев КИ, Выхристюк ОФ, Донин ИМ, Заваденко АН. (2017). Синдром Дауна и коморбидность: программные цели в работе

- врача-педиатра с такими детьми. Трудный пациент. 1—2: 64—70].
6. Kashina-Yarmak VL. (2013). Somatic health status of infants with Down syndrome. *Zdorov'ye rebenka*. 8: 48—51 [Кашина-Ярмак ВЛ. (2013). Стан соматичного здоров'я дітей раннього віку із синдромом Дауна. *Здоровье ребенка*. 8: 48—51].
 7. Kukuruza G, Kirilova O, Kashina-Yarmak V, Tsilyurik S, Kovtun O, Zaichenko G. (2014). *Mediko-psikhologichnyi suprovid ditey rann'ogo viku z sindromom Dauna: metod rek*. Київ: 30. [Кукуруза Г, Кирилова О, Кашина-Ярмак В, Циліурік С, Ковтун О, Зайченко Г. (2014). Медико-психологічний супровід дітей раннього віку з синдромом Дауна: метод рек. Київ: 30].
 8. Lauteslager PEM. (2003). *Dvigatel'noe razvitiye detey rannego vozrasta s sindromom Dauna. Problemy i resheniya*. Per. s angl. ON Ertanovoj pri uchastii EV Klochkoj. Moscow: Monolit: 344 [Лаутеслагер ПЕМ. (2003). Двигательное развитие детей раннего возраста с синдромом Дауна. Проблемы и решения. Пер. с англ. ОН Ертановой при участии ЕВ Клочковой. Москва: Монолит: 344].
 9. Medvedeva TP. (2007). *Razvitiye poznatel'noy deyatel'nosti detey s sindromom Dauna. Posobie dlya roditeley*. Moscow: Monolit: 80 [Медведева ТП. (2007). Развитие познавательной деятельности детей с синдромом Дауна. Пособие для родителей. Москва: Монолит: 80].
 10. Neizhko LY, Odinkova GYu, Erokhina AV, Velichko EV, Berisha A. (2018). Evaluation of Neurosonographic Abnormalities in Infants with Down Syndrome. *Difficult patient*. 8—9;16: 45—8 [Неижко ЛЮ, Одинокова ГЮ, Ерохина АВ, Величко ЭВ, Беріша А. (2018). Особенности нейросонографии у детей младенческого возраста с синдромом Дауна. *Трудный пациент*. 8—9;16: 45—8]. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10008>
 11. Odinkova GYu. (2016). *Obshchenie materi i rebenka rannego vozrasta s sindromom Dauna. monografiya*. Moscow: Poligraf servis: 210 [Одинокова ГЮ. (2016). Общение матери и ребенка раннего возраста с синдромом Дауна: монография. Москва: Полиграф сервис: 210].
 12. Pole EV. (2009). *Sindrom Dauna. Fakty: posobie dlya roditeley*. Moscow: Blagotvoritel'nyy fond Daunsayd Ap: 36 [Поле ЕВ. (2009). Синдром Дауна. Факты: пособие для родителей. Москва: Благотворительный фонд «Даунсайд Ап»: 36].
 13. Semenova NA, Chubarova AI. (2012). Physical development of infants with Down syndrome upbringing in family. *Current Pediatrics*. 11(4): 128—132 [Семенова НА, Чубарова АИ. (2012). Физическое развитие детей первого года жизни с синдромом Дауна, находящихся на воспитании в семье. *Вопросы современной педиатрии*. 11(4): 128—132]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.371>
 14. Sindrom Dauna. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah*. (2015). *Novosti mediciny i farmacii. Nevrologiya. Nejrohirurgiya. Psihiatriya (tematicheskij nomer)*. 556: 37—75 [Синдром Дауна. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. (2015). *Новости медицины и фармации. Неврология. Нейрохирургия. Психиатрия (тематический номер)*. 556: 37—75].
 15. Skalleran SDzh. (red.) (2012). *Rebenok s sindromom Dauna. Novoe rukovodstvo dlya roditeley*. Moscow: Blagotvoritel'nyy fond Daunsajd Ap: 424 [Скаллеран СДж. (ред.) (2012). Ребенок с синдромом Дауна. Новое руководство для родителей. Москва: Благотворительный фонд «Даунсайд Ап»: 424].
 16. Stavtseva SN, Nikolaeva EA, Sukhorukov VS. (2014). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Down's disease. *Ros Vestn Perinatol Pediat*. 3: 39—42 [Ставцева СН, Николаева ЕА, Сухоруков ВС. (2014). Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Дауна. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 3: 39—42].
 17. Stolyarova EI, Shamro EV. (2018). *Formirovanie dvigatel'nyh i kommunikativnyh navykov detey rannego vozrasta s sindromom Dauna*. Sankt-Peterburg: LEMA: 101 [Столярова ЭИ, Шамро ЕВ. (2018). Формирование двигательных и коммуникативных навыков детей раннего возраста с синдромом Дауна. Санкт-Петербург: LEMA: 101].
 18. Uryadnitskaya NA. (2012). *Sindrom Dauna: osobennosti neyroanatomii*. *Sindrom Dauna XXI vek*. 1: 10—3 [Урядницька НА. (2012). Синдром Дауна: особенности нейроанатомии. *Синдром Дауна XXI век*. 1: 10—3].
 19. Tsvetkov VO, Novolodskaya NA, Suraveshkina NV, Suleymanova LV. (2010). Federated method of approaching to socialization of families with kids with Down's syndrome. *Child and adolescent rehabilitation*. 2: 16—21 [Цветков ВО, Новолодская НА, Суравешкина НВ, Сулейманова ЛВ. (2010). Интегрированный подход к социализации семей с детьми с синдромом Дауна. *Детская и подростковая реабилитация*. 2: 16—21].
 20. Baumer N, Davidson EJ. (2014). Supporting a happy, healthy adolescence for young people with Down syndrome and other intellectual disabilities: recommendations for clinicians. *Current opinion in pediatrics*. 26;4: 428—34. <https://doi.org/10.1097/MOP.000000000000122>; PMID: 25010137
 21. Bull MJ. (2011). Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 128(2): 393—406. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1605>; PMID: 21788214.
 22. Camhi SS, Sangal K, Kenyon V, Lima R, Fasano A, Leonard MM. (2019). Pediatric Nonceliac Gluten Sensitivity: A Gluten-related Disorder Treatment Center Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 69(2): 200—5. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002335>; PMID: 30908383
 23. Cebeci AN, Guven A, Yildiz M. (2013). Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 5: 116—120. <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.884>; PMID: 23748065
 24. Channell M, Hahn LJ, Rosser T, Hamilton D et al. (2019). Characteristics Associated with Autism Spectrum Disorder Risk in Individuals with Down Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 49: 3543—56. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04074-1>; PMID: 31124029
 25. Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillaron JJ et al. (2013). Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res*. 73: 674—8. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.26>; PMID: 23403803
 26. Foley C, Killeen OG. (2019). Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study. *Arch Dis Child*. 104: 482—7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315751>
 27. Hawli Y, Nasrallah M, El-Hajj FG. (2009). Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*. 5(6): 327—334.
 28. Iughetti L, Predieri B, Bruzzi P, Predieri F et al. (2014). Ten-year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*. 2(82): 113—121. <https://doi.org/10.1159/000362450>
 29. Kariyawasam D, Carre A, Luton D, Polak M. (2015). Down syndrome and nonautoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. *Horm Res Paediatr*. 83: 126—131. <https://doi.org/10.1159/000370004>; PMID: 25592247
 30. King K, O'Gorman C, Gallagher S. (2014). Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Irish Journal of Medical Science*. 1(183): 1—6. <https://doi.org/10.1007/s11845-013-0994-y>; PMID: 23934377
 31. Kowalczyk K, Pukajlo K, Malczewska A, Krol-Chwastek A, Barg E. (2013). L-thyroxine therapy and growth processes in children with Down syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 22: 85—92. PMID: 23468266
 32. Marchal JP, Maurice-Stam H, Ikelaar NA, Klouwer FCC et al. ASP. (2014). Effects of Early Thyroxine Treatment on Development and Growth at Age 10.7 Years: Follow-Up of a Randomized Placebo-Controlled Trial in Children With Down's Syndrome. *The Journal of Clinical*

- Endocrinology & Metabolism. 99;12: E2722-E2729. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2849>; PMID: 25243574
33. Mircher C, Sacco S, Bouis C, Gallard J et al. (2019). Thyroid hormone and folinic acid in young children with Down syndrome: the phase 3 ACTHYF trial. *Genetics in Medicine*. Published: 08 July 2019. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0597-8>
 34. Murphy J, Philip M, Macken S, Meehan J et al. (2008). Thyroid dysfunction in Down's syndrome and screening for hypothyroidism in children and adolescents using capillary TSH measurement. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 21(2): 155–163. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2008.21.2.155>; PMID: 18422028
 35. Nenna R, Mosca A, Mennini M, Papa RE et al. (2015). Celiac Disease Screening Among a Large Cohort of Overweight/Obese Children. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 60(3): 405–7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000656>; PMID: 25714583
 36. Nishihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, Oliveira NP, Fiedler PT, Messias-Reason IT. (2005). Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 81: 373–6.
 37. Nowak-Oczkowska A, Szaflarska-Poplawska A, Soroczynska-Wrzyszcz A. (2013). Czy pacjenci z zespołem Downa są grupą ryzyka wystąpienia celiakii? *Przegląd Gastroenterologiczny*. 8;2: 77–85. <https://doi.org/10.5114/pg.2013.34832>
 38. Pallardo FV, Lloret A, Lebel M, d'Ischia M, Cogger VC et al. (2010). Mitochondrial dysfunction in some oxidative stress-related genetic diseases: Ataxia-Telangiectasia, Down syndrome, Fanconi anaemia and Werner syndrome. *Biogerontology*. 11: 401–19. <https://doi.org/10.1007/s10522-010-9269-4>; PMID:20237955
 39. Skotko BG, Davidson EJ, Weintraub GS. (2013). Contributions of a specialty clinic for children and adolescents with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 161a(3):430–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35795>; PMID: 23401090
 40. Tenenbaum A, Hanna RN, Averbuch D, Wexler ID, Chavkin M, Merrick J. (2014). Hospitalization of children with Down syndrome. *Front. Public Health*. 2: 22. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00022>; PMID: 24688981. PMCid: PMC3960574
 41. Tenenbaum A, Kastiel Y, Meiner Z, Kerem E, Abu-Libde A, Wexler ID. (2008). Multidisciplinary care of persons with Down syndrome in Jerusalem. *Int J Disabil Hum Dev*. 7(3): 355–7. <https://doi.org/10.1515/IJDHD.2008.7.3.355>
 42. Tenenbaum A, Lebel E, Malkiel S, Kastiel Y, Abulibdeh A, Zangen DH. (2012). Euthyroid submedian free T4 and subclinical hypothyroidism may have a detrimental clinical effect in Down syndrome. *Horm Res Paediatr*. 78: 113–8. <https://doi.org/10.1159/000342075>; PMID: 22922417
 43. Wexler ID, Abu-Libdeh A, Kastiel Y, Nimrodi A, Kerem E, Tenenbaum A. (2009). Optimizing health care for individuals with Down syndrome in Israel. *The Israel Medical Association Journal*. 11(11): 655–9.

Відомості про авторів:

Кашіна-Ярмак Вікторія Леонідівна — к.мед.н., с.н.с., с.н.с. відділення педіатрії і реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», доц. каф. педіатрії медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А; тел. (0572) 62-11-50. <https://orcid.org/0000-0001-8559-2866>

Кукуруза Ганна Володимирівна — д.психол.н., зав. відділення психології розвитку ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», президент БФ «Інститут раннього втручання для дітей з порушеннями розвитку та дітей-інвалідів». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-1776-4088>

Голобородько Анастасія Олександрівна — студентка V курсу медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, Майдан Свободи, 4.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2019 р., прийнята до друку 12.10.2019 р.



Bruges will host our 67th Annual Scientific Meeting in 2020, 8th – 10th July 2020

We will be based at the Oud Sint Jan (Old Saint John Site).

BARD (Biliary Atresia and Related Diseases)

BARD will join us on 10th & 11th for their 2nd Congress.

Our Headquarters hotel will be the Grand Hotel Casselbergh, a ten minute walk from the Oud Sint Jan and you can book this hotel via our concierge service (BAPS receives no percentage).

<https://congress.baps.org.uk/location/>

УДК 616.831-053.32:612.071.1

М.І. Лісяний¹, Т.К. Знаменська², В.Ю. Мартинюк³, В.Б. Швейкіна²

До питання про нейроімунні механізми у формуванні перинатального ураження головного мозку

¹ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової», м. Київ

³Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):72-89; doi 10.15574/SP.2019.102.72

For citation: Lisyany NI, Znamenska TK, Martyniuk VYu, Shveikina VB. (2019). To the question of neuroimmune mechanisms in the formation of perinatal brain damage. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 72-89. doi 10.15574/SP.2019.102.72

Стаття присвячена актуальній проблемі неонатології, перинатальної неврології та імунології, зокрема нейроімуннології, — питанням щодо нейроімунних механізмів у формуванні перинатального ураження головного мозку у новонароджених.

Показано ембріональний період розвитку імунної системи плода, який характеризується формуванням і дозріванням основних ланок неспецифічного (вродженого) та адаптивного (специфічного) імунітету. Зокрема формування неспецифічних механізмів резистентності імунної системи, які відіграють головну роль у захисті організму дитини на ранніх етапах онтогенезу.

Визначено, що взаємодія імунної та нервової систем має комплексний характер, починаючи від індукування їх аферентних відділів на ранніх етапах імуногенезу і закінчуючи наступною активацією еферентних ланок зазначених систем. В основі цієї взаємодії лежить здатність цитокінів функціонувати і як імунорегулятори, і нейропептиди одночасно.

Висвітлено сучасні дані літератури про імунозахисну, нейроцитотоксичну та нейропротекторну функції мікрогліальних клітин ЦНС. Показано походження і розвиток мікроглії. Проаналізовано гетерогенність цих клітин, показано їх фізіологічну роль у здоровому організмі, забезпечення контролю за діяльністю живих нейронів, а також її реакція на патологічні стани. Наведено дані літератури про протизапальну та ремієлінізуючу дію мікроглії та її гуморальних чинників.

У статті висвітлено основні принципи взаємодії нервової та імунної систем, а також деякі питання щодо ролі нейроімунних механізмів у формуванні перинатального ураження головного мозку; зазначено, що у формуванні та прогресуванні постгіпоксичної енцефалопатії тригерним фактором є локальне запалення з подальшим накопиченням антитіл і вторинним пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру.

Наведено дані літератури щодо нейроімунних механізмів у формуванні дитячого церебрального паралічу. З перивентрикулярною ділянкою пов'язані мітоз, міграція нейронів до кори і підкіркових структур, а також, що особливо важливо у період онтогенезу, аксональний синаптогенез із клітинами-мішенями і формування функціональних систем. Прогредієнтність патологічних змін, зокрема перивентрикулярної ділянки, обумовлена імунологічним дисбалансом. Інтерес до розгляду системи цитокінів можна пояснити залученістю зазначених медіаторів міжклітинної взаємодії у патогенез перивентрикулярної лейкомальції як одного з провідних патоморфологічних субстратів при ДЦП у передчасно народжених дітей.

Вивчення популяційного складу імунокомпетентних клітин, медіаторів їх міжклітинної взаємодії, маркерів проникності гематоенцефалічного бар'єру при гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС різного ступеня важкості дозволить висвітлити нові ланки нейроімунного конфлікту у патогенезі неврологічних порушень у новонароджених, зокрема недоношених і дітей раннього віку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджений, головний мозок, імунітет, цитокіни, мікрогліальні клітини, онтогенез.

To the question of neuroimmune mechanisms in the formation of perinatal brain damage

NI. Lisyany¹, TK. Znamenska², V.Yu. Martyniuk³, V.B. Shveikina²

¹SI «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

³Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article is devoted to the urgent problem of neonatology, perinatal neurology and immunology, in particular neuroimmunology — to questions about the neuroimmune mechanisms of the formation of perinatal brain damage in newborns.

The embryonic period of the development of the nervous system of the fetus is presented, which is characterized by the formation and maturation of the main links of non-specific and adaptive (specific) immunity. In particular, we form non-specific mechanisms of the resistance of the immune system, which play a major role in protecting the child's body in the early stages of ontogenesis.

It was determined that the interaction of the immune and nervous systems is complex, starting from the induction of their afferent departments in the early stages of immunogenesis and ending with the subsequent activation of the efferent units of these systems. The basis of this interaction is the ability of cytokines to act as both an immunoregulator and a neuropeptide simultaneously.

The contemporary literature data on the immunoprotected, neurotoxic, and neuroprotective functions of CNS microglial cells are highlighted.

The origin and development of microglia is presented. The heterogeneity of these cells was analyzed, their physiological role in a healthy body, the monitoring of the activity of living neurons, and their response to pathological conditions are shown. Some literature data on the anti-inflammatory and remyelinating function of microglia and its humoral factors are presented.

The article highlights the basic principles of the interaction of the nervous and immune systems, as well as some questions about the role of neuroimmune mechanisms in the formation of perinatal brain damage, it is indicated that, in the formation and progression of posthypoxic encephalopathy, the trigger factor is local inflammation with subsequent accumulation of antibodies and secondary alteration of the blood-brain barrier.

Some literature data on the participation of neuroimmune mechanisms in the formation of cerebral palsy are presented. Mitosis, migration of neurons to the cortex and subcortical structures, as well as, which is very important in the period of ontogenesis, axonal synaptogenesis with target cells and the formation of functional systems are associated with the periventricular region. The predictability of pathological changes, in particular the periventricular region, is due to immunological imbalance.

The interest in considering the cytokine system is explained by the involvement of these mediators of intercellular interaction in the pathogenesis of periventricular leukomalacia, as one of the main pathomorphological substrates in cerebral palsy in premature babies.

The study of the population composition of immunocompetent cells, mediators of their intercellular interaction, and markers of the permeability of the blood-brain barrier in case of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system of varying severity will highlight new links in the neuroimmune conflict in the pathogenesis of neurological disorders in newborns, in particular premature and young children.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: newborn, brain, immunity, cytokines, microglial cells, ontogenesis.

К вопросу о нейроиммунных механизмах в формировании перинатального поражения головного мозга

Н.И. Лисяний¹, Т.К. Знаменская², В.Ю. Мартынюк³, В.Б. Швейкина²

¹ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

³Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Статья посвящена актуальной проблеме неонатологии, перинатальной неврологии и иммунологии, в частности нейроиммунологии, — вопросам о нейроиммунных механизмах формирования перинатального поражения головного мозга у новорожденных.

Представлен эмбриональный период развития нервной системы плода, который характеризуется формированием и созреванием основных звеньев неспецифического и адаптивного (специфического) иммунитета. В частности, формированию неспецифических механизмов резистентности иммунной системы, которые играют главную роль в защите организма ребенка на ранних этапах онтогенеза.

Определено, что взаимодействие иммунной и нервной систем имеет комплексный характер, начиная от индуцирования их афферентных отделов на ранних этапах иммуногенеза и заканчивая последующей активацией эфферентных звеньев указанных систем. В основе этого взаимодействия лежит способность цитокинов выступать в качестве как иммунорегулятора, так и нейропептида одновременно.

Освещены современные данные литературы по иммунозащитной, нейротоксической и нейропротекторной функции микроглиальных клеток ЦНС. Представлено происхождение и развитие микроглии. Проанализирована гетерогенность этих клеток, показана их физиологическая роль в здоровом организме, обеспечение контроля за деятельностью живых нейронов, а также представлена их реакция на патологические состояния. Приведены некоторые данные литературы по поводу противовоспалительной и ремиелинизирующей функции микроглии и ее гуморальных факторов.

В статье освещены основные принципы взаимодействия нервной и иммунной систем, а также некоторые вопросы о роли нейроиммунных механизмов в формировании перинатального поражения головного мозга; указано, что в формировании и прогрессировании постгипоксической энцефалопатии триггерным фактором является локальное воспаление с последующим накоплением антител и вторичной альтерацией гематоэнцефалического барьера.

Приведены некоторые данные литературы об участии нейроиммунных механизмов в формировании детского церебрального паралича. С перивентрикулярной областью связаны митоз, миграция нейронов к коре и подкорковым структурам, а также, что очень важно в периоде онтогенеза, аксональный синаптогенез с клетками мишенями и формированием функциональных систем. Прогрессиентность патологических изменений, в частности перивентрикулярной области, обусловлена иммунологическим дисбалансом. Интерес к рассмотрению системы цитокинов объясняется вовлечением данных медиаторов межклеточного взаимодействия в патогенез перивентрикулярной лейкомаляции как одного из основных патоморфологических субстратов при ДЦП у преждевременно рожденных детей.

Изучение популяционно состава иммунокомпетентных клеток, медиаторов их межклеточного взаимодействия, маркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС различной степени тяжести позволит осветить новые звенья нейроиммунного конфликта в патогенезе неврологических нарушений у новорожденных, в частности недоношенных и детей раннего возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденный, головной мозг, иммунитет, цитокины, микроглиальные клетки, онтогенез.

Незважаючи на значні успіхи фундаментальної біології, фізіології та медицини, проблема перинатального ураження центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених дітей посідає одне з провідних місць у сучасній педіатрії. Це обумовлено прогресивним зростанням частоти й важкості клінічного перебігу церебральних порушень у дітей раннього віку, які часто призводять до формування інвалідності з дитинства [1,7,10,12,18].

Впровадження сучасних високотехнологічних методів реанімації, інтенсивної терапії та виходжування новонароджених дозволило знизити дитячу смертність, а також зберегти життя дітям із різною перинатальною патологією, яка раніше вважалася некурабельною [11,45,94,96].

Вживання новонароджених з низькою масою тіла при народженні (НМТН) — менше 1500 г — у родопомічних закладах III рівня сягає 79%. Проте висока частота важкої перинатальної патології у дітей цієї категорії зумовила зростання дитячої інвалідності, у структурі якої провідні позиції належать патології нервової системи та органів чуття [11,19].

Згідно із статистичними даними МОЗ України, показник дитячої інвалідності в Україні за останні 5 років зріс на 6,9% і на 01.01.2019 року становив 161594 дитини. Серед причин інва-

лідності у дітей віком до 18 років на першому місці виокремлено вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії — 49256 дітей (питома вага 30,5%), на другому місці — захворювання нервової системи — 25579 дітей (питома вага 15,8%), третьому — розлади психіки та поведінки — 25462 дитини (питома вага 15,75%). Отже, у понад 100 тисяч дітей основною причиною інвалідності, як безпосередньою, так і дотичною, є патологія нервової системи.

Отримані останніми десятиліттями дані не викликають сумнівів у тому, що в етіології переважної більшості захворювань нервової системи дитячого віку лежать різноманітні морфофункціональні зміни головного мозку, які виникають у процесі індивідуального нейроонтогенезу. Часовий діапазон їх появи варіює від перших тижнів внутрішньоутробного розвитку до постнатального періоду. Перелік неврологічних і психіатричних розладів, пов'язаних із гіпоксичними ураженнями головного мозку, надзвичайно великий — від затримки психомовленнєвого і моторного розвитку до важких форм дитячого церебрального паралічу (ДЦП), що супроводжується когнітивною недостатністю, судомами [2,10,13,18,21,23,96].

На сьогодні очевидно, що патогенетичні механізми гіпоксично-ішемічного ураження

головного мозку необхідно розглядати не тільки в контексті некроз-апоптоз, а й з позицій включення вторинного нейроімунного механізму нейродеструкції, що визначає обсяг кінцевого дефекту і віддалений результат церебрально-го пошкодження [3,5,16,23,36,96].

Це призводить до розвитку неврологічного дефіциту не тільки відразу після народження, але й у наступні періоди постнатального онтогенезу, характер і ступінь виразності якого визначається локалізацією патологічного вогнища в мозку. Водночас останнім часом у літературі є вказівки на дестабілізацію не тільки церебральних клітинних мембран з постгіпоксичними змінами метаболізму в головному мозку, а й пошкодження мембранних структур клітин, що формують гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), які проявляються розширенням щільних ендотеліальних контактів, набряком і набуханням відростків астроцитів, порушенням сталості внутрішнього середовища і процесів дифузії [5,28,41].

При цьому вважають, що порушення цілісності ГЕБ відбувається або миттєво, упродовж декількох хвилин після церебральної гіпоксії-ішемії, або в пізній реакції пошкодження ГЕБ. Водночас порушення резистентності ГЕБ стає причиною проникнення в кров нейроспецифічних білків, які мають високу антигенність. У відповідь імунна система реагує виробленням антитіл, які сприяють виникненню нейроімунного конфлікту, порушенню нормального метаболізму клітин-мішеней, мієліноутворенню та деструкції нейронів. З іншого боку, пусковий механізм нейроімунного компонента в патології ЦНС на сьогодні пов'язують із міграцією імунокомпетентних клітин через ГЕБ, до яких можуть належати реактивні клони Т-клітин і неактивовані клітини імунологічної пам'яті [25,32].

Прониклі в нервову систему активовані Т-клітини, а також вдруге активовані макрофаги і резидентні макрофаги ЦНС, а саме клітини мікроглії, виділяють прозапальні цитокіни — інтерферон- γ (INF- γ), фактор некрозу пухлини- α (TNF- α), лімфотоксин, внаслідок чого спостерігається локалізація запальної відповіді. Через різке зростання вмісту медіаторів запалення швидко змінюється мікрооточення мозкових структур, повторно порушується проникність ГЕБ, і в результаті відкривається доступ вторинного потоку моноцитів, макрофагів та інших клітин запалення. Починається процес демієлінізації і загибелі олігодендро-

гліоцитів із подальшим розвитком вогнища астрогліозу, який прогресує у результаті активації системи комплементу, макрофагів і мікроглії [34,71].

Отримані в останні десятиліття дані дозволили істотно розширити уявлення про механізми взаємодії і способи регулювання фізіологічних і патологічних процесів в умовах інтеграції нервової та імунної систем [17,66].

Ембріональний період розвитку імунної системи індивідуума характеризується формуванням і дозріванням основних ланок неспецифічного (фагоцитарні клітини — мікро- і макрофаги, дендритні клітини, система комплементу, цитокіни, природні кілери та інші фактори) та адаптивного (специфічного — В- і Т-системи лімфоцитів; біосинтез імуноглобулінів (антитіл) і антигенспецифічних рецепторів) імунітету до зустрічі з ще невідомими, але численними, чинниками навколишнього середовища біологічної або іншої природи [14,29,37].

Неспецифічний (вроджений) імунітет — це та частина імунної системи, що захищає організм, як тільки з'явився патоген. Клітини вродженого імунітету розпізнають патоген за специфічними для нього молекулярним маркерами, тобто образами патогенності. Для організму подібними маркерами можуть бути фрагменти клітинної стінки і джугітиків бактерій, дволанцюжкова РНК і одноланцюжкова ДНК вірусів. За допомогою спеціальних рецепторів вродженого імунітету, а саме TLR (Toll-like receptors, толл-подібні рецептори) і NLR (Nod-like receptors, Nod-подібні рецептори), клітини взаємодіють з образами патогенності і починають захисну програму [65].

Макрофаги і дендритні клітини поглинають (фагоцитують) патоген і вже всередині себе за допомогою вмісту вакуолей розчиняють його. Цей спосіб знищення патогена дуже зручний: така клітина не тільки може і далі активно функціонувати, але й отримує можливість зберегти в собі фрагменти патогена — антигени, які за необхідності стануть сигналом активації для клітин адаптивного (специфічного) імунітету. Найкраще з цим справляються дендритні клітини, адже саме вони працюють «зв'язківцями» між двома гілками імунної системи, що необхідно для успішного придушення інфекції.

Нейтрофіли — найчисленніші імунні клітини в крові людини, які більшу частину свого життя подорожують по організму. При зустрічі з патогеном вони поглинають і перетравлюють його, але згодом гинуть. Під час загибелі ней-

Таблиця 1

Етапи розвитку центральних і периферичних органів імунної системи дитячого організму

Орган, структура	Закладка органу/ лімфоїдного утворення (тижні ембріогенезу)	Поява лімфоїдних вузликів (тижні ембріогенезу)	Поява центрів розмноження у лімфоїдних вузликах
Кістковий мозок	4–5	–	–
Тимус	4–5	–	–
Мигдалики	9–12	18–22	1–2 рік життя
Глотковий мигдалик	12–14	після народження	1–2 рік життя
Трубні мигдалики	28–32	після народження	1–2 рік життя
Лімфоїдні бляшки	14–16	16–20	3 місяці після народження
Лімфоїдні вузлики в слизовій оболонці внутрішніх органів	16–18	20–22	новонароджені
Апендикс	14–16	16–20	2 тижні після народження
Лімфатичні вузли	5–6 і пізніше	20–22 і пізніше	1-й рік життя
Селезінка	5–6	16–20	1-й рік життя

трофілів вивільняється вміст гранул — речовини, що мають антибіотичну дію, крім того, розкидається сітка з власної ДНК клітини (NETs, neutrophil extracellular tracts), в яку потрапляють бактерії, що знаходяться поблизу. Тепер вони стають ще більш помітними для макрофагів.

Еозинофіли, базофіли та опасисті клітини виділяють у навколишню тканину вміст своїх гранул — хімічний захист проти великих патогенів, наприклад, паразитичних черв'яків.

Крім вищезазначених міелоїдних клітин, у вродженому імунітеті працюють і клітини лімфоїдного ряду, які так і називаються — лімфоїдні клітини вродженого імунітету. Вони продукують цитокини і, відповідно, регулюють поведінку інших клітин організму.

Такими клітинами є так звані «натуральні кілери» (natural killers, або НК-клітини). НК-клітини виділяють білки перфорин і гранзим В. Перший перфорує клітинну мембрану мішені, вбудовуючись у неї, а другий проникає через ці проломи і запускає загибель клітини, розщеплюючи білки, які її утворюють [29,37].

У певні періоди онтогенезу відбуваються події, які вмикають/вимикають механізми регуляції деяких груп генів імунної системи, відповідальних за морфофункціональне становлення, єдність, ефекторну і регуляторну ефективність неспецифічних і специфічних процесів імунологічного нагляду і протиінфекційного імунітету [33,34].

З цієї точки зору найбільш важливими в розвитку імунної системи людини є внутрішньоутробний і дитячий періоди. Фетальна печінка відіграє важливу роль у кровотворенні плода і за своєю функцією цілком може розглядатися як орган імунної системи. У фетальній печінці та кров'яних острівцях жовткового мішка на 3–8-му тижні ембріогенезу з'являють-

ся перші стовбурові клітини. Велике значення печінка має для розвитку, дозрівання і диференціювання В-клітин. Кістковий мозок починає формуватися на 4–5-му тижні ембріогенезу і з цього часу виконує всі функції центрального органу імунітету. Тимус формується у ділянці 3–4-ої глоткової кишені. Його формування починається на 4–5-му тижні. До 6-го тижня тимус характеризується епітеліальною структурою, на 7–8-му заселяється лімфоцитами, а до кінця 12-го тижня його формування завершується. Селезінка також починає формуватися на 5–6-му тижні. На 5–6-му тижні починається формування лімфатичних вузлів та інших вторинних лімфоїдних органів. На 9–14-му тижні починають формуватися мигдалики (спочатку піднебінний і глотковий), потім починають розвиватися лімфоїдні вузлики апендикса і лімфоїдні бляшки тонкої кишки (14–16-й тиждень) і трубні мигдалики (28–32-й тиждень). Початок формування лімфоїдних утворень відбувається під епітелієм травної трубки, що нагадує скупчення епітелію, який трансформується в ретикулярну тканину. Саме в цю тканину згодом заселяються лімфоїдні клітини та їхні попередники. Остаточне формування первинних і вторинних лімфоїдних органів закінчується в постнатальному періоді (табл. 1).

Формування органів імунної системи в онтогенезі має свої особливості:

- а) раннє формування органів імунної системи в ембріогенезі;
- б) морфофункціональну основу паренхіми органів становить лімфоїдна тканина;
- в) до народження основні органи досягають достатньої зрілості, необхідної для розвитку адекватної адаптивної імунної відповіді;
- г) інтенсивне збільшення їх маси у дитячому та підлітковому віці (особливо вторинних);

материнського рівня. Ці самі антитіла формують пасивний імунітет, який захищає дитину від інфекції у перші 3–6 місяців постнатального періоду життя.

У порівнянні народжених дітей концентрація всіх вищезазначених імуноглобулінів у крові помітно нижча, ніж у народжених в строк.

Вміст В-лімфоцитів у новонароджених підвищений. Вони експресують на мембрані клітин молекули IgM і IgD. У пуповинній крові новонароджених визначаються IgM і IgG. IgA і IgE або не виявляються, або виявляються вкрай рідко.

Після народження материнські імуноглобуліни поступово піддаються катаболізму і виводяться, їх концентрація в крові прогресивно знижується.

До 3–4-го місяця життя відбувається становлення біосинтезу власних IgG, і їх концентрація до цього часу становить приблизно 30–40% рівня дорослих. У подальшому їх кількісний вміст поступово зростає і до кінця першого року життя досягає 50–60% рівня дорослих.

Підвищений вміст IgM у крові новонароджених є несприятливою ознакою і часто може свідчити про внутрішньоутробне інфікування плода (краснуха, сифіліс, герпес, ВІЛ та ін.).

Специфічна (адаптивна) імунна відповідь плода розвивається у відповідь на різноманітні внутрішньоматкові інфекції, а також на імунізацію матері анатоксинами і вакцинами. При внутрішньоутробному інфікуванні плода фіксується активація всіх компонентів імунної системи. Продукуються переважно IgM. У результаті внутрішньоутробного інфікування плода підвищується ймовірність формування різноманітної імунопатології у ранньому або пізнішому періоді.

Продукування власних IgA помітно відстає і до кінця першого року становить тільки 25–30% рівня дорослих. Вміст IgG і IgA у дітей 5–6 років досягає рівня дорослих. Секреторні IgA і специфічні антитіла ізотипу в секретатах з'являються на 3–4-му місяці життя. Рівень секреторних IgA у дітей у 3–4 рази нижчий, ніж у дорослих, і досягає їх концентрації тільки до 10–15 років. У крові новонароджених IgE не виявляються, до 4–6-х років їх концентрація збільшується, а до 8–11-го року досягає рівня дорослих [7,14,37].

Т-система імунітету плода та новонародженого формується так: протимоцити (CD7+-клітини) виявляються у фетальній печінці і жовтковому мішку плода на 7-му тижні вагітності.

Т-клітини з фенотипом CD4+ і CD8+ з'являються у фетальній печінці і селезінці плода на 14-му тижні гестації.

У кровотворних і лімфоїдних органах 14–28-тижневих плодів людини відсутні клітини з класичним мембранним фенотипом Treg (CD4+CD25+) при одночасній наявності Т-клітин з експресією гена FOXP3, який контролює розвиток Treg. У плода відзначається підвищене співвідношення CD4+/CD8+ Т-клітин, яке до періоду новонародженості поступово знижується, а у віці 6–7 років відповідає рівню дорослих.

Усі неонатальні Т-лімфоцити експресують молекулу CD38+ (маркер тимоцитів). 90% неонатальних Т-клітин експресують CD45RA (маркер наївних Т-клітин), до 60% Т-клітин — CD45RO (маркер клітин пам'яті).

Неонатальні Т-клітини і Т-клітини новонароджених продукують певний спектр цитокінів — ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4 (приблизно 10% рівня дорослих), ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8 (10–50% рівня дорослих).

Вміст INF- α і β , TNF- α відповідає рівню дорослих, а INF-g становить 10% норми.

Регуляторна функція Т-системи лімфоцитів недосконала та ослаблена. Низький вміст імуноглобулінів і неможливість перемикавання класів імуноглобулінів пов'язаний із недостатністю утворення відповідних цитокінів, зниженням експресії їхніх рецепторів [7,14,37].

Отже, імунна система плода, її системні і локальні механізми до моменту народження є незрілими, недостатньо ефективними і не мають досвіду взаємодії й організації багаторівневого захисту проти небезпечних патогенів та інших факторів агресії. Водночас імунна система новонародженого перебуває в стані безперервного дозрівання, диференціювання, навчання, удосконалення її функції, накопичення специфічної імунологічної пам'яті про своїх природних ворогів і дуже вразлива до впливу факторів навколишнього середовища [31].

Адаптація новонародженого до умов навколишнього середовища є обов'язковою умовою виживання. Коли в організм дитини проникають патогени, то лімфоїдні органи дітей раннього віку відповідають виразною гіперплазією, яка супроводжується розвитком відповідної запальної реакції, збільшенням обсягу і маси периферичних лімфоїдних органів — лімфатичних вузлів, селезінки, печінки [31].

Водночас існують критичні періоди розвитку імунної системи плода, новонародженого, а також дитини в різні вікові періоди.

Критичний період — етап розвитку і функціонування дитячого організму, що характеризується найнижчим рівнем захищеності, неефективністю функції імунної системи і надзвичайно високою сприйнятливостю до інфекції, та пов'язаний з нейрогуморальними, структурно-функціональними, геномними перебудовами організму відповідно до вікової стратегії розвитку.

У період внутрішньоутробного розвитку критичними вважаються 8–12 тижні — період початку формування основних компонентів імунної системи, налагодження механізмів диференціювання клітин і органів імунної системи плода.

У постнатальному розвитку імунної системи дитини виділяють кілька таких періодів.

Перший період асоціюється з народженням і триває в середньому 25–35 днів. У цей час відзначаються суттєві зміни лейкоцитарної формули — зниження кількості клітин гранулоцитарного ряду і підвищення лімфоцитарного пулу клітин (абсолютний лімфоцитоз). Організм дитини вперше піддається атаці раніше незнайомих імунній системі численних ендотаж ексогенних патогенів та їх антигенів. Гуморальний і клітинний імунітет, неспецифічні фактори видового імунітету в цей час ще незрілі і малоефективні. Пасивний материнський імунітет варіює і також відносний (у значній частині новонароджених материнські антитіла відсутні або перебувають на невисокому рівні). Саме в цей період відзначається найбільша сприйнятливості дітей до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів із розвитком локальних (гнійно-запальних, респіраторних, кишкових) і системних (бактеріємія, сепсис) інфекцій.

Другий період формується між 3-м і 6-м місяцями життя дитини. Він обумовлений двома чинниками: а) поступовим ослабленням і зникненням пасивного специфічного материнського імунітету; б) відставанням морфофункціонального дозрівання імунної системи у частини дітей, зокрема у недоношених. Період характеризується слабкими можливостями для розвитку власної гуморальної і клітинної імунної відповіді, нетривалою імунологічною пам'яттю, розвитком ненапруженого протиінфекційного активного вродженого і штучного імунітету. При цьому розвивається переважно первинна імунна відповідь у поєднанні із низькоафінними поліспецифічними антитілами — IgM. Місцевий імунітет також ослаблений. Незрілість імунної системи про-

являється зазвичай підвищеною чутливістю таких дітей до респіраторних вірусних інфекцій (аденовірусів, вірусів грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальних вірусів). У цьому періоді виявлено новонароджених дітей, які частіше та довше хворіють на інфекції.

Третій період проявляється на другому році життя дитини. На цей час припадає важливий фізіологічний перехід формування адаптивного імунітету — дозрівання здатності переключити ізо типи імуноглобулінів з IgM на IgG. У цілому системний і, особливо, місцевий імунітет залишається ще недостатньо ефективними, зберігається висока сприйнятливості до інфекцій. Це пов'язано з недостатністю регуляторної функції CD4+ T_H 1 типу, продукції INF-g, взаємодії CD4+ T_H 2 типу з В-лімфоцитами.

Четвертий період проявляється між 4-м і 6-м роками розвитку дитини. Останній, п'ятий, період асоціюється з підлітковим віком і обумовлений статевим диференціюванням та процесом дозрівання організму. Він починається у 13–14 років у хлопчиків та в 11–13 років у дівчаток [7,14,31].

Отже, становлення імунної системи дитини триває багато років і є складним, багатоетапним процесом. Кожен період характеризується певними онтогенетичними особливостями, в основі яких лежать геномні, функціональні, структурні, нейрогуморальні перебудови, детерміновані віковою стратегією розвитку організму. Періоди підвищеної чутливості імунної системи до дії ендотаж ексогенних факторів (критичні періоди) визначають прояв спадкових варіацій сили імунної відповіді. Знання особливостей будови, розвитку й функціонування імунної системи дитячого організму необхідне для адекватної діагностики, лікування і профілактики широкого спектра захворювань дитячого віку, у тому числі неврологічних [7,14,31].

Визначено, що взаємодія імунної та нервової систем має комплексний характер, починаючи від індукування їх аферентних відділів на ранніх етапах імуногенезу і закінчуючи наступною активацією еферентних ланок зазначених систем. В основі цієї взаємодії лежить здатність цитокінів функціонувати як імунорегулятор і нейропептид одночасно. При взаємодії цих систем відбувається нейроімунна корекція захисних функцій організму і реакція певних структур мозку на зміну в активності імунної системи [17,66].

Встановлено, що мозок, окрім найскладніших психічних і неврологічних функцій, володіючи набором лімфоїдних і нелімфоїдних клі-

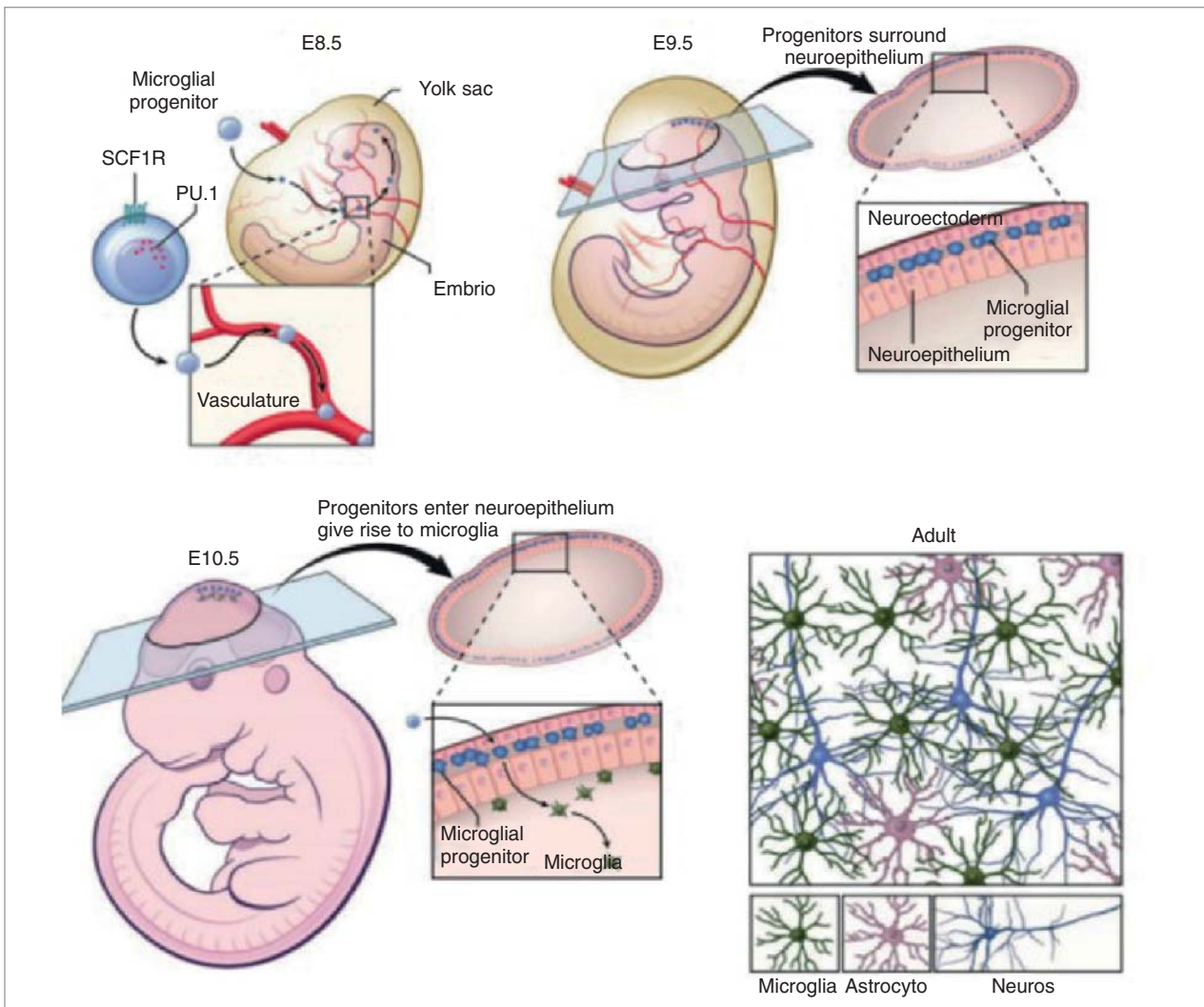


Рис. 1. Походження і розвиток мікроглії

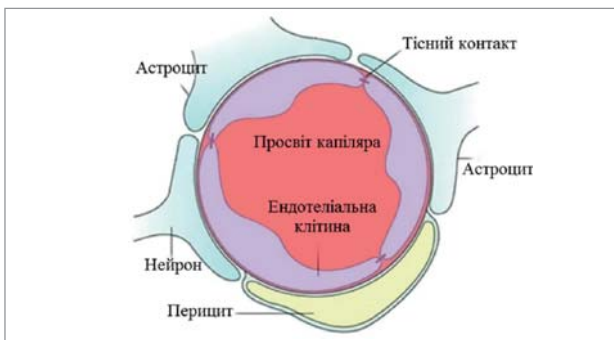


Рис. 2. Будова капіляра головного мозку і структура ГЕБ

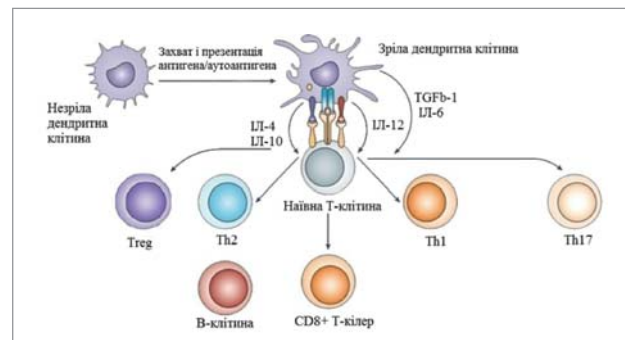


Рис.3. Первинна (периферична) активація імунних клітин

тинних елементів і їх гуморальних продуктів, бере участь як у генерації й регуляції імунних відповідей у ЦНС, так і у роботі загальної імунної системи [17,44,66,87].

Мозок здійснює імунні функції за допомогою трьох морфологічних і функціонально відмінних підсистем:

- лімфоїдні клітини спинномозкової рідини (Т- і В-лімфоцити і їх субпопуляції),

природні кілерні клітини (NK), моноцити і макрофаги;
 — нелімфоїдні клітини нервової тканини (мікроглія, астроцити, олігодендроцити, клітини ендотелію мозкових судин);
 — гуморальні фактори, біологічно активні речовини-медіатори, пептиди, цитокини.
 Як відомо, мікрогліальні клітини ЦНС являють собою вроджену резидентну імунну

систему мозку, яка відповідає за фізіологічне функціонування нейронів, за місцеву імунну відповідь на травму або інфекцію, і відіграють важливу роль як в здоровому, так і в патологічно зміненому головному і спинному мозку. Мікроглія складає до 10% від загальної чисельності гліальних клітин у головному мозку.

Клітини мікроглії характеризуються властивостями, аналогічними властивостям моноцитів і макрофагів периферійної крові, серед яких головне — це фагоцитоз клітин, що відмирають, та іншого позаклітинного «сміття», виробництво активних форм кисню (АФК), здатність секретувати цитокіни, притаманні імунним клітинам, і виконувати роль АПК [60].

Ріо—Хортега відкрив і описав мікроглію як унікальний тип клітин у ЦНС з подовженими розгалуженими відростками, що проходять від обох полюсів клітини.

Зараз вже відомо, що мікроглія принципово відрізняється від отриманих з кісткового мозку моноцитів/макрофагів, які часто можна знайти в периферичних тканинах. Відмінність полягає в тому, що її клітини беруть свій початок з примітивних макрофагів, які утворюються зі стінки жовткового мішка, під час ембріогенезу (8-й тиждень ембріонального розвитку) входять в мозок, що розвивається, через систему кровообігу.

Ці попередники оточують нейроепітелій мозку, що розвивається, до 9-го тижня ембріонального розвитку і на 64-й день входять у нейроепітелій та починають заселяти тканину ЦНС. Дійсно, мікрогліоцити на цьому етапі розвитку мають амебоподібну, а не характерну звивисту форму.

У сформованому мозку клітини мікроглії подібні до астроцитів (клітин макроглії), у них можна розрізнити тіло і багато відростків, що не переплітаються між собою (такий стан мікроглії відомий як «відпочиваюча мікроглія»). Мікроглія повністю заселяє ЦНС лише до 28-го дня постнатального розвитку. Розвиток і виживання мікроглії залежить від декількох факторів, зокрема фактора транскрипції PU.1, а також CSF1R.

У вже сформованому головному мозку клітини мікроглії розподілені рівномірно у всіх його відділах і, за рідкісним винятком, виявляють невелику варіативність. Але як тільки виникає патологічний процес, ці клітини, активуючись, набувають амебоподібної форми, притаманної їм на ранніх етапах ембріогенезу (рис.1) [9,20].

Мікроглія — це унікальний тип клітин ЦНС, який володіє широкою функціональною актив-

ністю, тобто мікроглія є гібридом між білими клітинами крові, які виконують імунні функції, і гліальними клітинами, роль яких полягає у захисті і підтримці нейронів у ЦНС. Водночас слід зауважити, що імунологічна компетентність мікроглії відрізняється від периферичних лейкоцитів і що мікрогліальні імунні функції контролюються гальмівними факторами нейронів [16,89].

В умовах гомеостазу ЦНС мікроглія пильно контролює своє мікрооточення і виявляє відхилення в роботі нейронів та інших нервових клітин, ознаки травматичного або інфекційного пошкодження паренхіми мозку. Цей фенотип мікроглії називається «відпочиваючим», неактивним, який має розгалужені, рухливі відростки, хоча саме тіло клітини перебуває у фіксованому стані. Наявність такої структури дозволяє мікроглії постійно і швидко реорганізувати свої відростки для ефективного сканування мікросередовища, тоді як тіло клітини залишається нерухомим, щоб не порушувати локальні нейронні ланцюги [52,82].

Роль мікроглії як «спостерігача» і її реакції на патологічні ситуації є найхарактернішою її функцією. Після активації мікроглія зазнає значних морфологічних змін, зменшуються і зникають відростки, а самі клітини набувають амебоподібної форми [62].

Поряд зі зміною морфології відбуваються радикальні зміни в активації генів і синтезі регуляторних молекул і рецепторів. Ці зміни надзвичайно гетерогенні, оскільки активована мікроглія може набувати різних фенотипових ознак. Ці фенотипи спочатку були класифіковані подібно до макрофагів у M1 (класично активовані, прозапальні) і M2 (альтернативно активовані, протизапальні) [63].

M1 мікроглія синтезує прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін-1 β (IL-1 β) і TNF- α , та активні форми кисню або азоту (АФК/АФА) [55].

Цей фенотип спостерігається при активації INF- γ або мікробними антигенами, такими як ліпополісахарид (ЛПС) [77].

Прозапальні медіатори, які секретуються M1 мікроглією, потрібні для боротьби з інфекцією або ростом пухлини, але водночас вони можуть бути причиною вторинного ушкодження нейронів. З іншого боку, M2 — мікрогліальні клітини спочатку були описані як активовані IL-4 клітини, які викликали різні протизапальні реакції [77].

Ці M2-подібні мікрогліальні клітини виявилися також гетерогенними і були розділені на M2a, M2b і M2c типи клітин [77].

Клітини M2a, які індуюються IL-4 і IL-13, призводять до пригнічення синтезу прозапальних медіаторів, а також посилюють експресію на мікроглії рецепторів-сміттярів та стимулюють синтез чинників, що забезпечують сигнали для відновлення нейронів, таких як інсуліноподібний фактор росту 1 (ІПФ-1) і аргіназа 1 (ARG1), які вважаються типовим маркером M2. Активація M2b мікроглії відбувається через толл-подібний рецептор TLR-4 за допомогою стимуляції деякими агентами, такими як ЛПС або IL-1 β . Ці M2b клітини продукують високі рівні IL-10, протизапального цитокіна, а також TNF- α , IL-1 β і IL-6, які є теж прозапальними цитокінами. Нарешті, клітини M2c стимулюються IL-10 і трансформуючим фактором росту β (ТФР- β) і пригнічують синтез прозапальних цитокінів [77].

Мікроглія чутлива до дії широкого спектра стимулів, включаючи інфекцію, ішемію, токсичні впливи, травму [97]. Вона розпізнає широкий спектр молекулярних структур, таких як гліколіпіди, ліпопротеїни, нуклеотиди, пептиди [77,97].

Аномально синтезовані, модифіковані або агреговані білки (наприклад, A β), запальні цитокіни і пошкоджені нейрони є найбільш сильними індукторами активації мікроглії [64,88].

Залежно від стимулів мікроглія піддається різним активаційним фенотиповим змінам [63,77,78], які включають класичну активацію M1, що може асоціюватися з цитотоксичністю, альтернативну фагоцитарну/нейропротекторну активацію M2 [63,77] або регуляторну активацію [16,79].

Отже, активована мікроглія може мати різні фенотипові ознаки, які характеризуються експресією нових рецепторів та синтезом токсичних молекул і цитокінів.

Основною ланкою апарату нервової регуляції є гіпоталамус. За даними досліджень, він швидко отримує інформацію про проникнення в організм антигенів (або про зміни, спровоковані ними). Гіпоталамус обумовлює еферентний шлях передачі центральних нейрорегуляторних впливів на імунокомпетентні клітини, які володіють відповідними рецепторами до факторів нервової регуляції (нейротрансмітерам, нейропептидам), а також до гормонів ендокринних залоз [24,43].

Імунні розлади виникають при патології практично будь-якого відділу мозку, якщо до патологічного процесу має відношення гіпоталамус. Важкість порушень функцій імунного захисту залежить від важкості змін саме гіпота-

ламічних структур. У структуру центрального апарату нейроімунномодуляції входить також гіпокамп [15].

Під час аналізу роботи нервової та імунної систем зацентровано увагу на тому, що обидві системи складаються з великої кількості фенотипово різних клітин, які організовані в складні мережі. Різниця полягає в тому, що в нервовій системі клітини чітко фіксовані в просторі, тоді як в імунній вони безперервно переміщуються і лише короткочасно взаємодіють одна з одною. Іншим найважливішим фактором, що допомагає зрозуміти зв'язок між мозком та імунною системою, є виявлення загальних антигенних детермінантів на поверхні олігодендроцитів і лімфоцитів Т-супресорів. Нейроімунні реакції можуть бути одночасно спрямовані проти обох видів клітин, посилюючи генетично детерміновану недостатність клітинного імунітету у хворих і залучаючи до процесу олігодендроцити, тобто мієліноутвірні мозкові клітини [96].

Поняття «імунні привілеї мозку» виникло через особливості імунних відповідей паренхіми мозку (нейронів і глії) [30,44]. Потрачання цього феномену спиралося на те, що мозок не може «дозволити собі» бути пошкодженим або сильно проявляти імунні реакції, оскільки неконтрольоване запалення через об'єм черепа може швидко призвести до різкого зростання інтракраніального тиску і, відповідно, порушити нейрофізіологічні функції, викликаючи загибель критично важливих і важко відновлюваних нейронів.

З метою запобігання розвитку такого сценарію мозок добре захищений від фізичного пошкодження черепом та амортизуючою спинномозковою рідиною (СМР). Крім того, пасивне проникнення багатьох патогенних організмів, присутніх в крові, знижується завдяки наявним тісним контактам між ендотеліальними клітинами судинної системи мозку.

Ендотеліальні клітини в ГЕБ являють собою «передню лінію захисту», за якою розташовуються астроцити, що майже повністю оповивають судини своїми відростками, а також перичити й периваскулярні клітини [38].

Гематоенцефалічний бар'єр складається з ендотеліальних клітин, з'єднаних щільними контактами, у комплексі з перичитами (компоненти судинної стінки) і астроцитами з боку головного мозку.

Загалом наявність ГЕБ в мозку обмежує доступ багатьох компонентів імунної системи до паренхіми мозку, чим пояснюються значно нижчі рівні імуноглобулінів і компонентів ком-

плементу в ЦНС порівняно з плазмою крові і значно менше надходження в неї імунних клітин. Крім того, відсутність організованого лімфатичного дренажу, низька експресія головних комплексів гістосумісності (ГКГС, МНС — major histocompatibility complex) у глії й особливо, в окремих випадках, нейронах розглядаються як чинники, що обмежують імунні реакції, однак не скасовують їх. І в цьому сенсі імунний привілей мозку слід розуміти як відносний [39].

Відомо, що мозок не є гомогенною анатомічною структурою. Хоріоїдне сплетення, шлуночки, менінгеальні оболонки і цереброспінальна рідина мають більше безпосередніх контактів з імунною системою, ніж сама паренхіма мозку, і тому імунні відповіді в них схожі з відповідями в інших органах. Взаємодія ж паренхіми мозку з імунною системою більш слабка, і саме до неї застосовується термін «імунна привілейованість». Однак останніми роками з'явилися нові експериментальні дані, які розширили розуміння особливостей взаємовідносин імунної системи і мозку і спростували попередні уявлення про його імунні привілеї. Цьому сприяло, передусім, впровадження нових експериментальних підходів, що дозволили прицільно досліджувати роль окремих учасників імунної відповіді.

Нещодавні дослідження довели, що СМР й інтерстиціальна рідина постійно взаємодіють. Транспорт СМР по періартеріальних просторах з подальшим конвективним потоком через паренхіму головного мозку і витіканням інтерстиціальної рідини по перивенозних просторах в шийну лімфатичну систему є процесом, що вимагає енергії і яким керують багато механізмів. Постійне продукування СМР у судинному сплетінні створює тиск, який визначає напрямок потоку рідини через шлуночкову систему в субарахноїдальний простір. Ця високополяризована макроскопічна система потоків конвективної рідини зі швидким обміном СМР й інтерстиціальної рідини була названа глімфатичною системою завдяки своїй схожості з функцією лімфатичної системи у периферичній тканині та важливій ролі гліальних каналів AQP4 [69,70,80].

Варто зауважити, що незважаючи на численні дослідження, на сьогодні не визначено основних етапів імунних реакцій у мозку. Особливо це стосується початкових стадій імунної відповіді, пов'язаних із захопленням антигену, його презентацією та імунним впізнанням. За існуючими уявленнями, презентація наївних (незрілих попередників) Т-лімфо-

цитів відбувається в спеціальному мікрооточенні, створюваному вторинними лімфоїдними органами, де антигенпрезентуюча клітина взаємодіє з Т-лімфоцитом. Оскільки клітини власне паренхіми мозку не мігрують за його межі, актуальним залишається питання про реалізацію механізму презентації антигену з паренхіми мозку.

Один із можливих сценаріїв полягає в тому, що запальний процес у мозку послаблює ГЕБ і посилює виділення запальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- α) і хемокінів (IL-8, МРС-1) і, відповідно, надходження в мозок дендритних клітин. Поглинувши антигени в мозку, дендритні клітини мігрують у найближчі вторинні лімфоїдні органи, де і відбувається активація наївних Т-клітин.

Первинна (периферична) активація Т-лімфоцитів відбувається наступним чином: щоб реактивні лімфоцити змогли дістатися до ЦНС, спочатку повинна відбутися їх активація поза ЦНС. Це дозволить їм подолати захисні механізми головного мозку. Сигналом до первинної активації клітин є презентація їм антигену антигенпрезентуючими клітинами (АПК). У якості АПК можуть виступати дендритні клітини. Активувати Т- і В-лімфоцити можуть також бактерії, віруси, найпростіші [48].

Незріла АПК (дендритна клітина) активується при зустрічі з антигеном. Це призводить до порушення балансу цитокінів, підтримуваного Т-хелперами 2 типу (Th2) і регуляторними Т-клітинами (Treg). В умовах посиленого продукування запальних цитокінів наївні Т-лімфоцити, розпізнавши антиген, диференціюються наступним чином: під дією IL-12 переважно в Т-хелпери 1 типу (Th1), а під впливом IL-6 і ТФР- β 1 (transforming growth factor beta 1, TGF β -1) — в Т-хелпери 17 типу (Th17). Th1 виробляють INF- γ і TNF, а Th17 секретують IL-17. Ці молекули — потужні запальні цитокіни. Розпізнавши антиген, наївні Т-лімфоцити, під дією IL-12 також активуються в CD8+Т-кілери. При взаємодії з антигеном активований В-лімфоцит стає джерелом цитокінів, необхідних для активації патологічних Th1 і Th17. Крім того, з нього утворюються плазматичні клітини, які секретують антитіла. Активовані реактивні Т- і В-лімфоцити самі продукують цитокіни — потужні індуктори запалення. За певних умов такі клітини набувають здатності мігрувати в ЦНС. Завдяки активації реактивних Т- і В-лімфоцитів починають переважати патологічні клітини (Th1, Th17, CD8+ Т-кілери) над популяціями Treg і Th2, що підтримують імуноло-

гічну рівновагу. Патологічні клітини створюють «запальний фон», необхідний для розвитку імунного ушкодження, і набувають здатності сприймати спеціальні сигнали, що дозволяють їм мігрувати в ЦНС [48].

Контроль імунної реактивності до компонентів мозку містить селекцію на рівні тимуса Т-лімфоцитів, які розпізнають нейроантигени, супресію таких Т-лімфоцитів на периферії у разі уникнення ними селекції у тимусі. Отже, нейроімунна реакція може розвинути в організмі, якщо не реагують механізми периферичної толерантності [47].

Саме реактивні лімфоцити мають підвищений нейроімунний потенціал, тобто готові знищувати клітини власного організму. Вони завжди присутні в організмі здорових людей, але знаходяться під суворим контролем імунної системи. Усі Т-лімфоцити проходять «навчання» у тимусі. Важливою складовою цього процесу є так звана негативна селекція: імунні клітини, націлені на аутоантигени, просто знищуються. Мета цієї операції полягає в тому, щоб попередити нейроімунні реакції, але недосконалість механізмів навчання призводить до того, що частина Т-лімфоцитів, які розпізнають аутоантигени, все ж таки залишає межі тимуса і може стати причиною імунного ушкодження нервових клітин. Отримані останніми роками експериментальні дані розширили наше розуміння механізмів проникнення аутореактивних лімфоцитів у головний мозок. Численні експерименти довели, що ініціювати імунну відповідь у ЦНС набагато важче, ніж в інших органах тіла [42].

Під час навчання в тимусі Т-лімфоцити просто не зустрічаються з деякими аутоантигенами, тобто не вчаться їх розпізнавати (ігнорувати). У такий спосіб організм намагається запобігти розвитку імунної відповіді в головному мозку. Крім того, Т-лімфоцити не здатні розпізнавати аутоантигени здорової ЦНС, оскільки в її клітинах синтезується дуже мало молекул головного комплексу гістосумісності I і II типів, необхідних для презентування [76].

Ще однією лінією захисту головного мозку є ГЕБ, що ізолює ЦНС від кровоносного русла. Судини головного мозку здорових людей непроникні для імунних клітин, що циркулюють у крові. Однак деякі імунні клітини все-таки здатні долати ГЕБ. СМР від кровоносного русла відокремлює ГЕБ. Існують Т-лімфоцити, які здійснюють імунологічний нагляд, «патрулюють» анатомічні простори головного і спин-

ного мозку, що містять ліквор. Отже, ізоляція ЦНС не абсолютна [25,35,51,61].

Основним етапом (після первинної активації реактивних клітин) є збільшення проникності ГЕБ. Під дією запальних цитокінів, що продукуються активованими клітинами Th1 і Th17, відбувається комплекс складних ендогенних процесів, що призводять до таких змін:

1) різні імунні клітини починають виробляти хемокини (цитокіни, що регулюють міграцію клітин імунної системи), які «скликають» лімфоцити в капіляри головного мозку;

2) ендотеліальні клітини виробляють більше молекул клітинної адгезії (sICAM-1) на своїй поверхні, що призводить до «заякорювання» лімфоцитів на стінках судин;

3) запалення, що розвивається, посилює синтез ферментів (матриксних металопротеїназ), які порушують щільні контакти в ендотелії, у результаті чого в ГЕБ з'являються проломи, що полегшують масову міграцію патологічних клітин із судинного русла в ЦНС.

З іншого боку, фрагменти антигенів з мозку мігрують у загальну циркуляцію і в результаті потрапляють у вторинні лімфоїдні органи, у яких за допомогою резидентних антигенпрезентуючих клітин, які захопили мігруючі антигени, запускається імунна реакція. Таке є цілком можливим, оскільки запальна реакція в організмі поза мозком також змінює проникність ГЕБ для деяких прозапальних цитокінів [6].

Ослаблення ГЕБ при запаленні діє, мабуть, в обох напрямках, і антигени паренхіми мозку через різні шляхи можуть потрапляти в загальну циркуляцію [50].

У ЦНС, крім мікроглії як імунної клітини, наявні так звані периваскулярні макрофаги, які знаходяться у периваскулярних просторах судин і не є частиною паренхіми мозку [90].

Ці клітини – «професійні» макрофаги й активні АПК, оскільки вони є похідними кісткового мозку. Ці так звані інші макрофаги ЦНС [60] фенотипово є CD11b/c+ і CD45hi клітинами і відрізняються від паренхіматозної мікроглії, яка є CD11b/c+ і CD45low фенотипом. Через перебування їх у периваскулярних просторах ці макрофаги, ймовірно, першими контактують з антигенами ЦНС, які можуть проникати з паренхіми в периваскулярний простір, представляють ці антигени Т-лімфоцитам як АПК і запускають реакції адаптивного імунітету. Проте мікроглія, яка знаходиться в паренхімі мозку, зазвичай не зустрічається з Т-клітинами, тому не має можливості предста-

вити антиген Т-клітинам. Коли ГЕБ порушується у результаті травматичного, ішемічного пошкодження або під час аутоімунного захворювання, білі клітини крові, включаючи моноцити і лімфоцити, отримують доступ до паренхіми головного мозку і мікроглії, яка може виступати в ролі АПК і представляти антигени головного мозку [62,91,98].

Завдяки експериментальним дослідженням з вивчення структури ГЕБ у різних видів тварин доведено, що в нормальних умовах бар'єр кров-мозок і кров-СМР непроникний для білка. Однак важко отримати інформацію при визначенні аутосенсibiliзації мозковими антигенами, оскільки процес аутосенсibiliзації залежить не тільки від виходу антигенів у кров або СМР, але й від імуногенності й толерантності того чи іншого нейроспецифічного білка, а також від стану всієї імунної системи в цілому [25,35,51,61].

З іншого боку, проникнення лімфоцитів у мозок може відбуватися як при запаленні, так і при відсутності запального процесу. Проте при запаленні атракція (залучення) ефекторних клітин (клітини, які безпосередньо виконують завдання імунітету — виявлення, розпізнавання, знищення) під впливом хемокинів більш активна. Експериментально встановлено, що наявність ГЕБ істотно обмежує ефективність проникнення лімфоцитів порівняно з іншими органами. В експериментальних дослідженнях адаптивно перенесені Т-лімфоцити надходили в мозок незалежно від їх специфічності. CD4+ і CD8+ Т-лімфоцити, активовані (*in vitro*) мітогеном, швидко проникали в мозок, досягаючи максимальної концентрації через 9–12 годин після внутрішньовенного введення. CD4+ Т-лімфоцити, що є реактивними до основного мієлінового білка, вибірково затримувалися в паренхімі мозку, тоді як Т-лімфоцити іншої специфіки покидали мозок упродовж 1–2 діб. Такі процеси відзначалися і щодо CD8+ Т-лімфоцитів, специфічних до вірусних антигенів [40,46,81].

Анатомо-фізіологічні особливості будови головного мозку і системні цереброваскулярні фактори відіграють важливу роль у початковій фазі гіпоксично-ішемічних ушкоджень мозку у новонароджених дітей, зокрема і недоношених, проте кінцевий результат пошкодження і функціональної дезінтеграції нейронально-гліальних взаємодій у більшості випадків визначає вторинний нейроімунний механізм деструкції нервової тканини, а отже, і обсяг кінцевого дефекту [66].

Таким чином, гіпоксія-ішемія є тригерним фактором єдиного комплексу складних ендогенних процесів, що призводить до гострої і відтермінованої загибелі нейронів. Раніше вважалося, що кіркові й підкіркові нейрони є найбільш чутливими до ексайтотоксичного пошкодження. На сьогодні встановлено, що ці механізми також широко представлені в різних пулах нейрогліальних клітин. Доведено вплив механізмів глутаматної ексайтотоксичності на астроцити й олігодендроцити, що відповідають за процес мієлінізації, а дослідження останніх років показали особливу вразливість астроцитів.

Встановлено, що при виникненні ішемії астроцити набухають вже на третій хвилині. Реакція олігодендроцитів і мікрогліоцитів, хоча і менш виразна, але практично настає значно раніше, ніж у нейронах [56,57].

При вивченні патоморфологічної картини ішемічного ушкодження головного мозку низка дослідників спеціально вказують на те, що нейрогліальні клітини в зоні вогнища гинуть значно раніше, ніж нейрони. Характеризуючи ішемічні стани головного мозку, автори описують пошкодження астроцитів, яке розпочинається через три години, натомість ураження нейронів додається через 6 годин [74,75,96].

Інформація, отримана за останні роки, свідчить про важливу роль у пошкодженні білої речовини — цитокінів, таких як IL-1 і IL-6, TNF- α [8,73].

При ураженнях перивентрикулярної білої речовини найбільш значущим нейропатологічним порушенням є загибель аксонів основних провідників рухових шляхів, що супроводжується надмірним викидом глутамату та інтерлейкінів, які, в свою чергу, активізують псевдо-запальні реакції у мікроглії [96].

Вплив гіпоксії та ішемії на мікроглію (резидентні макрофаги ЦНС) сприяє синтезу цитокінів, хемокинів та інших імунорегуляторних пептидів, які безпосередньо пошкоджують нервову клітину. Можлива також вторинна активація пошкоджуючих механізмів внаслідок залучення ендотеліально-адгезивних молекул з вивільненням цитотоксичних факторів різного спрямування, вільних радикалів і цитокінів.

Активовані гіпоксією клітини мікроглії можуть синтезувати потенційно цитотоксичні фактори (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α). Руйнування фосфоліпідного комплексу нервових клітин, викид прозапальних і вазоактивних медіаторів

з ішемізованої тканини мозку призводить до загибелі клітини, і, відповідно, проникнення нейроспецифічних білків у кров, що спричиняє розвиток нейроімунної реакції і вироблення антитіл до антигенних детермінантів нервової тканини. З іншого боку, протизапальні фактори (IL-4, IL-10) і нейротрофіни (фактор росту нервів, мозковий нейротрофічний фактор) перешкоджають деструктивному впливу на ультраструктуру нервових і гліальних клітин нейротоксичних факторів. Водночас гіпоксія може безпосередньо ініціювати активацію клітин імунної системи, які мають цитотоксичний потенціал.

Науковими працями засвідчено, що класичні нейротрансмітери, зокрема аденозинтрифосфат (АТФ) і його метаболіти аденозиндифосфат (АДФ) та аденозин впливають на мікрогліальну рухливість. При гострому пошкодженні нейронів ці метаболіти вивільняються в позаклітинний простір у концентраціях, які можуть активувати відповідні рецептори мікроглії [72].

Нещодавно було ідентифіковано рецептор аденозину А, який є специфічним аденозиновим рецептором, що регулює мікрогліальний хемотаксис [84]. Інший аденозиновий рецептор, рецептор А2а, також бере участь у цьому процесі, активація рецептора А2а призводить до ретракції мікроглії [85].

Отже, при пошкодженні або загибелі нейрона вивільняється АТФ, на який і реагує мікроглія й індукується її хемотаксис з наступною активацією. На думку Ukpong B. Eyo і Long-Jun Wu, пуринергічна сигналізація є найміцніше встановленим і найшвидшим шляхом передачі сигналів від нейрона до мікроглії і може бути механізмом переходу від спокою до активації цих клітин [95].

У медицині вже вивчені фізичні контакти і фагоцитоз мікроглії із загиблими і пошкодженими нейронами. Але лише нещодавно встановлено, що мікрогліальні клітини створюють динамічний прямий фізіологічний контакт із живими нейронами. Докази прямого контакту з мікрогліально-синаптичним елементом у живому мозку було вперше надано Wake та співавт. за допомогою використання двохфотонного зображення в корі головного мозку мишей. Автори зазначили, що, незважаючи на те, що відростки мікроглії піддаються динамічній перебудові, подовженню і скороченню, вони безпосередньо і неодноразово контактують з дендритними шипами нейронів [92,93].

Контакт мікроглії з нейроном у здоровому мозку триває близько п'яти хвилин і приблизно

до 80-ти хвилин після односторонньої транзиторної ішемії мозку [92].

При пошкодженні нейрона (будь-якої етіології, зокрема гіпоксичної, під впливом утворених продуктів розпаду клітин) відбувається зникнення мікротрубочок дендритно-шипикового апарату. Дендрити зазнають дистрофічних змін і проявляють посилений ендоцитоз, захоплюючи елементи нервових структур, що контактують з ними. Такий ендоцитоз трактується як фагоцитоз, що є вираженням біологічного розгальмування і що спрямований на заповнення трофічного дефіциту в пошкоджених нервових клітинах та їх відростках. Водночас патологічно посилений фагоцитоз оборотно альтерованих (структурно змінених) нейронів і нервових терміналей сприяє збільшенню території мозкового ураження. У розвитку і пролонгації процесу також беруть участь периферичні імуніцити і клітини власної імунної системи мозку, до якої належать мікрогліоцити, активовані антигенами пошкодженої нервової тканини. Крім цього, продукти розпаду речовини мозку, антитіла до нейромедіаторів і нейрогенних антигенів розповсюджуються з аксональним транспортом від нейрона до нейрона, зв'язки яких утворюють нейрональну трофічну мережу. Це призводить до залучення в патологічний процес навіть віддалених нейрональних груп в інших відділах ЦНС, прогресування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Отже, у формуванні та прогресуванні постгіпоксичної енцефалопатії тригерним фактором є локальне запалення в осередку з подальшим накопиченням антитіл і вторинною альтерацією ГЕБ.

У дитячій неврології широко побутує думка про те, що прогресивність патологічних змін, зокрема перивентрикулярної ділянки, обумовлена імунологічним дисбалансом. Інтерес до розгляду системи цитокінів можна пояснити залученістю зазначених медіаторів міжклітинної взаємодії у патогенез перивентрикулярної лейкомаляції як одного з провідних патоморфологічних субстратів при ДЦП у передчасно народжених дітей [54].

У зв'язку з тим, що визначити конкретну причину порушення розвитку ЦНС не завжди вдається, більшість дослідників відносять ДЦП до мультифакторіального захворювання [86].

Численні дослідження довели, що генетичні програми і середовищна регуляція утворення нервової системи контролюються, передусім,

матричною перивентрикулярною ділянкою. З нею пов'язані мітози, міграція нейронів до кори і підкіркових структур, а також, що особливо важливо у період онтогенезу, аксональний синаптогенез з клітинами-мішенями і формування функціональних систем [21,49,54,58,83].

Окрім зазначених причин, порушення онтогенетичного процесу мієлінізації є одним з основних механізмів порушення формування зв'язків між корою і підкірковими структурами та розвитком у подальшому когнітивних і рухових порушень [53].

З іншого боку, останніми роками науковці беруть під сумнів одне з основних положень патогенезу ДЦП — резидуальність органічних розладів. Наприклад, існує альтернативний погляд, який полягає в тому, що хвороба пов'язана з первинними імунологічними процесами, а не з вторинними імунологічними порушеннями [27,71].

Зважаючи на те, що перебіг вагітності від моменту запліднення яйцеклітини до пологів знаходиться під суворим імунологічним контролем, низка дослідників вказує на роль нейроімунного конфлікту між матір'ю і плодом, що розвивається внаслідок появи в крові матері протимозкових антитіл у результаті деструктивних процесів у мозку плода. Останні продукуються іммунокомпетентною системою матері [22].

Сенсибілізація матері під час вагітності викликає суттєві зрушення в іммунокомпетентній системі плода, аж до глибоких, частково незворотних, змін її окремих елементів [26].

Однак ознаки нейроімунного ураження мозку виявляються не у всіх дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС та, ймовірно, є наслідком складного комплексу порушень в імунній системі.

Цікавим є те, що в той час як роль перинатальних факторів ризику розвитку ДЦП вивчена досить детально, генетичним аспектам такої патології приділено недостатньо уваги. З іншого боку, розгляд патогенезу нейроімунного ушкодження неможливий без виділення його генетичного компонента, що виражається переважно в ослабленні імунологічного контролю над реактивними лімфоцитами.

Активність і співвідношення процесів де- і ремієлінізації в ЦНС можуть бути пов'язані з різним ступенем вираження патогенетично значущих імунологічних змін у нервовій тканині, порушенням зв'язку між клітинними системами (ендотелій — нейроектодермальні клітини — мікроглія) та індивідуальними компенсаторними можливостями мозку. Однак не варто забувати, що мозок кожного індивідуума має свої, притаманні лише йому (генетично детерміновані) структурні, функціональні, васкулярні, метаболічні та інші особливості. З цих позицій, мабуть, існує суто індивідуальний потенціал компенсації. Отже, облік індивідуальних особливостей кожної хворої дитини відіграє провідну роль у процесах відновлення ЦНС [21].

Таким чином, динамічне вивчення популяційного складу іммунокомпетентних клітинних елементів, медіаторів, їх міжклітинної взаємодії, маркерів проникності ГЕБ, рівня органоспецифічних аутоантитіл і нейротрофінів при гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС різного ступеня важкості і його наслідків дозволить висвітлити нові ланки нейроімунного конфлікту в патогенезі неврологічних порушень у новонароджених, зокрема недоношених і дітей раннього віку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Antipkin YuH, Kyrylova LH, Avramenko TV, Shevchenko OA. (2015). Vrodzheni vady rozvytku TSNS: suchasnyy stan problemy, kliniko-nevrolohichni osoblyvosti i pytannya optymizatsiyi prenatal'noyi diahnostryky. Zhurnal Natsional'noyi akademiyi medychnykh nauk Ukrainy. 2(21): 201—214 [Антипкін ЮГ, Кирилова ЛГ, Авраменко ТВ, Шевченко ОА. (2015). Вроджені вади розвитку ЦНС: сучасний стан проблеми, клініко-неврологічні особливості і питання оптимізації пренатальної діагностики. Журнал Національної академії медичних наук України. 2(21): 201—214].
2. Barashnev Yul. (2001). Perinatal'naya nevrologiya. 2-e izd., dop. Moskow: Triada: 672 [Барашнев ЮИ. (2001). Перинатальная неврология. 2-е изд., доп. Москва: Триада: 672].
3. Belikova ME. (2008). Infektsionno-vospalitel'naya patologiya u novorozhdennykh s perinatal'nymi porazheniyami tsentral'noy nervnoy sistemy: immunologicheskiye mekhanizmy yeye razvitiya, prognozirovaniye, profilaktika, korrektsiya: avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.09. Ivanovo: 38 [Беликова МЭ. (2008). Инфекционно-воспалительная патология у новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы: иммунологические механизмы ее развития, прогнозирование, профилактика, коррекция: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09. Иваново: 38].
4. Blinov DV. (2004). Immunofermentnyy analiz neyrospeetsificheskikh antigenov v otsenke pronitsayemosti gematoentsefalicheskogo bar'yera pri gipoksicheski-ishemicheskikh porazheniyakh TSNS v perinatal'nom periode (kliniko-eksperimental'noye issledovaniye): dis. ... k-ta med. nauk: 03.00.04, 14.00.09. Moskow: 153 [Блинов ДВ. (2004). Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС в перинатальном периоде (клинико- экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04, 14.00.09. Москва: 153].
5. Bobova LP, Kuznetsov SL, Saprykin VP. (2003). Gistofiziologiya krovi i organov krovotvoreniya i immunogeneza: Uchebn. posobiye. Moskow: Novaya

- Volna: 155 [Бобова ЛП, Кузнецов СЛ, Сапрыкин ВП. (2003). Гистофизиология крови и органов кроветворения и иммуногенеза: Учебн. пособие. Москва: Новая Волна: 155].
6. Vaynshteyn NP. (2009). Kliniko-immunokhimičeskaya otsenka pronitsayemosti gematoentsefalicheskogo bar'yera novorozhdennykh iz dvoyn, rodivshikhsya posle primeneniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.09. Moskow: 26 [Вайнштейн НП. (2009). Клинико-иммунохимическая оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера новорожденных из двоен, родившихся после применения вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. Москва: 26].
 7. Volodin NN. (2014). Neonatologiya: Natsional'noye rukovodstvo. Kratkoje izdaniye. Moskow: GEOTAR-Media: 896 [Володин НН. (2014). Неонатология: Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 896].
 8. Gomazkov OA. (2006). Neyrotroficheskaya regulyatsiya i stvolovyye kletki mozga. Moskow: IKAR: 332 [Гомазков ОА. (2006). Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. Москва: ИКАР: 332].
 9. Devid LF, Kerri MO, Sammo MM. (2018). Nevrologiya. Atlas s illyustratsiyami Nettera. Per. s angl. 7-e izd. Moskow: Izdate'l'stvo Panfilova: 400 [Дэвид ЛФ, Керри МО, Саммо ММ. (2018). Неврология. Атлас с иллюстрациями Неттера. Пер. с англ. 7-е изд. Москва: Издательство Панфилова: 400].
 10. Yevtushenko SK, Yanovskaya NV, Sukhonosova OYu. (2016). Nevrolohiyya ranneho detskoĥo vozrasta. Kiev: ID: Zaslavskyy AYU: 288 [Євтушенко СК, Яновская НВ, Сухоносорова ОЮ. (2016). Неврология раннего детского возраста. Киев: ИД Заславский АЮ: 288].
 11. Znamenska TK, Nikulina LI, Rudenko NH, Vorobyova OV. (2017). Analiz roboty perynatal'nykh tseŋtriv u vikhodzhuvanni peredčasno narodzhennya ditey v Ukraini. Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatal'na medytsyna. T.VII: 2(23): 5–11 [Знаменська ТК, Нікуліна ЛІ, Руденко НГ, Воробйова ОВ. (2017). Аналіз роботи перинатальних центрів у виходженні передчасно народження дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Т.VII: 2(23): 5–11].
 12. Znamenska TK, Vorobyova OV, Dubinina TYu. (2018). Stratehični napryamky rekonstruktsiyi systemy okhorony zdorov'ya novonarodzhennykh ta ditey Ukrainy. Sotsial'na pediatriya ta reabilitolohiya. 1–2 (13–14): 7–14 [Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. (2018). Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 1–2 (13–14): 7–14].
 13. Kurylova LH, Martynenko YaA. (2015). Suchasni aspekty patohenezu urazhennya holovnoho mozku v ditey, kotri narodylsya z ekstremal'no nuz'koĥu masoĥu tila: 4: 64–68 [Кирилова ЛГ, Мартиненко ЯА. (2015). Сучасні аспекти патогенезу ураження головного мозку в дітей, котрі народилися з екстремально низькою масою тіла: 4: 64–68].
 14. Kornev MA, Petrova TB. (2000). Development and age-related changes in the organs of the human immune system: Textbook. – method. allowance. The number of health care Ros. Federation. St. Petersburg state pediatrician. honey. Acad. SPb: GPMA: 18 [Корнев МА, Петрова ТБ. (2000). Развитие и возрастные изменения органов иммунной системы человека: учебн.-метод. пособ. М-во здравоохранения Рос. Федерации. С.-Петербург. гос. педиатр. мед. акад. СПб: ГПМА: 18].
 15. Kryzhanovsky GN, Magaeva SV, Makarov SV, Sepiashvili RI. (2003). Neuroimmunopathology: a guide. Moscow: Publishing House of the Research Institute of General Pathology and Pathophysiology: rukovodstvo. Moskow: Izd-vo NII obshchey patologii i patofiziologii: 438 [Крыжановский ГН, Магаева СВ, Макаров СВ, Сепиашвили РИ. (2003). Нейроиммунопатология: руководство. Москва: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии: 438].
 16. Lisyany NI. (1999). Immunnaya sistema golovnoho mozga. Kiev: 216 [Лисяный НИ. (1999). Иммунная система головного мозга. Киев: 216].
 17. Markova YeV. (2011). Kletochnyye mekhanizmy neyroimmunnykh vzaimodeystviy v realizatsii orientirovochno-issledovatel'skogo povedeniya: dis. ... d-ra med. nauk: 14.03.09. Novosibirsk: 231 [Маркова ЕВ. (2011). Клеточные механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации ориентировочно-исследовательского поведения: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.09. Новосибирск: 231].
 18. Martyniuk VYu. (2016). Osnovy sotsial'noyi pediatriyi: Navchal'no-metodychnyy posibnyk: u 2 t. Kyiv: FOP Veres Ol. 1: 479 [Мартинюк ВЮ. (2016). Основи соціальної педіатрії: навч.-метод. посібн.: у 2 т. Київ: ФОП Верес ОІ. 1: 479].
 19. Moiseyenko RO, Hoyda NH, Dudina OO. (2018). Dytyacha invalidnist' ta pytannya rozbudovy systemy medyko-sotsial'noyi reabilitatsiyi ditey v Ukraini. Sotsial'na pediatriya ta reabilitolohiya. 3–4 (15–16): 10–19 [Моїсеєнко РО, Гойда НГ, Дудіна ОО. (2018). Дитяча інвалідність та питання розбудови системи медико-соціальної реабілітації дітей в Україні. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 3–4 (15–16): 10–19].
 20. Mtui E, Gryuner G, Dokeri P. (2018). Klinicheskaya neyroanatomya i nevrologiya po Fitsdzheral'du. Per. s angl. 7-e izd. Moskow: Izdate'l'stvo Panfilova: 400 [Мтуй Е, Грюнер Г, Докери П. (2018). Клиническая нейроанатомия и неврология по Фицджеральду. Пер. с англ. 7-е изд. Москва: Издательство Панфилова: 400].
 21. Nikolls Dzh G, Martin AR, Vallas B Dzh, Fuks PA. (2017). Ot neyrona k mozgu. Per. s angl. 4-e izd. Moskow: LIBROKOM: 672 [Николлс ДжГ, Мартин АР, Валлас БДж, Фукс ПА. (2017). От нейрона к мозгу. Пер. с англ. 4-е изд. Москва: ЛИБРОКОМ: 672].
 22. Osipova NA. (2014). Klinicheskoye znacheniyе issledovaniya urovnya regulyatornykh autoantitel pri preeklampsii: dis. ... kand. med. nauk: 14.01.01. Moskow: 135 [Осипова НА. (2014). Клиническое значение исследования уровня регуляторных аутоантител при преэклампсии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. Москва: 135].
 23. Pal'chik AB, Shabalov NP. (2013). Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh. Moskow: MEDpress-inform: 288 [Пальчик АБ, Шабалов НП. (2013). Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Москва: МЕДпресс-информ: 288].
 24. Postnova MV. (2014). Fiziologicheskoye mekhanizmy individual'noy organizatsii gomeostaza organizma: dis. ... d-ra biol. nauk: 03.03.01. Volgograd: 336 [Постнова МВ. (2014). Физиологические механизмы индивидуальной организации гомеостаза организма: дис. ... д-ра биол. наук: 03.03.01. Волгоград: 336].
 25. Ryabukhin IA. (2004). Neyrospetsificheskoye belki v otsenke pronitsayemosti gematoentsefalicheskogo bar'yera cheloveka i zhivotnykh: dis. ... d-ra med. nauk: 03.00.04. Moskow: 297 [Рябухин ИА. (2004). Нейроспецифические белки в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера человека и животных: дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.04. Москва: 297].
 26. Semenov AS, Skal'nyy AV. (2009). Immunopatologicheskoye i patobiokhimičeskoye aspekty patogeneza perinatal'nogo porazheniya mozga. SPb: Nauka: 368 [Семенов АС, Скальный АВ. (2009). Иммунопатологические и патобиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга. СПб: Наука: 368].
 27. Semenova KA. (2007). Vosstanovitel'noye lecheniye detey s perinatal'nyimi porazheniyami nervnoy systemy i detskim tserebral'nym paralichom. Moskow: Zakon i porjadok: 616 [Семенова КА. (2007). Восстановительное лечение детей с перинатальными поражениями нервной системы и детским церебральным параличом. Москва: Закон и порядок: 616].
 28. Turina OI. (2005). Monoklonal'nyye antitela k neyrospetsificheskim antigenam. Polucheniyе, immunokhimičeskyy analiz, issledovaniye pronitsayemosti gematoentsefalicheskogo bar'yera: dis. ... d-ra med. nauk. Moskow: 269 [Турина ОИ. (2005). Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам. Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера: дис. ... д-ра мед. наук. Москва: 269].
 29. Khaitov RM. (2013). Immunologiya. Struktura i funktsii immunnoy systemy: uchebnoye posobiye. — Moskow: GEOTAR-Media: 280 [Хайтов РМ. (2013). Иммунология. Структура и функции иммунной системы: учебн. пособ. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 280].

30. Kharchenko YeP. (2006). Immunnaya privilegiya mozga: novyye fakty i problemy. *Immunologiya*. 1(27): 51–56 [Харченко ЕП. (2006). Иммунная привилегия мозга: новые факты и проблемы. *Иммунология*. 1(27): 51–56].
31. Chernishova LI, Volokha AP, Kostyuchenko LV. (2013). Dityacha imunologiya. Kyiv: VSV Meditsina: 720 [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ. (2013). Дитяча імунологія. Київ: ВСВ Медицина: 720].
32. Chekhonin VP, Lebedev SV, Blinov DV. (2004). Patogeneticheskaya rol' narusheniya pronitsayemosti gematoentsefalicheskogo bar'yera dlya neyrospetsificheskikh belkov pri perinatal'nykh gipoksicheski-ishemicheskikh porazheniyakh TSNC. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 3(2): 50–56 [Чехонин ВП, Лебедев СВ, Блинов ДВ. (2004). Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях ЦНС. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 3(2): 50–56].
33. Chistyakova GN. (2005). Immunnyye mekhanizmy razvitiya perinatal'noy patologii: dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.3. Chelyabinsk: 369 [Чистякова ГН. (2005). Иммунные механизмы развития перинатальной патологии: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.3. Челябинск: 369].
34. Shevchenko AV. (2015). Immunogeneticheskiy analiz polimorfizma genov tsitokinov, matrichnykh metalloproteinaz i faktora rosta endoteliya sosudov pri ryade mul'tifaktorial'nykh zabolevaniy: dis. ... d-ra biol. nauk: 14.03.09. Novosibirsk: 41 [Шевченко АВ. (2015). Иммуногенетический анализ полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при ряде мультифакториальных заболеваний: дис. ... д-ра биол. наук: 14.03.09. Новосибирск: 41].
35. Sheyn SA. (2012). Monoklonalinye antytela k faktoru rosta endoteliya sosudov kak vektory dlya dostavki konteynernykh sistem v yntrakranial'nyuyu hlyotu S6: avtoref. dys. ... kand. byol. nauk: 03.01.04. Moscow: 25 [Шейн СА. (2012). Моноклональные антитела к фактору роста эндотелия сосудов как векторы для доставки контейнерных систем в интракраниальную глиому S6: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.01.04. Москва: 25].
36. Shun'ko YeYe. (2002). Rol' T NF -a, IL -1b ta IL 6 u hipoksychno-ishemichnomu urazhenni tsentral'noy nervovoy systemy novonarozhzenykh. *Pediatrya akusherstvo ta hinekolohiya*. 1: 15–18 [Шунько ЄЄ. (2002). Роль T NF -α, IL-1β та IL 6 у гіпоксично-ішемічному ураженні центральної нервової системи новонароджених. *Педіатрія акушерство та гінекологія*. 1: 15–18].
37. Yarylyn AA. (2010). Ymmunolohyya. Moscow: HEOTAR-Medya: 752 [Ярылин АА. (2010). Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 752].
38. Abbot NJ, Ronnback L, Hansson EA. (2006). Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat. Rev. Neurosci*. 7(1): 41–53.
39. Adelson JD, Barreto GE, Xu L. (2012). Neuroprotection from stroke in the absence of MHC1 or PirB. *Neuron*. 73(6): 1100–1107.
40. Ader R. (2007). *Psychoneuroimmunology*. Chicago: University of Chicago Press. I: 1269.
41. Allans S. (2006). The neurovascular unit and the key role of astrocytes in the regulation of cerebral blood flow. *Cerebrovasc. Dis*. 21(1–2): 137–138.
42. Antoine Louveau, Tajie H Harris, Jonathan Kipnis. (2015). Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege. *Trends in Immunology*. 36(10): 569–577. doi: 10.1016/j.it.2015.08.006.
43. Barclay JL, Tsang AH, Oster H. (2012). Interaction of central and peripheral clocks in physiological regulation. *Prog. Brain Res*. 199: 163–181. doi:10.1016/B978-0-444-59427-3.00030-7.
44. Blalock JE. (2005). The immune system as the sixth sense. *J Intern Med*. 257(2): 126–138. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01441.x.
45. Bodensteiner JB, Johnsen SD. (2005). Cerebellar injury in the extremely premature infant: newly recognized but relatively common outcome. *Child Neurol*. 20: 39–42.
46. Brea D, Sorbino T, Ramos-Cabrer P. (2009). Inflammatory and Neuroimmunomodulatory Changes in Acute Cerebral Ischemia. *Cerebrovasc. Dis*. 27(1): 48–64.
47. Bucker JH. (2010). Mechanisms of impaired regulation by CD4 + CD25 + FOXP3 + regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 10(12): 849–859. doi: 10.1038/nri2889.
48. Calliope A Dendrou, Lars Fugger, Manuel A Friese. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 15: 545–558.
49. Cans C, McManus V, Crowley M. (2009). Cerebral palsy of post-neonatal origin: characteristics and factors. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 18(3): 214–220. doi: 10.1111/j.1365-3016.2004.00559.x.
50. Castellanos M, Sorbino T, Millan M. (2007). Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study. *Stroke*. 38(6): 1855–1859. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.481556.
51. Cassie S, Masterson MF, Polukoshko F, Viskovic MM, Tibbles LA. (2004). Ischemia / reperfusion induces the recruitment of leukocytes from whole blood under flow conditions. *Free Radic Biol Med*. 1; 36(9): 1102–1111. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.02.007.
52. Davalos D, Grutzendler J, Yang G, Kim JV et al. (2005). ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nat. Neurosci*. 8(6): 752–758. doi: 10.1038/nn1472.
53. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. (2008). Progress in periventricular leukomalacia. *Arch Neurol*. 65(10): 1291–1295. doi: 10.1001/archneur.65.10.1291.
54. Ding AH, Nathan CF, Stuehr DJ. (1988). Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production. *J Immunol*. 1;141(7): 2407–2412.
55. de Groot JC, de Leeuw FE and Oudkerk M et al. (2002). Periventricular white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol*. 52(3): 335–341. doi: 10.1002/ana.10294.
56. El-Khoury N, Braun A, Hu F. (2006). Astrocyte end-feet in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr Res*. 59(5): 673–679. doi: 10.1203/01.pdr.0000214975.85311.9c.
57. Fatemi AH, Wilson Mary Ann, Johnston Michael V. (2009). Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Clin Perinatol*. 36(4): 835–848.
58. Folkert RD. (2011). Germinal matrix haemorrhage: destroying the brain's building blocks. *Brain*. 134(5): 1261–1263. doi: 10.1093/brain/awr078.
59. Fong JS, Rae-Grant A, Huang D. (2008). Neurodegeneration and neuroprotective agents in multiple sclerosis. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 3(3): 153–165.
60. Ford AL, Goodsall AL, Hickey WF, Sedgwick JD. (1995). Normal adult ramified microglia separated from other central nervous system macrophages by flow cytometric sorting. Phenotypic differences defined and direct ex vivo antigen presentation to myelin basic protein-reactive CD4 + T cells compared. *J Immunol*. 154(9): 4309–4321.61.
61. Gomez-Nicola D, Perry VH. (2015). Microglial dynamics and role in the healthy and diseased brain: A paradigm of functional plasticity. *Neuroscientist*. 21(2): 169–184. doi: 10.1177/1073858414530512. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
62. Gordon S. (2003). Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 3(1): 23–35. doi: 10.1038/nri978.
63. Gibson NJ. (2011). Cell adhesion molecules in context: CAM function depends on the neighborhood. *Cell Adh Migr*. 5(1): 48–51. doi: 10.4161/cam.5.1.13639.
64. Hanisch UK, Kettenmann H. (2007). Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature Neuroscience*. 10(11): 1387–1394. doi: 10.1038/nn1997.
65. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. (2007). High familial risks for cerebral palsy implicate partial heritable aetiology. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 21(3): 235–241. doi: 10.1111/j.1365-3016.2007.00798.x.
66. Hippi PS, Dubois J. (2006). Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med*. 1(6): 489–497. doi: 10.1016/j.siny.2006.07.006.

67. Himanshu Kumar, Taro Kawai, Shizuo Akira. (2011). Pathogen Recognition by the Innate Immune System. *Int Rev Immunol.* 30(1): 16–34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
68. Iadecola C, Anrather J. (2011). The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med.* 17(7): 796–808. doi: 10.1038/nm.2399.
69. Iliff JJ, Nedergaard M. (2013). Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke.* 44(6): 93–95. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.678698.
70. Iliff JJ, Wang M, Liao Y et al. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 15;4(147): 147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
71. Imms C. (2008). Children with cerebral palsy participate: a review of the literature. *Disabil. Rehabil.* 11/30. 30(24): 1867–1884.
72. Inoue K. (2008). Purinergic systems in microglia. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 65(19): 3074–3080. Retrieved from
73. Kendall G, Peebles D. (2005). Acute fetal hypoxia: the modulating effect of infection. *Early Hum Dev.* 81(1): 27–34. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2004.10.012.
74. Laptok A, Tyson J, Shankaran S et al. (2008). Elevated temperature after hypoxicischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics.* 122(3): 491–499. doi: 10.1542/peds.2007-1673.
75. Levene MI, Chervenak FA. (2009). *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery.* Elsevier Health Sciences: 921.
76. Ludger Klein, Bruno Kyewski, Paul M Allen, Kristin A Hogquist. (2014). Positive and negative selection of the T cell repertoire : what thymocytes see (and do not see). *Nat Rev Immunol.* 14(6): 377–391. doi: 10.1038/nri3667. Epub 2014 May 16.
77. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. (2008). Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 1;13: 453–461. doi: 10.2741/2692.
78. Masuch A, Shieh CH, van Rooijen N, van Calker D, Biber K. (2016). Mechanism of microglia neuroprotection: Involvement of P2X7, TNF α , and valproic acid. *Glia.* 64(1): 76–89. doi: 10.1002/glia.22904.
79. Mosser DM, Edwards JP. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 8(12): 958–969. doi: 10.1038/nri2448.
80. Murtha LA, Yang Q, Parsons MW et al. (2014). Cerebrospinal fluid is drained primarily via the spinal canal and olfactory route in young and aged spontaneously hypertensive rats. *Fluids Barriers CNS.* 6;11: 12. doi: 10.1186/2045–8118–11–12.
81. Narase T, Yamazaki T, Oqura N et al. (2008). The impact of inflammation on the pathogenesis and prognosis of ischemic stroke *J Neurol Sci.* 271(1–2): 104–109. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.020.
82. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. (2005). Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science.* 27; 308(5726): 1314–1318. doi: 10.1126/science.1110647.
83. Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS et al. (2013). Genetic and clinical contributions to cerebral palsy: a multivariable analysis. *J Pediatr Child Health.* 49(7): 575–581. doi:10.1111/jpc.12279.
84. Ohsawa K, Sanagi T, Nakamura Y et al. (2012). Adenosine A3 receptor is involved in ADP-induced microglial process extension and migration. *J Neurochem.* 121(2): 217–227. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07693.x. Epub 2012 Mar 14.
85. Orr A, Orr AL, Li X et al. (2009). Adenosine A2A receptor mediates microglial process retraction. *Nat Neurosci.* 12(7): 872–878. doi: 10.1038/nn.2341.
86. Paneth N. (2008). Establishing the diagnosis of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol.* 51(4): 742–748. doi: 10.1097/GRF.0b013e318187081a.
87. Quan N, Banks WA. (2007). Brain-immune communication pathways. *J Neurosci.* 21(6): 727–735. doi: 10.1016/j.bb.2007.05.005.
88. Ransohoff RM, Brown MA. (2012). Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest.* 122(4): 1164–1171. doi: 10.1172/JCI58644.
89. Streit WJ. (2001). Microglia and macrophages in the developing CNS. *Neurotoxicology.* 22(5): 619–624. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
90. Streit WJ. (2006). Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date? *Trends Neurosci.* 29(9): 506–510. doi: 10.1016/j.tins.2006.07.001.
91. Thompson K, Tsirka S. (2017). The Diverse Roles of Microglia in the Neurodegenerative Aspects of Central Nervous System (CNS) Autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 18(3): 505–525. doi: 10.3390/ijms18030504.
92. Tremblay M, Zettel ML, Ison JR et al. (2012). Effects of aging and sensory loss on glial cells in mouse visual and auditory cortices. *Glia.* 60(4): 541–558. doi: 10.1002/glia.22287.
93. Tremblay M, Lowery RL, Majewska AK. (2010). Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS Biol.* 2;8(11): e1000527. doi: 10.1371/journal.pbio.1000527.
94. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. (2008). Intensive care for extreme prematurity — moving beyond gestational age. *N Engl J Med.* 358 (16): 1672–1681. doi: 10.1056/NEJMoa073059.
95. Ukpong B Eyo, Long-Jun Wu. (2013). Bidirectional Microglia-Neuron Communication in the Healthy Brain. *Neural Plasticity.* Article ID 456857: 10. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/456857>.
96. Volpe JJ. (2008). *Neurology of the newborn.* 5th: Saunders Elsevier: 1120.
97. Von Bernhard R. (2007). Glial cell dysregulation: a new perspective on Alzheimer disease. *Neurotox. Res.* 12: 215–232. doi: 10.1007/bf03033906.
98. Wolf SA, Boddeke HW, Kettenmann H. (2017). Microglia in Physiology and Disease. *Annual Review of Physiology.* 79(1): 619–643. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034406.

Відомості про авторів:

Лісяний Микола Іванович — чл.-кор НАМНУ, д.мед.н., проф., зав. відділу нейроімунології ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 32.

Знаменська Тетяна Костянтинівна — д.мед.н., проф., керівник відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.

Мартинюк Володимир Юрійович — к.мед.н., доц., зав. каф. дитячої неврології і медико-соціальної реабілітації НМАПО імені П.Л. Шуплика МОЗ України.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 412-10-68.

Швейкіна Вікторія Борисівна — к.мед.н., с.н.с. відділу неонатології ДУ «ПАГ НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.

Стаття надійшла до редакції 09.05.2019 р., прийнята до друку 03.10.2019 р.

В.В. Бережной, Ю.И. Бондарец

Роль пребиотиков в обеспечении здоровья ребенка: литературные данные и собственные исследования

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):90-98; doi 10.15574/SP.2019.102.90

For citation: Berezhniy VV, Bondarets Yul. (2019). The Role of Prebiotics in Ensuring Health of Children: Literature Review and Own Research. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 90-98. doi 10.15574/SP.2019.102.90

В статье приведены краткие исторические сведения, классификация и требования к пребиотикам. Показана клиническая эффективность галакто-, фруктоолигосахаридов, инулина, мальтодекстрина, пищевых волокон и необходимость их использования для лечения и профилактики функциональных расстройств кишечника. Приведены данные о необходимости использования пребиотиков как одного из основных компонентов симбиотических комплексов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: пребиотик, дети, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, инулин, лактулоза, мальтодекстрин, пищевые волокна.

The Role of Prebiotics in Ensuring Health of Children: Literature Review and Own Research

V.V. Berezhniy, Yu.I. Bondarets

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article provides a brief historical data, classification and requirements for prebiotics. The clinical efficacy of galacto-, fructooligosaccharides, inulin, maltodextrin, dietary fiber and the need for their use for the treatment and prevention of functional bowel disorders are shown. The data on the need to use prebiotics as one of the main components of symbiotic complexes are given.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: prebiotic, children, fructooligosaccharides, galactooligosaccharides, inulin, lactulose, maltodextrin, dietary fiber.

Роль пребиотиків у забезпеченні здоров'я дитини: літературні дані та власні дослідження

В.В. Бережний, Ю.І. Бондарець

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

У статті наведені короткі історичні відомості, класифікація та вимоги до пребиотиків. Показана клінічна ефективність галакто-, фруктоолигосахаридів, інуліну, мальтодекстрину, харчових волокон та необхідність їх використання для лікування та профілактики функціональних розладів кишечника. Наведені дані про необхідність застосування пребиотиків як одного з основних компонентів симбіотичних комплексів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: пребиотик, діти, фруктоолигосахариди, галактоолигосахариди, інулін, лактулоза, мальтодекстрин, харчові волокна.

Здоровье ребенка во многом зависит от состояния микробной экологической системы организма, которая выполняет широкий спектр жизненно важных функций, влияя на пищеварение, иммунитет, синтез ряда биологически активных веществ и т.д.

Более 100 лет тому назад выдающийся ученый, лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников предположил, что молочнокислые бактерии благотворно влияют на здоровье человека. Это относится, прежде всего, к кисломолочным продуктам, полученным при сквашивании молока болгарской палочкой — *Lactobacillus bulgaricus*.

В дальнейшем роль нормальной микрофлоры в жизнедеятельности организма была подтверждена Анри Тиссьером (Институт Пастера), который из кала грудного ребенка выделил бифидумбактерию и рекомендовал ее вводить младенцам при диарее.

В 60-е годы XX в. живые непатогенные микроорганизмы, которые оказывали положительное влияние на организм человека, стали называть пробиотиками. Разработаны требования для определения статуса пробиотика: точная идентификация, отсутствие патогенных

и токсигенных свойств, устойчивость к действию желудочного сока и желчи, наличие способности адгезии к эпителию, длительность персистенции в кишечнике, антагонизм к патогенам, положительное влияние на иммунитет, генетическая стабильность и др.

Определены функции пробиотических бактерий: барьерная, метаболическая, синтетическая (синтез витаминов группы В: В1, В2, В3, В6, В12, витамина К), иммуномодулирующая, штаммоспецифическая активность, продукция бактериоцинов, угнетение колонизации патогенов, снижение уровня холестерина, в результате чего их широко начали использовать для лечения различных заболеваний у детей — диареи, запора, аллергических заболеваний, инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, обеспечения гомеостаза организма и приэпителиальной биологической пленки.

В группу пробиотиков включены: бифидумбактерии, лактобациллы, дрожжевые микроорганизмы *Saccharomyces cerevisiae*, некоторые штаммы апатогенной кишечной палочки. Пробиотики входят в состав различных пищевых продуктов и добавок, лекарственных препаратов.

Для обеспечения жизнедеятельности пробиотических штаммов необходимы питательные вещества, которые избирательно стимулируют рост и метаболическую активность полезных человеку бактерий. Поиск веществ, которые стимулируют их пролиферацию, привел к обнаружению бифидогенных факторов и появлению термина «пребиотик», который был введен в обиход G. Gibson и M. Robertroid в 1995 г. [15].

Одними из первых бифидогенных факторов, стимулирующих развитие бифидобактерий в кишечнике ребенка, были неконъюгированные гликаны (фукозилированные и сиализированные), которые обнаружены в женском молоке и определены как олигосахариды грудного молока [3]. В настоящее время известно около тысячи различных видов олигосахаридов женского молока.

Термином «пребиотик» в разных странах обозначают различные понятия. Европейским агентством по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA), Продовольственной и сельскохозяйственной организацией Объединенной Нации (Food and Agriculture Organization, FAO), а также Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) термин «пребиотики» используется для обозначения пищевых компонентов для коррекции изменений микробиоты, которые приносят пользу здоровью хозяина [23].

В Российской Федерации, в соответствии с ГОСТ Р 52349–2005, «пребиотик» определяется как «продукт пищевой», а также «физиологически функциональный ингредиент в виде вещества или комплекса веществ, обеспечивающий при систематическом употреблении в пищу человека в составе пищевых продуктов, благоприятное воздействие на организм в результате избирательной стимуляции роста и/или повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника» [6].

Экспертами Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) в 2017 г. предложено новое определение термина: «пребиотик – субстрат, который селективно используется микроорганизмами хозяина, что обеспечивает пользу для его здоровья» [6,14]. Пребиотиком считается любое вещество, в том числе и неуглеводного происхождения. Спектр его действия более широкий и связан не только с положительным влиянием в желудочно-кишечном тракте на стимуляцию роста нормальной микрофлоры, угнетение патогенов, но и на другие функции, такие как кардиометаболизм за счет снижения уровня липопротеидов крови, синтеза короткоцепочных жирных кислот. Способствует абсорбции ионов Ca, Mg, Fe, повышая биодоступность минеральных ве-

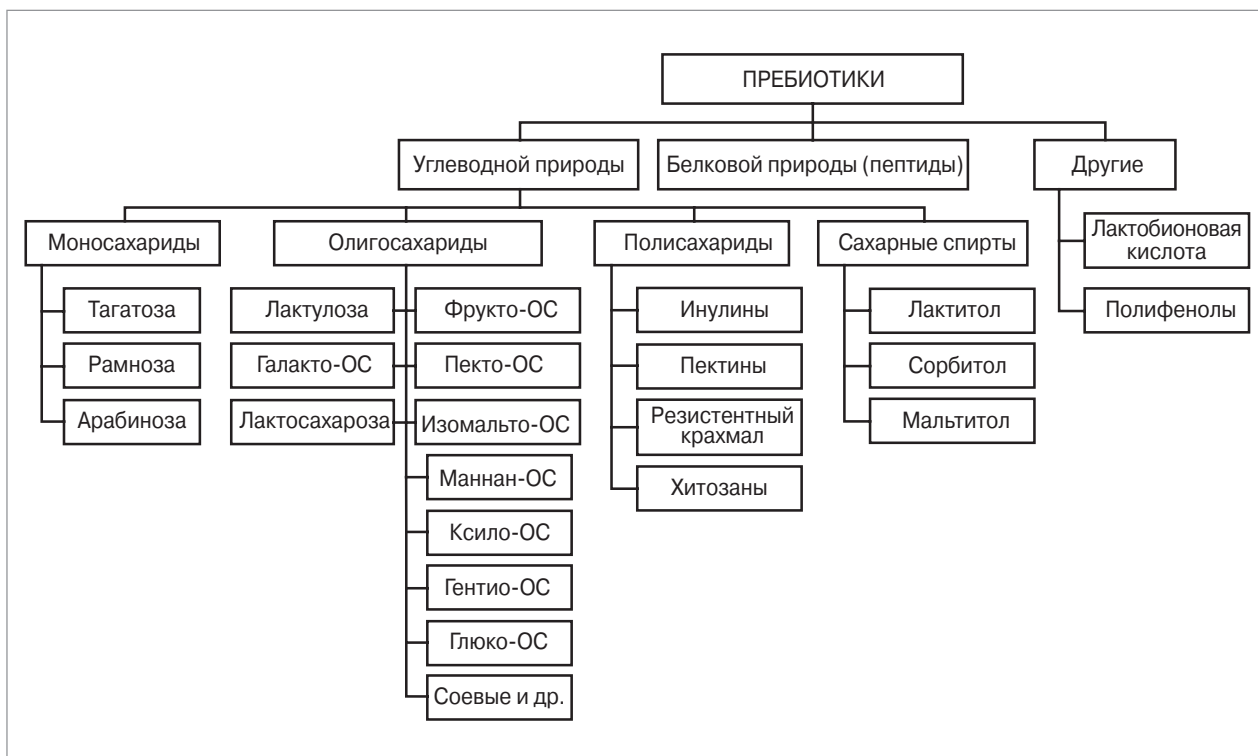


Рис. Классификация пребиотиков согласно их химической структуре

шеств и улучшая активность костной системы. Положительно влияют на психическое здоровье, улучшая функцию головного мозга и когнитивное развитие за счет метаболитов. А также стимулируют функцию иммунной системы — синтез IgA, модуляция цитокинов.

Классификация пребиотиков

Единой классификации пребиотиков не существует, а основным критерием происхождения является химическое строение их молекул. До недавнего времени к пребиотикам относили только вещества углеродной природы, преимущественно олигосахариды (неперевариваемые короткоцепочные углеводы). Затем перечень пребиотиков был значительно расширен, и к ним стали относить также вещества белковой природы (аминокислоты), витамины, низкомолекулярные ненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты, пектины и др.

Происхождение пребиотиков может быть природным (натуральным) и искусственным. Природное происхождение имеют инулин, пектин, соевые олигосахариды. Синтетические пребиотики — это производные лактозы, лактулоза, галактоолигосахариды (ГОС), лактид и др., для которых используется сырье животного происхождения.

На рисунке показана одна из классификаций пребиотиков, основанная на их химической структуре [6].

В другой классификации систематизированы бифидогенные олигосахариды, отличающиеся длиной цепочек мономеров и их химической структурой. Выделяют 12 классов: галактоолигосахариды (ГОС), лактулоза, лактосахароза, фруктоолигосахариды (ФОС), палатинозоолигосахариды, гликозилсахароза, мальтоолигосахариды, изомальтоолигосахариды, циклодекстрины, соевые олигосахариды, гентиоолигосахариды, ксилоолигосахариды [21].

При выборе симбиотических препаратов у детей с лечебной и профилактической целью следует учитывать требования, которые предъявляются к пребиотикам: не гидролизироваться пищеварительными ферментами и не всасываться в верхних отделах желудочно-кишечного тракта; являться селективным субстратом для одного или нескольких родов полезных бактерий; обладать способностью изменять баланс кишечной микрофлоры в сторону более благоприятного для организма хозяина состава; индуцировать полезные эффекты не только на уровне желудочно-

кишечного тракта, но и на уровне организма в целом (системный эффект).

Галакто- и фруктоолигосахариды

Галакто- и фруктоолигосахариды (ГОС/ФОС) являются наиболее востребованными пребиотиками, входят в состав некоторых симбиотиков — препаратов, содержащих одновременно пробиотик и пребиотик, оказывающий синергизм к соответствующему виду бактерий, например: Лактимак форте, фермент Флор Джуниор и др.

В настоящее время достаточно хорошо изучен комплекс ГОС/ФОС, который входит в состав молочных адаптированных смесей и обладает бифидогенным эффектом. Учеными голландского научного центра Numico Researeng разработана оригинальная пробиотическая смесь, состоящая из короткоцепочных ГОС (90%) и длинноцепочных ФОС (10%). Входящие в состав смеси олигосахариды не расщепляются ферментами желудка, поджелудочной железы, компонентами желчи и в не измененном виде достигают толстого кишечника, где происходит их ферментация бифидобактериями, стимуляция их роста и сопутствующих лактобацилл. Кроме бифидогенного эффекта комплекс ГОС/ФОС нормализует частоту и консистенцию стула у детей с функциональными нарушениями пищеварения, увеличивает выработку секреторного IgA [4, 11,16,22,26]. Указанный выше комплекс, имитирующий влияние олигосахаридов грудного молока, рекомендован для добавления в адаптированные детские смеси Европейским агентством по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) [12].

Современные адаптированные молочные смеси для вскармливания детей, обогащенные пребиотиками ГОС/ФОС, выпускаются такими компаниями, как «Нестле» (NAN тройной комфорт, Nestogen-1), «Нутриция» (Нутрилон 1, 2, 3, 4 с пронутра плюс, Нутрилон гипоаллергенный, кисломолочный, комфорт и др.). Кроме указанных выше смесей, содержащих двухкомпонентные пребиотики (ГОС/ФОС), на рынке Украины также присутствуют молочные смеси, содержащие только один пребиотик: ГОС — компания «Ніб» (комфорт, комбиотик НА), олигосахариды — «Фрисо» (Фрисолак голд, Фрисовом, Фрисонен).

При клинической оценке эффективности пребиотиков (ГОС/ФОС), используемых для обогащения смесей, установлено положительное их влияние для устранения функциональных нарушений пищеварения [5,22].

Стул у младенцев становился чаще и мягче, уменьшалась его плотность, и по консистенции приближался к стулу детей, находящихся на грудном вскармливании. При этом также происходила нормализация количества бифидо- и лактобактерий, зависящая от дозы пребиотика.

Результаты других исследований показали, что у детей с минимальными гастроинтестинальными нарушениями, находящихся на искусственном вскармливании, был установлен положительный эффект при употреблении смесей, обогащенных ГОС и ФОС [25]. Наблюдалось уменьшение частоты кишечных колик, снижение эпизодов срыгивания.

Данные метаанализа, приведенные Комитетом по питанию ESPGHAN, подтвердили положительное влияние смесей, обогащенных пребиотиками, на характер стула и его частоту, снижение рН кала и отсутствие негативного влияния на рост здоровых младенцев [10]. Комитет по питанию также сделал заключение о дифференцированном подходе к оценке эффективности и безопасности разных пребиотиков.

Особого внимания заслуживает использование в рационе детей других продуктов питания — каш, обогащенных пребиотиками. Как показали результаты двойного плацебо-контролируемого исследования в основной группе — здоровые дети, получавшие кашу с олигофруктозой и инулином в течение 4 недель, — титры поствакцинальных коревых антител выросли в 6,6 раза, в то время как в группе сравнения — дети, получавшие кашу без пребиотиков, — увеличение титров было только в 4,6 раза [13].

Результаты еще одного исследования по изучению эффективности употребления продуктов прикорма, обогащенных ГОС и инулином у детей на искусственном вскармливании, показали увеличение количества бифидобактерий в кишечнике [27,28].

Инулин

Кроме ГОС и ФОС широкое применение в пищевой промышленности получил инулин, который является одним из самых изученных пребиотиков. Нативный инулин в наибольшем количестве содержится в экстракте из корней цикория, клубней топинамбура, клубней и корней георгины, артишока и одуванчика. Наряду с ФОС и олигофруктозой он входит в группу фруктанов-пребиотиков, являясь полимером Д-фруктозы. При частичном ферментативном гидролизе инулина образуется олигомер олигофруктоза.

Инулин и олигофруктоза увеличивают абсорбцию магния, железа, меди, цинка, вита-

мина D3. Снижают концентрацию холестерина и глюкозы крови. Доказано, что прием инулина, обогащенного олигофруктозой, значительно повышает усвоение кальция, благоприятно влияет на минерализацию, плотность, рост, резорбцию и ремоделирование костной ткани [2].

Инулин не переваривается в верхних отделах пищеварительного тракта, транзитом проходит в толстый кишечник, где гидролизуется микробными ферментами до моносахаридов с последующим образованием короткоцепочечных жирных кислот, являющихся субстратом для жизнедеятельности бифидогенных бактерий. Обладает трофическим действием и служит дополнительным источником энергии для эпителиальных клеток слизистой оболочки толстого кишечника; обладает эффектом прямого связывания патогенов, способствует смещению рН кала в кислую сторону; оказывая действие на рецепторы толстой кишки, усиливает перистальтику. Этот пребиотик взаимодействует с рецепторами клеток иммунорезонанса (дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами пейеровых бляшек), участвует в синтезе противовоспалительных цитокинов, влияет на содержание интерлейкина-10, простагландина E2, иммуноглобулина E и A.

Проведено исследование по изучению действия инулина, который использовался для обогащения адаптированных молочных смесей при вскармливании детей до трех месяцев. Установлено его положительное влияние на характер стула и увеличение содержания бифидо- и лактобактерий [18,19].

В качестве пребиотической добавки инулин также применяется для изготовления каш (молочная, овсяная, гречневая, рисовая) компании «Него» (Швейцария), «Прогресс» (Россия). Является составной частью детских чаев, витаминных комплексов, печенья, фруктовых пюре («Него», Швейцария).

Результаты исследований по изучению эффективности каш, обогащенных инулином, у детей в возрасте 6–12 мес. со склонностью к запорам, показали, что употребление этого продукта привело к нормализации стула — он стал самостоятельным и ежедневным [20].

В последнее время на фармацевтическом рынке Украины появились симбиотические многокомпонентные препараты, которые имеют разный состав пробиотических штаммов полезной микрофлоры человека вместе в пребиотиком инулином: Ротабиотик, Опефера и др.

В составе симбиотика Ротабиотик пробиотические компоненты представлены лакто- и бифидобактериями: *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium ssp.* (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*), а также *Streptococcus thermophilus*.

Streptococcus thermophilus способствует улучшению переваривания и всасывания лактозы за счет наличия фермента — β -галактозидазы, уплотнению биопленки на эпителии кишечной стенки, стимулирует рост бифидобактерий, подавляет рост кишечной палочки с патогенными свойствами, а также способствует снижению холестерина и повышению иммуностимулирующего эффекта путем синтеза экзополисахаридов.

Lactobacillus acidophilus стойкая к действию желудочного сока, желчи, обладает адгезивными свойствами по отношению к эпителию кишечника, способствует восстановлению барьерной функции слизистой, продуцирует бактериоцины, подавляющие рост и развитие патогенных микроорганизмов, в том числе метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Clostridium difficile*, проявляет антиоксидантный эффект по отношению к ротавирусной инфекции, а также стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов, продукцию секреторного IgA и интерферона.

Lactobacillus bulgaricus в симбиозе с другими бактериями выделяет антибактериальные, детоксицирующие, антисклеротические, противораковые вещества, способствует регуляции состава микрофлоры кишечника, повышает фагоцитоз чужеродных микробов, за счет образования молочной кислоты препятствует размножению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, *E. coli*, стрептококка, стимулирует выработку В-лимфоцитов.

Bifidobacterium bifidum подавляет размножение патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры, нейтрализует токсины, принимает участие в пищеварении, синтезе витаминов, нормализации обмена микроэлементов, особенно кальция, железа, проявляет иммуностимулирующую активность.

Bifidobacterium infantis стойкая к действию желчных кислот, способствует нормализации нормального состава микрофлоры кишечника, и уровня провоспалительных цитокинов.

Bifidobacterium longum угнетает рост патогенных бактерий, обладает противовоспалительными свойствами. Заселяя организм ребен-

ка в первые часы после рождения, способствует формированию устойчивого иммунитета. Снижает уровень холестерина, положительно влияя на работу печени и почек у пациентов с гиперхолестеринемией. Участвует в выработке витамина В7 (биотина). Снижает частоту развития алиментарных аллергических реакций у детей.

Для оценки эффективности симбиотика Ротабиотик нами проведено изучение его действия у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), преимущественно суставной формой, и активностью заболевания I–II ст. с наличием дисбиотических нарушений микробиоты толстого кишечника. Основными клиническими проявлениями диспептического синдрома были: снижение аппетита, периодическая боль в животе, метеоризм, запор.

При бактериологическом исследовании фекалий у 29 детей с ЮРА дисбиоз I–III ст. за счет снижения количества лактобактерий $<10^6$ КОЕ, бифидобактерий $<10^7$ КОЕ выявлен у больше половины пациентов. Также обнаружено повышение содержания условно-патогенной и патогенной микрофлоры — грибов рода *Candida*, гемолитических и плазмокоагулирующих стафилококков, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* с измененными ферментативными свойствами и *Proteus mirabilis* по сравнению с нормой.

Всем детям проводилась коррекция выявленных изменений микробиоты путем добавления Ротабиотика к базисной терапии ревматоидного артрита у детей. Курс лечения составлял 25 дней. При повторном обследовании после лечения установлена положительная динамика за счет устранения клинических проявлений дисбиоза и нормализации микробиоты кишечника.

Лактулоза

К классическим пребиотикам относится лактулоза — дисахарид, синтезируемый из галактозы и фруктозы. Лактулоза, являясь синтетическим дисахаридом, применяется как лекарственный препарат для лечения запоров и печеночной энцефалопатии. Пребиотическая олигофруктоза присутствует во многих пищевых продуктах — пшеница, лук, чеснок, бананы.

В организме человека нет фермента, который расщепляет лактулозу, поэтому она в неизменном виде достигает толстой кишки, где избирательно стимулирует рост нормальной микрофлоры кишечника (бифидо-, лактобактерии). Является пищевым материалом для бифидобактерий, снижает рН в толстом кишечнике, связывая воду, способствует раз-

мягчению фекалий, нейтрализует токсические метаболиты — аммиак, скатол, индол, образующиеся в процессе пищеварения, способствует абсорбции минералов (магний, кальций, железо, цинк, медь).

С помощью бифидобактерий разлагается до короткоцепочных жирных кислот, стимулирует функцию печени, предотвращает образование камней в печеночном тракте. Также используется в терапии почечной недостаточности, связывая азотистые шлаки в кишечнике и уменьшая время прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту.

В Украине препараты лактулозы под представлены под различными названиями — Дуфалак, Нормазе, Медулак, Лактусан, она входит в состав таких симбиотиков, как Лабиллакт.

Мальтодекстрин

Последние десятилетия внимание исследователей было привлечено к использованию мальтодекстрина как пребиотического продукта. Мальтодекстрин как химическое соединение состоит из глюкозы (0–50%), декстрина (0–70%), мальтозы (19–85%).

Декстрины — это группа низкомолекулярных углеводов, образующихся при гидролизе крахмала α -амилазой слюны и поджелудочной железы. Имеют такую же формулу, как и крахмал, но более короткую длину цепей. Ферментация крахмала может осуществляться также некоторыми бактериями, например, *Bacillus macerans*, с образованием циклических декстринов, используемых в промышленности в качестве водорастворимого клея, в пищевой промышленности как загустителя, в фармацевтических препаратах как связывающего вещества.

Мальтоза является солодовым сахаром (в переводе с латинского *maltum* — сахар). Это природный дисахарид, построенный двумя остатками D-глюкозы, соединенными между собой. Мальтозу получают в результате брожения солода злаковых культур — пшеницы, ржи, риса, овса. Она богата минералами и витаминами.

Мальтодекстрин нетоксичен, не расщепляется желудочным соком, не вызывает аллергических реакций. Часто используется в детском питании, улучшая моторику желудочно-кишечного тракта, насыщая глюкозой организм ребенка. Его действия похожи на пищевые волокна, которые препятствуют запорам. Мальтодекстрин снижает уровень холестерина крови. Полезен спортсменам, особенно профессиональным бегунам, как энергетический продукт, длительно поступающий в кровь,

а также при игре в теннис, плавание. Следует помнить, что разовое поступление большого количества мальтодекстрина может вызвать быстрое повышение инсулина крови.

Мальтодекстрин образует защитный слой на раневой поверхности, нормализуя грануляцию ткани, что важно в хирургической практике [1].

Одним из главных направлений использования мальтодекстрина является применение этого олигосахарида для оптимизации симбиотических отношений с пробиотическими штаммами [24]. Установлено, что совместное применение мальтодекстрина и кислотоустойчивого штамма *Lactobacillus acidophilus* оптимизировали *in vitro* симбиотические отношения пробиотика и пребиотика. В других исследованиях было показано влияние концентрации мальтодекстрина на рост культуры *Lactobacillus acidophilus* [17].

Добавление мальтодекстрина при производстве биоогурта с низким содержанием жира повышает жизнеспособность пробиотических штаммов (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*) и органолептические свойства конечного продукта в течении всего периода хранения, что рекомендуется для использования в промышленном производстве.

При вскармливании грудных детей, как здоровых, так и с функциональными нарушениями пищеварения, применяются адаптированные молочные смеси, в состав которых входят пребиотические волокна ГОС/ФОС и мальтоза (Нутрилон-2, пепти, аминокомфорт, антирефлюкс). Наличие в смесях двух пребиотических веществ значительно усиливает их влияние на нормальную микрофлору кишечника у детей.

Мальтодекстрин также входит в состав молочных смесей для вскармливания здоровых детей компании «Friso» (Фрисолак-1, 2, 3).

Оптимизация симбиотических связей достигается путем совместного применения пробиотика *Lactobacillus acidophilus* с добавкой двух пребиотиков — ГОС и мальтодекстрина [24]. Показана способность выживания и роста лактобацилл в кислой среде. При использовании другого штамма *Lactobacillus casei* в сочетании с ФОС, мальтодекстрином и полиненасыщенными кислотами усиливался эффект пробиотических микроорганизмов в тонком кишечнике, а наличие ФОС оказывало положительное пребиотическое действие в толстой кишке.

В результате экспериментальных исследований на поросятах установлен положительный

эффект в группе, получавшей комплекс *Lactobacillus paracasei* с мальтодекстрином, за счет уменьшения количества *Escherichia coli*, кластридий, энтеробактерий, которые колонизировали слизистую оболочку кишечника гнотобиотических животных, увеличение количества лакто- и бифидобактерий по сравнению с контрольной группой, не получавшей симбиотический комплекс. Установлен также стимулирующий эффект полиненасыщенных жирных кислот на увеличение количества *Lactobacillus paracasei* [9].

При сравнительной оценке мальтодекстрина, лактулозы выявлена более значительная устойчивость их в модельной среде желудка *in vitro* по сравнению с инулином [8]. Результаты исследований свидетельствовали о том, что пребиотик мальтодекстрин в комбинации с пробиотическими штаммами является эффективным продуктом для конструирования различных симбиотиков.

Установлено положительное влияние пребиотика мальтодекстрина в сочетании с различными лактобациллами (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus*), бифидобактериями, пропионобактериями на повышение их жизнеспособности и увеличение срока хранения конечного продукта, что важно при конструировании симбиотика [7].

В настоящее время в Украине реализуется несколько симбиотиков, содержащих мальтодекстрин: Пробиолог, Пробиланс для детей и др.

Пищевые волокна

К пребиотикам также относятся пищевые волокна (полисахариды). Различают три группы пищевых волокон:

1. Ферментируются бактериями полностью:
 - пектин (содержится в овощах и фруктах);
 - камеди — водорастворимые клеящиеся полисахариды, состоящие из глюкозы, галактозы, маннозы, арабинозы, рамнозы;
 - слизь — полисахариды из семян льна, морских водорослей;
 - гемицеллюлоза злаковых и кукурузных растений;
2. Ферментируются бактериями частично (целлюлоза, гемицеллюлоза).
3. Не ферментируются бактериями (ликнин).

Пищевые волокна (клетчатка) — это вещества растительного происхождения, входящие в состав фруктов, овощей, злаков и др., которые не перевариваются и не усваиваются организмом, не содержат минералов, витаминов и других питательных веществ. Разделяются на:

— растворимые, которые впитывают воду и увеличиваются в объеме. Попадая в организм, вызывают чувство насыщения при заполнении желудка. Содержатся в яблоках, апельсинах, картофеле, моркови, овсе, ячмене, фасоли.

— нерастворимые — почти не впитывают воду и не изменяются в объеме. Попадая в кишечник человека, стимулируют его работу, ускоряя выведение остатков пищи. Содержатся в отрубях, цельном зерне.

Пищевые волокна не всасываются в тонком кишечнике и достигают толстого кишечника в не измененном виде. Регулирует перистальтику кишечника за счет усиления его моторики и увеличения объема стула. Являются субстратом для микрофлоры кишечника, стимулируя ее рост.

Адсорбируют желчные кислоты, регулируя их обратное всасывание. Нормализуют среду обитания нормофлоры кишечника, способствуя росту бифидо- и лактобактерий. Значительное количество пищевых волокон используется микрофлорой толстого кишечника для своей жизнедеятельности.

Пищевые волокна обладают антиканцерогенным эффектом, препятствуя развитию рака кишечника.

Благодаря высоким абсорбционным свойствам и антиоксидантной активности способствуют выведению токсинов из организма.

Формируют гелеобразные структуры, ускоряют опорожнение желудка и прохождение пищи через кишечный тракт.

Пищевые волокна могут содержать как крахмальные, так и некрахмальные полисахариды. Последние содержат целлюлозу. Могут также быть нецеллюлозные полисахариды, среди которых различают гемицеллюлозу, пектины, камеди, слизь, декстрины.

Клетчатка необходима для улучшения работы кишечника, стимуляции роста микрофлоры. Она снижает уровень сахара и холестерина крови.

Целлюлоза — один из самых распространенных полисахаридов. Является главной составляющей клеточных стенок растений, обуславливая их прочность и эластичность. В организме целлюлоза не расщепляется ферментами желудочно-кишечного тракта (амилазой, мальтазой).

Гемицеллюлоза — это собирательное название неперевариваемых полисахаридов, обнаруженных в клеточных мембранах растений. Состоит из разных моносахаридов, содержится во многих фруктах, овощах и злаках. В кишеч-

нике, впитывая влагу, набухает и создает чувство насыщения. Содержащаяся в овсяных отрубях гемицеллюлоза способствует регулярным испражнениям, предотвращая запоры. Является бифидогенным фактором.

Пектины — полисахариды, содержащиеся в овощах и фруктах. Широко используются в кондитерской промышленности. Обладают сорбирующими свойствами, выводят из организма радионуклиды, тяжелые металлы, служат питательным веществом для микробиоты кишечника, увеличивая синтез витаминов группы В, фолиевой кислоты. Являются источником калия. Оказывают диуретическое действие, нормализуют моторную функцию желудочно-кишечного тракта и желчных путей.

Следует отметить, что в настоящее время используются многие рафинированные пищевые продукты, не содержащие пищевых волокон, что отрицательно сказывается на процессах пищеварения, функциональной активности желудочно-кишечного тракта. Недостаток пищевых волокон в рационе детей можно компенсировать путем употребления отрубей (пшеничных, ржаных, овсяных). Хорошим источником клетчатки являются сухофрукты, хлеб грубого помола с отрубями.

Выводы

На сегодня доказано положительное влияние пребиотиков на различные функции организма, в первую очередь на количественный и качественный состав микробиоты кишечника. Это способствует нормальному функционированию иммунной, пищеварительной системы, метаболической активности, что в конечном итоге может быть использовано для профилактики заболеваний кишечного тракта, дыхательной системы и др.

Выбор пребиотических продуктов должен быть основан на доказательности, а также учитывать пребиотическую активность (избирательное стимулирование бифидо- и лактобактерий) и технологические свойства для изготовления продукции.

Требует дальнейшей разработки оценка эффективности применения пищевых волокон растительного происхождения с профилактической целью у детей.

Появление на рынке новых симбиотиков с различными пробиотическими штаммами и пребиотическими веществами диктует необходимость изучения показаний для их применения с оценкой эффективности и безопасности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

1. Aroyan MV, Sagradyan GV, Kompantsev DV. (2015). Maltodextrin use for wound and inflammatory processes treatment and prospects of drug forms manufacturing on its basis. *Pharmacy and Pharmacology*. 1(8): 23–26 [Ароян МВ, Саградян ГВ, Компанцев ДВ. (2015). Использование мальтодекстрина для лечения раневых и воспалительных процессов и перспективы создания лекарственных форм на его основе. *Фармация и фармакология*. 1(8): 23–26].
2. Zaichenko OE. (2014). Prebiotics, probiotics and synbiotics in the prevention of osteoporosis. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 1: 85–94. [Зайченко ОЕ. (2014). Пребиотики, пробиотики и синбиотики в профилактике остеопороза. *Український терапевтичний журнал*. 1: 85–94].
3. Lukoyanova OL, Borovik TE, Surzhik AV. (2017). Reconsidered Concept of «Prebiotics» and Their Impact on the children's Organism. *Current Pediatrics*. 16(6): 516–521 [Лукоянова ОЛ, Боровик ТЭ, Суржик АВ. (2017). Новые взгляды на понятие «пребиотики» и их влияние на организм ребенка. *Вопросы современной педиатрии*. 16(6): 516–521].
4. Nyankovsky SL. (2010). Prebiotics and probiotics — can be practiced in a professional and licensed vacuum in children. *Children's doctor*. 4(6): 5–8 [Няньковский СЛ. (2010). Пребиотики і пробиотики — можливості профілактичного і лікувального використання у дітей. *Дитячий лікар*. 4(6): 5–8].
5. Safronova AI, Kon'ya, Georgieva OV. (2013). Enrichment of products for children food with prebiotics: achievements and challenges. *Current Pediatrics*. 12(1): 87–92 [Сафронова АИ, Конь ИЯ, Георгиева ОВ. (2013). Обогащение продуктов детского питания пребиотиками: достижения и проблемы. *Вопросы современной педиатрии*. 12(1): 87–92].
6. Khramtsov AG, Ryabtseva SA, Budkevich RO et al. (2018). Prebiotics as functional food ingredients: terminology, choice and comparative evaluation criteria, classification. *Problems of Nutrition*. 87(1): 5–17 [Храмцов АГ, Рябцева СА, Будкевич РО и соавт. (2018). Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация. *Вопросы питания*. 87(1): 5–17].
7. Batawy OE, Khalil OS. (2018). Manufacture and Properties of Low-Fat Bio Yoghurt Containing Probiotic Strains and Maltodextrin as Prebiotic. *J Prob Health*. 6: 192.
8. Bekeris M, Grube M, Upite D et al. (2010). The Resistance of Some Prebiotic Bacteria in the Stomach Model Environment. *LLU Rakski*. 24(319): 55–64.
9. Bomba A, Nemcova R, Gancarcikova et al. (2002). Improvement of the probiotic effect of micro-organisms by their combination with maltodextrins, fructo-oligosaccharides and polyunsaturated fatty acids. *Br J Nutr*. 88(1): 95–99.
10. Braegger C, Chmielevska A, Desci T et al. (2011). Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 52(2): 238–250.
11. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V et al. (2009). A formula containing galacto- and fructooligosaccharides prevents intestinal and extra intestinal infections: an observational study. *Clin Nutr*. 28(2): 156–161.
12. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition on infant and follow-on formulae (2014). *EFSA Journal*. 12(7): 3760.
13. Firmansayh A, Pramila G, Fassler A et al. (2000). Improved humoral immune response to measles vaccine in infants receiving infant cereal with fructooligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Abstract 521.
14. Gibson G, Hutkins R, Sanders M et al. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 14: 491–502.

15. Gibson GR, Robertroid MB. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 125: 1401–1412.
16. Gruber C, van Stuijvenberg M, Mosca F et al. (2015). Immunoactive prebiotics transiently prevent occurrence of early atopic dermatitis among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 136(6): 1696–1698.
17. Guzman-Maldonado H, Paredes-Lopes O. (1995). Amyolytic enzymes and products derived from starch: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 35(5): 373–403.
18. Kim SH, Lee DH, Meyer D. (2007). Supplementation on baby formula with native inuline has a prebiotic effect in formula-fed babies. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 16: 172–177.
19. Kon Ya, Abramova TV, Pustograyev NN et al. (2008). A study of a new dried adapted milk formula in nutrition of infants. *Questios of practical Pediatrics.* 3(4): 76–81.
20. Kon Ya, Safronova AI, Abramova TV et al. (2012). Cereals with inuhn in nutrition of infants. *Russian bulletin of perinatology and Pediatrics.* 3: 106–110.
21. Modler HW, Birlouer I, Holland S et al. (1996). Oligosaccharides and probiotic bacteria. *Bull IDF.* 313: 58.
22. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G. (2002). Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 34(3): 291–295.
23. Pineiro M, Aps NG, Reid G et al. (2008). FAO technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroeterol.* 42: 156–159.
24. Quddos MY, Farooq U, Husain S et al. (2018). Optimizing the in vitro Syn-biotic relationship of Probiotic (Acid resistant strain of *Lactobacillus Acidophilus*) and prebiotics (Galacto-Oligosaccharide and Maltodextrin). *Int J Sci Innovs.* 1(2): 75–83.
25. Savino F, Cresi F, Maccario S et al. (2003). «Minor» feeding problems during the first month of life: effect of a partially hydrolysed milk formula containing fructo- and galactooligosaccharides. *Acta Paediatrica.* 92: 86–90.
26. Scholtens PA, Alliet P, Raes M et al. (2008). Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galactooligosaccharides and long-chain fructooligosaccharides. *J Nutr.* 138(6): 1141–1147.
27. Sholtens P, Alles M, Bindels JG et al. (2006). Bifidogenic effect of solid weaning added prebiotic oligosaccharides: a randomized controlled clinical trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 42(5): 553–559.
28. Sholtens P, Alles M, van Der Linde E et al. (2003). Introduction of solid weaning foods with added prebiotic oligosaccharides affects the composition of the intestinal microflora. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 4(36): 566.

Відомості про авторів:

Бережной Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф. каф. педиатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупіка. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.

Бондарец Юлия Ивановна — аспирант каф. педиатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупіка. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 28.01.2019 г.; принята в печать 24.08.2019 г.

21st Annual World Congress on Pediatrics

March 27–28, 2020 Barcelona, Spain

Theme: Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research

Pediatrics 2020 conference will focus on the latest and exciting innovations in all the areas of Pediatrics research. This year's annual congress highlights the theme, «Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research» which reflects the innovative progress in Pediatric disease research. The conference includes child health care workshops, symposiums, special keynote sessions conducted by eminent and renowned speakers who excel in the field of pediatrics which include the topics pediatric immunology, pediatric hematology and oncology, pediatric allergy, pediatric cardiology, pediatric neurology, pediatric psychology, pediatric emergencies etc. This International Pediatric Conference also encourages the active participation of young student researchers as we are hosting Poster Award Competition and Young research Forum at the conference venue.

Target Audience for Pediatrics Conferences:

- Pediatricians
- Health Practitioners
- Pediatric Associations and Societies
- Primary Care Physicians
- Nurses, Family physicians
- Physician assistants
- Neonatologists
- Research Institutes
- Educational Institutes
- Nutrition based companies
- Pharmaceutical companies engaged in manufacturing, development and commercialization of drugs and surgical equipment's

Abstract Submission / Registration

peditrics@pediatricsconferences.com

General Queries

peditrics@pediatricsconferences.com

Sponsors / Exhibiting / Advertising

peditrics@eventsupporting.org

<https://pediatrics.conferenceseries.com/>

УДК 616.348.002-07.053.2

Т.В. Сорокман, П.М. Молдован

Хронічні запальні захворювання кишечника у дітей: сучасна інвазивна та неінвазивна діагностика (огляд літератури)

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):99-105; doi 10.15574/SP.2019.102.99

For citation: Sorokman TV, Moldovan PM. (2019). Chronic inflammatory bowel disease in children: modern invasive and non-invasive diagnosis. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 99-105. doi 10.15574/SP.2019.102.99

Проведений огляд наукової літератури щодо сучасних методів діагностики хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗЗК) у дітей. Застосовано широку пошукову стратегію з використанням наступної строки пошуку: «хронічні запальні захворювання кишечника», «діагностика», «ендоскопія», «біомаркери», «фекальні маркери» з використанням в якості пошукових систем PubMed та Embase. Проаналізовані реферати 123 статей та 56 повнотекстових статей останніх 15 років.

Діагностика ХЗЗК викликає певні труднощі. «Золотим стандартом» у діагностичному алгоритмі залишаються ендоскопічні методи, оскільки дозволяють проводити гістологічне дослідження зразків біопсії. Однак це — інвазивні процедури, які зазвичай вимагають седації пацієнта, викликають дискомфорт і є відносно дорогими. Інші інструментальні методи, такі як МРТ і КТ, є відносно дорогими, не завжди доступними та не завжди добре переносяться усіма пацієнтами. Фекальний кальпротектин і лактоферин є найбільш перевіреними біомаркерами запалення кишечника. Триває вивчення ролі цитокінів, які виконують про- і протизапальну функцію. Із серологічної діагностики біомаркерами для ХЗЗК є ASCA та pANCA. Останніми роками з'явилися інші маркери, які можуть виявитися кращими та надавати додаткову інформацію. До них належать інші білки, такі як S100A12, M2-PK, поліморфноядерна еластаза.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання кишечника, ендоскопія, фекальні та серологічні біомаркери.

Chronic inflammatory bowel disease in children: modern invasive and non-invasive diagnosis

T.V. Sorokman, P.M. Moldovan

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

A review of the scientific literature on current methods of diagnosis of chronic inflammatory bowel disease (CIBD) in children was conducted. A broad search strategy has been applied using the following search term: «chronic inflammatory bowel disease», «diagnostics», «endoscopy», «biomarkers», «fecal markers», using as search engines PubMed and Embase. Abstracts of 123 articles and 56 full-text articles of the last 15 years have been analyzed. Diagnosis of CIBD causes some difficulties. The «golden standard» in the diagnostic algorithm remains the endoscopic methods, since they allow histological examination of biopsy samples. However, this invasive procedure, which usually requires patient sedation, causes discomfort and is relatively expensive. Other instrumental methods such as MRI and CT are relatively expensive, not always available and not always well tolerated by all patients. Fecal calprotectin and lactoferrin are the most proven biomarkers of intestinal inflammation. The role of cytokines performing pro- and anti-inflammatory functions is ongoing. From serological diagnostics, the biomarkers for the CIBD are ASCA and pANCA. In recent years, there have been other tokens that may appear to be better and provide additional information. These include other proteins, such as S100A12, M2-PK, polymorphonuclear elastase.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: chronic inflammatory bowel diseases, endoscopy, fecal and serological biomarkers.

Хронические воспалительные заболевания кишечника у детей: современная инвазивная и неинвазивная диагностика

Т.В. Сорокман, П.М. Молдован

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Проведен обзор научной литературы о современных методах диагностики хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК) у детей. Применялась широкая поисковая стратегия с использованием следующей строки поиска: «хронические воспалительные заболевания кишечника», «диагностика», «эндоскопия», «биомаркеры», «фекальные маркеры» с использованием в качестве поисковых систем PubMed и Embase. Проанализированы рефераты 123 статей и 56 полнотекстовых статей за последние 15 лет.

Діагностика ХВЗК викликає певні труднощі. «Золотим стандартом» в діагностичному алгоритмі залишаються ендоскопічні методи, оскільки дозволяють проводити гістологічне дослідження образців біопсії. Однак це — інвазивні процедури, які зазвичай вимагають седації пацієнта, викликають дискомфорт і є відносно дорогими. Інші інструментальні методи, такі як МРТ і КТ, є відносно дорогими, не завжди доступними та не завжди добре переносяться усіма пацієнтами. Фекальний кальпротектин і лактоферин є найбільш перевіреними біомаркерами запалення кишечника. Продовжується вивчення ролі цитокінів, які виконують про- і протизапальну функцію. Із серологічної діагностики біомаркерами для ХВЗК є ASCA та pANCA. В останні роки з'явилися інші маркери, які можуть виявитися кращими та надавати додаткову інформацію. До них належать інші білки, такі як S100A12, M2-PK, поліморфноядерна еластаза.

Автори заявляють об відсутності конфлікту інтересів.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кишечника, эндоскопия, фекальные и серологические биомаркеры.

Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК) залишаються однією з найбільш серйозних проблем у гастроентерології [32]. Актуальність ХЗЗК значною мірою зумовлена невідомою етіологією, складністю патогенезу, рецидивним характером перебігу, небезпечними для життя ускладненнями [6]. Незважаючи на досягнення сучасної медицини в діагностиці ХЗЗК, оцінка виявлення запалення в кишці і ступінь активності процесу, як і раніше, залишаються актуальною проблемою [3]. Існуючі методики і стандарти для діагностики ХЗЗК мають ряд серйозних недоліків, що не дозволяють швидко і точно розпізнати хворобу, визначити ступінь, важкість і фазу захворювання. Клінічний перебіг у більшості пацієнтів із патологією кишечника характеризується періодами ремісії, з періодичними рецидивами, з посиленням запального процесу і високою частотою позакишкових проявів. Неінвазивні маркери є хорошими предикторами рецидиву у пацієнтів із ХЗЗК, тим самим даючи лікарям ефективний інструмент для адаптації призначеного пацієнтам лікування. «Золотим стандартом» у діагностиці ХЗЗК є ендоскопічні дослідження [34]. Сучасні ендоскопічні методи діагностики запальних захворювань шлунково-кишкового тракту відіграють істотну роль у визначенні нозологічної форми захворювання, діагностики запального процесу, протяжності ураження ділянки, оцінці лікування і скринінговому спостереженні [31]. До них відносяться: стандартна та капсульна фіброендоскопія або відеоендоскопія (fibro- or videoendoscopy, video capsule endoscopy, CE); ендоскопія з високою роздільною здатністю (high-resolution endoscopy HRE); хромоендоскопія та її різновид віртуальна хромоендоскопія із застосуванням синьо-зелених фільтрів в ендоскопах виробництва Fujinon (Fuji Intelligent Chromoendoscopy, FICE); вузькоспектральна відеоендоскопія (narrow band imaging, NBI); віртуальна хромоендоскопія типу I-Scan, ригідна контактна мікроендоскопія (rigid contact microendoscopy, RCM); інфрачервона ендоскопія (infrared endoscopy, IE); ендоскопічна оптична когерентна томографія (endoscopic optical coherent tomography, OCT); автофлуоресцентна фіброендоскопія і відеоендоскопія (endoscopic autofluorescence imaging, AFI); конфокальна мікроскопія (confocal microscopy, CM), конфокальна лазерна ендомікроскопія (confocal laser endomicroscopy, CLE), збільшувальна

ендоскопія (magnification endoscopy) [2,7–9, 11,15,17,18,21,28,33]. Одним із методів, яким оцінюють активність запального процесу, час транзиту, рН, температуру в різних відділах шлунково-кишкового тракту, та який можна використовувати в амбулаторних умовах, є капсульна ендоскопія [8]. Бездротові капсули, що розробляються різними країнами і виробниками, здатні вимірювати час транзиту капсули, температуру (у діапазоні від 25–49°C), рН (у діапазоні 0,05–9,0) і тиск (у діапазоні 0–350 мм рт.ст.) у прилеглому до датчиків середовищі та оснащені мініатюрною інкапсульованою відеокамерою [6]. На даний час основними показаннями для проведення капсульної ендоскопії є уточнення діагнозу за шлунково-кишкової кровотечі неясного генезу і дослідження тонкої кишки (генетичні, аутоімунні захворювання, хвороба Крона) [9].

Паралельно з CE були введені двотактні ендоскопи, проте вони більш інвазивні і вимагають седації з можливими ускладненнями, включаючи панкреатит, кровотечу, перфорацію і побічні ефекти, пов'язані із седацією. У порівнянні з CE терапевтичні втручання можливі, однак невеликі ураження можуть бути пропущені через велике збільшення капсули з 1:8 (65 500 пікселів), в той час як збільшення звичайного відеоендоскопа можна розглядати як 1:4 (100 000 – 300 000 пікселів). Тому, за можливості, ендоскопія двотактного типу зазвичай виконується після візуалізації патології з використанням CE або комп'ютерної томографії.

Європейські рекомендації рекомендують CE для неясних шлунково-кишкових кровотеч і анемії після негативної гастроскопії і колоноскопії [6,24]. CE залишається високоінформативним методом, що дозволяє оцінити на ранньому етапі порушення з боку органів шлунково-кишкового тракту, але з досить високою вартістю дослідження, і використовується у високоспеціалізованих медичних центрах і профільних лікувально-профілактичних закладах.

Актуальним питанням сучасної медицини і, особливо, педіатрії є пошук нових та неінвазивних методів діагностики, які дозволять без спеціальної підготовки пацієнта до дослідження з мінімальним ризиком для здоров'я хворого і низькою вартістю оцінити активність запального процесу [5]. Неінвазивна оцінка активності запального процесу в кишечнику використовується для диференціальної діагностики захворювань, визначення активності, важкості запального процесу в якості діагностичного допоміжного

засобу і дозволяє отримати об'єктивну оцінку стану пошкодженого органу. Для визначення активності запального процесу були запропоновані різні біомаркери, з потенційним клінічним проявом, але чутливість і специфічність кожного з них залишається досліджуваною проблемою [39]. При цьому комплексне поєднання біомаркерів найбільш корисне для прогнозування або визначення клінічної активності захворювання і має бути підтверджене додатковими інструментальними методами діагностики.

Одним із таких маркерів, що може бути рекомендований у якості скринінгового тесту, залишається швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Він служить досить простим маркером клінічної активності у пацієнтів із ХЗЗК [23]. Однак цей показник істотно змінюється у хворих з анемією, гострою крововтратою та активним запальним процесом. ШОЕ — мало-придатний показник контролю терапії через повільні терміни зниження рівня порівняно з С-реактивним білком (СРБ, С-reactive protein, CRP — білок сімейства пентраксинів, що складається з 5 компонентів субодиниць із молекулярною масою 25 кДа [25]. СРБ у здорових людей рідко перевищує 1 мг/л, але різко підвищується при гострому запаленні, яке опосередковується цитокінами, зокрема ІЛ-6 і подібними до нього за дією ІЛ-11, ІЛ-31, онкостатіном, ІЛ-1В, фактором некрозу пухлини альфа (TNF- α) і глюкокортикоїдами. Рівень СРБ від 10 до 40 мг/л вказує на хронічне запалення або вірусну інфекцію. Період напіврозпаду СРБ досить короткий (19 год), тому цей маркер нестійкий, швидко підвищується і різко зменшується при гострому запаленні, прийомі лікарських препаратів, хірургічному втручанні. Надчутливість рівня СРБ значно корелює з хворобою Крона порівняно з виразковим колітом. Він однаково застосовується у дітей і дорослих, хоча механізм залишається до кінця не вивченим [25]. Марним є визначення рівня надчутливого СРБ при прийомі глюкокортикоїдів, імуномодуючих та імуносупресивних засобів.

Одним із методів діагностики, що володіє високою чутливістю і специфічністю для прогнозування рецидивів виразкового коліту і хвороби Крона, є кількісне визначення рівня кальпротектину. Кальпротектин — це кальцій-цинк зв'язаний білок активної фази з молекулярною масою 36 кДа, містить один легкий і два важкі поліпептидні ланцюжки [36], також ще називається MRP 8/14 або S100A8/A9, визначається у всіх клітинах і тканинах орга-

нізму і становить 60% білків цитоплазми, нейтрофілів, добре корелює із рівнем лейкоцитів, міченими радіоактивними ізотопами, що використовуються для оцінки перебігу запальних захворювань кишечника [1]. Рівень плазматичного кальпротектину значно збільшується (до 40 разів) при інфекційних і запальних захворюваннях та має певний зв'язок із клінічною активністю запальних захворювань кишечника. Однак плазматичний кальпротектин піддається дії протеолітичних ферментів, тому його вміст у крові не є більш інформативним порівняно з рівнем фекального кальпротектину (ФК, Faecal calprotectin, FC) [23]. Концентрація ФК безпосередньо залежить від нейтрофільної інфільтрації слизової оболонки кишечника і має прямий зв'язок з активністю запального процесу [36]. Метааналіз перспективних досліджень підтверджує, що чутливість і специфічність ФК може скласти до 95%. Точність ФК при порівнянні з ендоскопічною активністю вища у дітей, ніж у дорослих, та вища порівняно із серологічними маркерами: ШОЕ (чутливість 18–52%, специфічність 78–100%), СРБ (чутливість 57%, специфічність 86%), р-ANCA (чутливість 55%, специфічність 89%), ASCA (чутливість 55%, специфічність 93%) [26].

Рівень ФК значно вищий при тотальному ураженні товстої кишки, ніж при активному запаленні в клубовій кишці при хворобі Крона і дистальному та субтотальному ураженні при виразковому коліті. ФК корелює з активним запаленням при ендоскопічному дослідженні і станом слизової оболонки товстої кишки та при рівні понад 100 мкг/г може бути показанням для проведення капсульної ендоскопії, тоді як немає необхідності в капсульній ендоскопії при рівні ФК < 100 мкг/г. Метааналіз активності ФК у пацієнтів із ХЗЗК у стані ремісії показує, що чутливість і специфічність при прогнозуванні рецидиву становить 78% і 73% відповідно. Проте у деяких пацієнтів існує ймовірність помилкової позитивної відповіді, якщо рівень ФК значно нижчий. У більшості випадків негативні значення ФК або значення в межах референтних значень дозволяють скоротити необхідність інструментальних досліджень в осіб із синдромом подразненого кишечника або функціональною патологією. Запропонований алгоритм діагностики ХЗЗК з використанням ФК. Вибір порогу для диференціації синдрому подразненого кишечника і ХЗЗК є предметом постійних

дискусій. Величина 50 мкг/г вказується більшістю виробників наборів для визначення ФК.

Збільшення відмежування (порогового значення) поліпшить специфічність за рахунок чутливості. Вибір порогового значення ФК буде залежати від того, що вважається найбільш важливим, — чутливість чи специфічність, однак при цьому необхідно приймати показник з урахуванням клінічних особливостей окремого пацієнта. У молодого пацієнта може застосовуватися відмежування у 150 мкг/г, тоді як у літнього пацієнта, у якого ризик розвитку злоякісної пухлини шлунково-кишкового тракту вищий, більш низьке відмежування може бути кращим. Оскільки ФК збільшується при гастроентериті, який пов'язаний із вірусною або бактеріальною інфекцією, при його значеннях від 50 мкг/г до 150 мкг/г завжди необхідно повторити дослідження через 2–3 тижні.

ФК був найбільш вивченим фекальним маркером запалення шлунково-кишкового тракту, але останніми роками з'явилися інші маркери, які можуть виявитися кращими та надати додаткову інформацію. До них належать інші білки, такі як лактоферин, S100A12, M2-ПК, металопротеїнази, гемоглобін, мієлопероксидаза, лізоцим, поліморфноядерна еластаза, неоптерин та оксид азоту [12,26].

Ще один білок, який є складовою нейтрофілів та активується при гострому запаленні — лактоферин, у тому числі фекальний [36]. Він стійкий протягом п'яти днів у калі при транспортуванні в замороженому стані. Діагностична точність лактоферину у пацієнтів із ХЗЗК може сягати до 80%, чутливість і специфічність неінвазивного методу становить 86% і 100% відповідно.

Використання якісно нового біомаркера S100A12 могло б повністю задовольнити вимоги, зважаючи на високу чутливість і специфічність, простоту виконання дослідження, невисоку вартість [35]. S100A12 є членом S100 кальцій-зв'язуючих білків, що активується позаклітинно і подібний до білків S100A8 і S100A9. S100A12 бере участь у запальному процесі, активно стимулюючи прозапальні цитокіни. Маркер стабільний протягом семи днів при кімнатній температурі і зростає при запальних захворюваннях: артрозо-артрити, хвороба Кавасакі. Рання діагностика і контроль активності запалення досить важливий для педіатрії, що дозволяє уникнути ускладнень на ранніх термінах захворювання. Чутливість і специфічність фекального біомаркера

S100A12 може становити до 86% і 96% відповідно, це вище, ніж у ФК [40]. Інше дослідження [38] також показує, що S100A12 більш інформативний, ніж ФК, його чутливість при хворобі Крона і виразковому коліті становить 81% і 91% відповідно, специфічність — 100%. Фекальний біомаркер S100A12 також підвищується у пацієнтів із бактеріальними та вірусними ентеритами. Дослідження також показують, що рівень фекального S100A12 зменшується при лікуванні протизапальними препаратами, припускаючи, що цей маркер може відображати реакцію медикаментозного лікування та динамічного спостереження за клінічними проявами при тривалій терапії. S100A12 дозволяє оцінити відновлення слизової оболонки та на ранніх етапах охарактеризувати запальний процес, інвазивні і дорогі методи обстеження можуть бути замінені менш дорогим неінвазивним маркером [40]. Дослідження рівня фекальних діагностичних тестів при запальних захворюваннях кишечника дозволяє проводити диференціальну діагностику пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника або синдромом подразненого кишечника, що є важливим скринінгом в гастроентерології при дослідженні хронічної діареї, без ознак ректальної кровотечі [37].

У проспективному багатоцентровому когортному дослідженні [26] із чотирьох фекальних маркерів (кальпротектин 4215 мкг/г (2297–8808), лактоферин 212 мкг/г (114–328), M2-піруваткіназа 363 од/г (119–3104), S100A12 469 мкг/г (193–1112)) щодо їх здатності прогнозувати рефрактерність стероїдів при важкому виразковому коліті у дітей як найбільш ефективний визнано M2-ПК.

Триває вивчення ролі цитокінів, які виконують про- і протизапальну функцію [3,19,20]. Цитокіни відіграють важливу роль у діагностиці запальних захворювань кишечника, що було неодноразово продемонстровано ефективністю антицитокінінової терапії. При одночасній активації імунних клітин у власній пластинці слизової оболонки, прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, TNF) стимулюють кишковий епітелій і макрофаги до вироблення хемокинів, що залучають у зону контакту лейкоцити [10,30]. TNF представлений двома спорідненими цитокінами — α - β , що включає наступні біологічні властивості: збудження секреції хемокинів кишковим епітелієм та ініціація апоптозу епітелію та індукцією експресії цитокінів і хемокинів ендотеліальними клітинами з

активною продукцією молекул адгезії [14,35]. TNF відіграє ключову роль в імунній відповіді слизової оболонки кишечника, призводчи до надлишкового запального процесу за рахунок активації мРНК, високого рівня білка в крові, тканинних зразках, фекаліях. Доведено зниження активності запального процесу і різке поліпшення стану пацієнтів на тлі терапії химерними моноклональними антитілами до TNF. ХЗЗК тісно пов'язані з дисбалансом Th1-Th2 імунної відповіді. Одним із Th2 поляризованих цитокінів, похідних CD4⁺ Т-клітин, є ІЛ-4, який активно пригнічує секрецію NO-синтази в ділянках слизової оболонки кишечника, при активації прозапальних цитокінів [14]. ІЛ-4 опосередковує бар'єрну епітеліальну функцію і підвищує секрецію гістаміну, лейкотрієну, ІЛ-5, спільно з активними факторами стовбурових клітин.

Одним із важливих хемокинів, що беруть участь у мукозальному запаленні, регулюють просування лейкоцитарних клітин в кишечнику, що забезпечує адгезію до ендотеліальної вистилки кровоносних судин і здійснює міграцію в слизову оболонку товстої кишки, є ІЛ-8 [4]. ІЛ-8 синтезується поляризованими епітеліальними клітинами у відповідь на активну стимуляцію слизової оболонки бактеріями або вірусними компонентами, а також при активації ІЛ-1, TNF.

У даний час доведено, що ІЛ-8 активно корелює з важкістю та активністю запальних захворювань кишечника і має перехресне реагування з гострим і хронічним запальним процесом, особливо при виразковому коліті [27].

Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA) — це антитіла до гранул нейтрофільної цитоплазми, про які вперше було повідомлено у пацієнтів із виразковим колітом у 1990 році [22]. Атипові перинуклеарні ANCA (pANCA) є чутливими до DNase; вони значно збільшуються при виразковому коліті [25]. Подальше дослідження з перспективним набором некласифікованих випадків ХЗЗК показало, що 64% хворих на виразковий коліт мали антитіла проти *Saccharomyces cerevisiae* ASCA-/pANCA+ [41]. Специфічність та чутливість pANCA становлять 96,3% та 43,3% [29]. Найбільш ранніми описаними та найкраще охарактеризованими серологічними біомаркерами для ХЗЗК є ASCA та pANCA [22,29]. Крім pANCA та ASCA, інші серологічні антитіла, такі як anti-OmpC, ALCA, ACCA, AMCA, anti-L, а також анти-С та панкреатичні аутоантитіла

(PAB) забезпечують діагностику ХЗЗК та диференціальну діагностику інших захворювань [2,6]. Антитіла до мікробних складових були позитивними при хворобі Крона: антитіла до зовнішньої мембрани *Escherichia coli* (OmpC), *Pseudomonas fluorescens* і бактеріального флагеліну (30, 36–40) [16]. Ряд додаткових антиглікальних антитіл також були пов'язані з хворобою Крона: антиманобіозидні вуглеводні антитіла (AMCA), вуглеводні антитіла проти ламінарибіозиду (ALCA), вуглеводні антитіла проти хітобіозиду (ACCA), антиламинарин (Anti L), антихітин (Anti C) [5]. Окремо або в поєднанні серологічні біомаркери демонструють високу специфічність, але меншу чутливість, тим самим мають обмежене значення для скринінгу захворювання.

При спробі диференціювати виразковий коліт від хвороби Крона загалом комбінація ASCA та pANCA дає найкращу специфічність (>90%) і чутливість (~55%). Додавання антитіл OmpC, I2 та CBir1 також підвищує ефективність діагностики [13]. Поєднання декількох антиглікальних антитіл із ASCA та pANCA збільшує чутливість за рахунок специфічності.

Висновки

Діагностика ХЗЗК викликає певні труднощі. «Золотим стандартом» у діагностичному алгоритмі залишаються ендоскопічні методи, оскільки дозволяють проводити гістологічне дослідження зразків біопсії. Однак це інвазивні процедури, які зазвичай вимагають седатії пацієнта, викликають дискомфорт і є відносно дорогими. Інші інструментальні методи, такі як МРТ і КТ, є відносно дорогими, не завжди доступними та не завжди добре переносяться усіма пацієнтами. Використання КТ для моніторингу активності захворювання з часом може призвести до значного радіаційного навантаження. Біомаркери фекалій стають все більш популярними в якості рутинної діагностики для оцінки активності захворювання. Фекальний кальпротектин і лактоферин є найбільш перевіреними біомаркерами запалення кишечника і широко доступні у великих референс-лабораторіях. Ці тести схвалені Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA), доступні в багатьох європейських країнах і можуть проводитися в клінічній лабораторії лікарні, що скорочує термін для отримання результатів. Витрати на ці аналізи варіюють

на території Європи і США, але, як правило, становлять невелику частку від витрат на ендоскопію з гістологією, навіть якщо вони проводяться повторно для моніторингу лікування. Триває вивчення ролі цитокінів, які виконують про- і протизапальну функцію. Із серологічної діагностики біомаркерами для

ХЗЗК є ASCA та pANCA. Останніми роками з'явилися інші маркери, які можуть виявитися кращими та надавати додаткову інформацію. До них належать інші білки, такі як S100A12, M2-РК, поліморфноядерна еластаза.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Smyk DS et al. (2011). Diagnostic value, clinical utility and pathogenic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 11: 143–8. doi:10.1016/j.autrev.2011.09.004.
- Brown SR, Baraza W, Din S, Riley S. (2016). Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 4: CD006439. doi:10.1002/14651858.CD006439.
- Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR et al. (2019). The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2(1): 49–67. doi:10.1093/jcag/gwy056.
- Cotton JA, Platnich JM, Muruve DA et al. (2016). Interleukin-8 in gastrointestinal inflammation and malignancy: induction and clinical consequences. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research.* 8: 14–16. DOI <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S63682>.
- Dotan I, Fishman S, Dgani Y et al. (2006). Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 131: 366–78 doi:10.1053/j.gastro.2006.04.030.
- Enns RA, Hookey L, Armstrong D et al. (2017). Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology.* 152(3): 497–514. doi:10.1053/j.gastro.2016.12.032.
- Escher M. Small intestinal capsule endoscopy: Recommendations and limitations of the new ESGE-guideline (2015). *Dtsch Med Wochenschr.* 13: 140.
- Filip M, Iordache S, Saftoiu A, Ciurea T. (2011). Autofluorescence imaging and magnification endoscopy. *World J Gastroenterol.* 17(1): 9–14. doi:10.3748/wjg.v17.i1.9.
- Flemming J, Cameron S. (2018). Small bowel capsule endoscopy Indications, results, and clinical benefit in a University environment. *Medicine (Baltimore).* 97(14): e0148. doi:10.1097/MD.00000000000010148.
- Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. (2015). Immunoregulatory Pathways Involved in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 21(9):2188–93. doi:10.1097/MIB.0000000000000477.
- Ishihara R. (2010). Infrared endoscopy in the diagnosis and treatment of early gastric cancer. *Endoscopy.* 42(8): 672–6. doi:10.1055/s-0029-1244205.
- Johnson MW, Maestranzi S, Duffy AM et al. (2009). Faecal M2-pyruvate kinase: a novel, noninvasive marker of ileal pouch inflammation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 21(5):544–50. doi:10.1097/MEG.0b013e3283040cb3.
- Joossens S, Colombel JF, Landers C et al. (2006). Anti-outer membrane of porin C and anti-I2 antibodies in indeterminate colitis. *Gut.* 55: 1667–9. doi:10.1136/gut.2005.089623.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 474: 307–17. doi:10.1038/nature10209.
- Krystallis C, Koulaouzidis A, Douglas S, Plevris JN. (2001). Chromoendoscopy in small bowel capsule endoscopy: Blue mode or Fuji Intelligent Colour Enhancement? *Digestive and Liver Disease.* 43 (12): 953–957. doi:10.1016/j.dld.2011.07.018.
- Lodes MJ, Cong Y, Elson CO et al. (2004). Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest.* 113:1296–1306. doi:10.1172/JCI20295.
- Morita FHA, Bernardo WM, Ide E et al. (2017). Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: asystematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 17(1): 54.
- Neumann H, Fujishiro M, Wilcox CM, Monkemuller K. (2017). Present and future perspectives of virtual chromoendoscopy with I-Scan and optical enhancement technology. *Dig Endosc.* 26(1): 43–51.
- Norouzinia M, Chaleshi V, Alinaghi S et al. (2018). Evaluation of IL-12A, IL-12B, IL-23A and IL-27 mRNA expression level genes in peripheral mononuclear cells of inflammatory bowel disease patients in an Iranian population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 11: 45–52.
- Norouzinia M, Chaleshi V, Alizadeh AHM, Zali MR. (2017). Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 10: 155–167.
- Pennachi CMPS, Moura DTH, Amorim RBP et al. (2017). Lugol's iodine chromoendoscopy versus narrow band image enhanced endoscopy for the detection of esophageal cancer in patients with stenosis secondary toxicastic/corrosive agent ingestion. *ArqGastroenterol.* 54(3): 250–254.
- Rump JA, Scholmerich J, Gross V et al. (1990). A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Immunobiology.* 181: 406–13. doi:10.1016/S0171-2985(11)80509-7.
- Sherwood RA. (2012). Faecal markers of gastrointestinal inflammation. *Clin Pathol.* 65(11): 981-5. doi:10.1136/jclinpath-2012-200901.
- Sonnenberg A. (2007). Time trends of ulcer mortality in Europe. *Gastroenterology.* 132: 2320–2327. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.108>.
- Toedter GP, Blank M, Lang Y et al. (2009). Relationship of C-reactive protein with clinical response after therapy with ustekinumab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 104: 2768–73. doi:10.1038/ajg.2009.454.
- Turner D, Leach ST, Mack D et al. (2010). Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut.* 59(9): 1207–12. doi:10.1136/gut.2010.211755.
- Van den Bruel A, Jones C, Thompson M, Mant D. (2016). C-reactive protein point-of-care testing in acutely ill children: a mixed methods study in primary care. *Arch Dis Child.* 101(4): 382–5. doi:10.1136/archdischild-2015-309228.
- Wang KK, Okoro N, Prasad G et al. (2011). Endoscopic Evaluation and Advanced Imaging of Barrett's Esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 21(1): 39–51. doi:10.1016/j.giec.2010.09.013.
- Wang Zhi Zhi, Shi KE, Peng JIE. (2017). Serologic testing of a panel of five antibodies in inflammatory bowel diseases: Diagnostic value and correlation with disease phenotype *Biomedical Reports.* 6: 401–410. doi:10.3892/br.2017.860.
- Weidlich S, Bulau AM, Schwerdt T et al. (2014). Intestinal expression of the anti-inflammatory interleukin-1 homologue IL-37 in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 59(2): e18–26. doi:10.1097/MPG.0000000000000387.

31. Weilert F, Binmoeller KF. (2017). New endoscopic technologies and procedural advances for endoscopic hemostasis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 14(9): 1234–1244.
32. Winderman R, Rabinowitz SS, Vaidy K, Schwarz SM. (2019). Measurement of Microvascular Function in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 68(5): 662–668. doi: 10.1097/MPG.0000000000002252.
33. Wurster LM, Ginner L, Kumar A et al. (2018). Endoscopic optical coherence tomography with a flexible fiber bundle. *J Biomed Opt.* 23(6): 1–8. doi: 10.1117/1.JBO.23.6.066001.
34. Xi Luo, Xiao-Xu Guo, Wei-Feng Wang et al. (2016). Autofluorescence imaging endoscopy can distinguish non-erosive reflux disease from functional heartburn: A pilot study. *World J Gastroenterol.* 22(14): 3845–3851. doi:10.3748/wjg.v22.i14.3845.
35. Yallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. (2014). Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 20:6.
36. Yamamoto T. (2014). The clinical value of faecal calprotectin and lactoferrin measurement in postoperative Crohn's disease. *United European Gastroenterol.* 3: 5–10. doi:10.1177/2050640614558106.
37. Yang Z, Clark N, Park KT. (2014). Effectiveness and cost-effectiveness of measurement of fecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 12: 253–262. doi:10.1016/j.cgh.2013.06.028.
38. Yi F, Feng L, Wu J. (2017). Evaluation of fecal protein S100A12 in patients with inflammatory bowel disease. *Medical Express.* 4(3). Print version ISSN 2318–8111. <http://dx.doi.org/10.5935/medicalexpress.2017.03.03>.
39. You JY. (2018). Features and management of very early onset inflammatory bowel disease. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 20(5): 341–345.
40. Yui S, Nakatani Y, Mikami M. (2013). Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull.* 26(6): 753–60. doi:10.1248/bpb.26.753.
41. Zhang Z, Li C, Zhao X et al. (2012). Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 57: 2944–2954. doi:10.1007/s10620-012-2244-y.

Відомості про авторів:

Сорокман Таміла Василівна — д.мед.н., проф. кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>

Молдован Павло Михайлович — лікар-інтерн ВДНЗУ «БДМУ». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Статья поступила в редакцию 29.04.2019 г.; принята в печать 03.09.2019 г.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-adress.

УДК 616.37-08:615.355-039.57:612.017.1

**O. Gabrielli¹, L.A. Clarke², A. Ficcadenti¹,
L. Santoro¹, L. Zampini¹, N. Volpi³, G.V. Coppa¹**

Спостереження протягом 12 років за застосуванням ферментозамісної терапії у рідних брата і сестри з ослабленою формою мукополісахаридозу I типу: важлива роль початку лікування на ранньому етапі

¹Polytechnic University of Marche, Ospedali Riuniti, Ancona, Italy

²Child and Family Research Institute, Department of Medical Genetics, University of British Columbia, Vancouver, Canada

³University of Modena & Reggio Emilia, Modena, Italy

Gabrielli et al. BMC Medical Genetics (2016) 17:19

DOI 10.1186/s12881-016-0284-4

BMC Medical Genetics

Вільний доступ

CrossMark

© 2016 Gabrielli et al. Відкритий доступ.

Переклад опубліковано «Дітячий лікар». 2019. №3.

Обґрунтування. Мукополісахаридоз I типу — це захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, викликане дефіцитом α -L-ідуронідази, що характеризується прогресуючим перебігом із залученням у патологічний процес багатьох систем організму. З клінічної точки зору, мукополісахаридоз I типу поділяють на дві форми: важку (синдром Гурлер), симптоми якої проявляються у ранньому дитячому віці і характеризуються швидко прогресуючою неврологічною симптоматикою, й ослаблену (синдром Гурлер—Шейє і Шейє), що проявляється повільнішим прогресуванням захворювання без/з наявністю легких уражень нервової системи. Специфічне лікування ослабленої форми мукополісахаридозу I типу полягає у ферментозамісній терапії ларонідазою (рекомбінантною формою альфа-L-ідуронідази людини, Альдуразим[®]). Ми представляємо тут клінічні дані і дані лабораторних досліджень щодо 12-річного пацієнта, хворого на ослаблену форму мукополісахаридозу I типу, що отримував ферментозамісну терапію, починаючи з віку 5 місяців, у порівнянні з даними щодо його 17-річної сестри, хворої на це захворювання, у якій терапію було розпочато у віці 5 років.

Представлення клінічного випадку. Клінічна оцінка цих рідних брата і сестри вказує на те, що початок терапії до настання захворювання, яке може бути виявлено клінічно, призвів до значного поліпшення наслідку у молодшого брата. Після 12 років ферментозамісної терапії зовнішній вигляд обличчя, лінійна швидкість росту, а також об'єм печінки і селезінки були нормальними; крім того, ступінь ураження суглобів, хребта і серцевого клапана був лише мінімальним порівняно з таким його сестри.

Висновок. Результати цього дослідження вказують на те, що рання діагностика і ранній початок ферментозамісної терапії істотно змінюють природний перебіг ослабленої форми мукополісахаридозу I типу.

Ключові слова: ослаблена форма мукополісахаридозу I типу, ферментозамісна терапія, α -L-ідуронідаза, ларонідаза.

12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment

O. Gabrielli¹, L.A. Clarke², A. Ficcadenti¹, L. Santoro¹, L. Zampini¹, N. Volpi³, G.V. Coppa¹

¹Polytechnic University of Marche, Ospedali Riuniti, Ancona, Italy

²Child and Family Research Institute, Department of Medical Genetics, University of British Columbia, Vancouver, Canada

³University of Modena & Reggio Emilia, Modena, Italy

Background. Mucopolysaccharidosis type I is an autosomal recessive disorder caused by deficiency of α -L-iduronidase and characterized by a progressive course with multisystem involvement. Clinically, Mucopolysaccharidosis type I is classified into two forms: severe (Hurler syndrome), which presents in infancy and is characterized by rapid progressive neurological involvement and attenuated (Hurler-Scheie and Scheie syndromes), which presents with slower progression and absent to mild nervous system involvement. The specific treatment for attenuated Mucopolysaccharidosis type I consists of enzyme-replacement therapy with laronidase (human recombinant α -L-iduronidase, Aldurazyme). We present here the clinical and laboratory results in an 12-year-old patient affected by the attenuated form of Mucopolysaccharidosis type I treated by enzyme-replacement therapy from the age of 5 months, compared with his 17 year old affected sister, who started therapy at 5 years of age.

Case Presentation. Clinical evaluation of these siblings shows that initiation of therapy prior of the onset of clinically detectable disease resulted in considerable improvement in outcome in the young sibling. After 12 years of enzyme-replacement therapy, facial appearance, linear growth rate, and liver and spleen volumes were normal; moreover, the degree of joint disease, vertebral, and cardiac valvular involvement were only minimal compared with those of his sister.

Conclusion. This study demonstrates that early diagnosis and early initiation of enzyme-replacement therapy substantially modify the natural history of the attenuated form of Mucopolysaccharidosis type I.

Key words: attenuated Mucopolysaccharidosis type I, enzyme-replacement therapy, α -L-iduronidase, laronidase.

Наблюдение в течение 12 лет за применением ферментозаместительной терапии у родных брата и сестры с ослабленной формой мукополисахаридоза I типа: важная роль начала лечения на раннем этапе

O. Gabrielli¹, L.A. Clarke², A. Ficcadenti¹, L. Santoro¹, L. Zampini¹, N. Volpi³, G.V. Coppa¹

¹Polytechnic University of Marche, Ospedali Riuniti, Ancona, Italy

²Child and Family Research Institute, Department of Medical Genetics, University of British Columbia, Vancouver, Canada

³University of Modena & Reggio Emilia, Modena, Italy

Обоснование: Мукополисахаридоз I типа — это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное дефицитом α -L-идуронидазы, характеризующееся прогрессирующим течением с вовлечением в патологический процесс многих систем организма. С клинической точки зрения, мукополисахаридоз I типа разделяют на две формы: тяжелую (синдром Гурлер), симптомы которой проявляются в раннем детском возрасте и характеризуются быстро прогрессирующей неврологической симптоматикой, и ослабленную форму (синдромы Гурлер—Шейе и Шейе), которая проявляется более медленным прогрессированием заболевания без/с наличием или с наличием легких поражений нервной системы. Специфическое лечение ослабленной формы мукополисахаридоза I типа состоит в ферментозаместительной терапии ларонидазой (рекомбинантной

* Лікарський засіб Альдуразим[®], концентрат для розчину для інфузій, 100 Од/мл, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8093/01/01. Наказ МОЗ України №.1449 від 03.08.2018.

формой α -L-идуронидазы человека, Альдуразим®). Мы представляем клинические данные и данные лабораторных исследований у 12-летнего пациента с ослабленной формой мукополисахаридоза I типа, который получал ферментозаместительную терапию, начиная с 5-месячного возраста, по сравнению с данными относительно его 17-летней сестры с этим же заболеванием, у которой терапия была начата в возрасте 5 лет.

Описание клинического случая. Клиническая оценка этих родных брата и сестры указывает на то, что начало терапии до наступления заболевания, которое может быть выявлено клинически, привело к значительному улучшению последствий у младшего брата. После 12 лет ферментозаместительной терапии внешний вид лица, линейная скорость роста, а также объем печени и селезенки были нормальными; кроме того, степень поражения суставов, позвоночника и сердечного клапана была минимальной по сравнению с таковыми его сестры.

Вывод. Результаты этого исследования указывают на то, что ранняя диагностика и раннее начало ферментозаместительной терапии существенно изменяют естественное течение ослабленной формы мукополисахаридоза I типа.

Ключевые слова: ослабленная форма мукополисахаридоза I типа, ферментозаместительная терапия, α -L-идуронидаза, ларонидаза.

Умовні скорочення

ФЗТ — ферментозамісна терапія;

МПС I — мукополісахаридоз I типу;

ГАГ — глікозаміноглікан;

ДС — дерматансульфат;

ХС — хондротин сульфат.

Загальна інформація

Мукополісахаридоз I типу (МПС I) — це захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, викликане дефіцитом α -L-идуронидази, що характеризується прогресуючим перебігом із залученням у патологічний процес багатьох систем організму, з ураженням очей, серця, шлунково-кишкової системи, легень, скелету і нервової системи. Хоча існує значна клінічна гетерогенність, пацієнтів можна віднести до однієї з двох категорій, що охоплюють 2 основні клінічні фенотипи: важка форма захворювання, також відома як синдром Гурлер, і ослаблена форма захворювання, що раніше мала назву синдром Гурлер-Шейє і синдром Шейє [1]. Синдром Гурлер проявляється в ранньому дитячому віці і характеризується раннім і прогресуючим ураженням багатьох систем організму, включаючи неврологічну симптоматику, і, за відсутності лікування, призводить до летального наслідку протягом першого десятиліття життя. У пацієнтів з ослабленою формою МПС I типу відмічається значна клінічна гетерогенність; симптоми проявляються найчастіше в середньому або у пізньому дитячому віці, але встановлення остаточного діагнозу може затриматися на друге десятиліття. У пацієнтів з ослабленою формою захворювання відмічається повільніше, але безперервне його прогресування, що охоплює багато систем організму, без наявності або з наявністю легких первинних уражень центральної нервової системи. Очікувана тривалість життя пацієнтів з нелікованою ослабленою формою МПС I становить від другого десятиліття до нормальної тривалості життя.

Ферментозамісна терапія (ФЗТ) ларонидазою, рекомбінантною формою α -L-идуронидази людини (Альдуразим®), стала стандартом лікування пацієнтів з ослабленою формою МПС I [2].

Ми представляємо в цій статті дані про 12 років спостереження за пацієнтом, про якого повідомлялося раніше, з ослабленою формою МПС I [3], у якого ФЗТ було розпочато у віці 5 місяців, у порівнянні з даними його старшої сестри, у якої терапію розпочали у віці 5 років. Наскільки нам відомо, немає інших пацієнтів, які проходили лікування у віці до 6 місяців і з таким тривалим періодом спостереження протягом 12 років.

Представлення клінічного випадку

Рідні брат і сестра

Цій парі (брату і сестрі) в даний час 12 років і 17 років, відповідно. Сестрі діагностували МПС I у віці 5 років, і в цей час у неї були класичні риси ослабленої форми МПС I. Завдяки встановленню діагнозу сестрі, її брату діагноз було встановлено незабаром після народження. Детальні дані про випадок наводяться у попередній публікації [3]. Як брат, так і сестра, є носіями складних гетерозиготних IDUA (W402X і L535F)-мутацій. У обох дітей щорічно проводилися повні клінічні і біохімічні дослідження. У кожної дитини розпочали щотижневі інфузії ларонидази в дозі 0,5 мг/кг у віці 5 місяців (брат) і 5 років (сестра). Інфузії виконували в лікарні з використанням імплантованих пристроїв венозного доступу; вони добре переносилися пацієнтами без наявності зареєстрованих побічних реакцій; крім того, було пропущено дуже мало інфузій.

Рідний брат 1

Пацієнт Ч (чоловічої статі) (рис. 1); маса тіла: 56,0 кг (>97-го перцентилю), зріст: 168,0 см (>97-го перцентилю), ОГ: 57,2 см (98-ий перцентиль). З віку 2 років у цієї дитини відмічався 97-й перцентиль щодо зросту. Зріст батьків: зріст батька: 170,0 см (20-й

* Лікарський засіб Альдуразим®, концентрат для розчину для інфузій, 100 Од/мл, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8093/01/01. Наказ МОЗ України №.1449 від 03.08.2018.



Рис. 1. Пацієнт Ч у віці 10 років і пацієнтка Ж у віці 14,5 років

процентиль), зріст матері: 165,0 см (75-й процентиль).

У віці 12 років у цього хлопчика не розвинулися риси обличчя, характерні для МПС I. Він є інтелектуально нормальним (IQ: 116), а якість життя (згідно з оцінкою за EQ-5D-Y) [4] оцінюється як 100/100; не повідомлялося про порушення дихання або сну; відсутність гепатоспленомегалії при клінічному обстеженні. В результаті проведення оцінки опорно-рухового апарату було виявлено легке обмеження згинання-розгинання зап'ястя (60/30; нормальне значення: 75/70), гомілковостопного суглоба і 4-го і 5-го пальців білатерально; діапазон руху плечового і тазостегнового суглобів є нормальним, без ознак сколіозу. Показники формальної оцінки слуху є нормальними, в результаті проведення офтальмологічних обстежень було виявлено помутніння рогівки легкого ступеня, що вперше відмічалось в 12-місячному віці, і залишилося незмінним. З віку 7 років у нього розвинулася далекозорість та астигматизм легкого ступеня, що було повністю скориговано за допомогою лінз. Ехокардіографічні обстеження продемонстрували ознаки потовщення мітрального і трикуспі-

дального клапана з недостатністю легкого ступеня, які були вперше виявлені у віці 7 років; передсердна дилатація легкого ступеня була виявлена до віку 9 років, але до цього часу залишається практично незмінною (клас I за класифікацією NYHA). Рентгенографія кісток скелета у віці 10 років продемонструвала наявність мінімального множинного дизостозу нижніх тіл хребців грудного відділу (рис. 2a) і трикутну форму деяких тіл хребців шийного відділу (рис 2b); рентгеновські знімки кисті були нормальними (рис. 2c) і практично без змін. Результати остеоденситометрії є нормальними. Результати електронейрографії свідчать про наявність білатеральних легких ознак ураження серединного нерва. Дані МРТ головного мозку — в нормі. Не зареєстровано рецидивних інфекцій. Результати перевірки слухових викликаних потенціалів стовбура головного мозку (ABR) і аудіометрії перебувають в межах нормальних значень.

Загальні рівні екскреції глікозаміногліканів (ГАГ) із сечею були підвищені до проведення

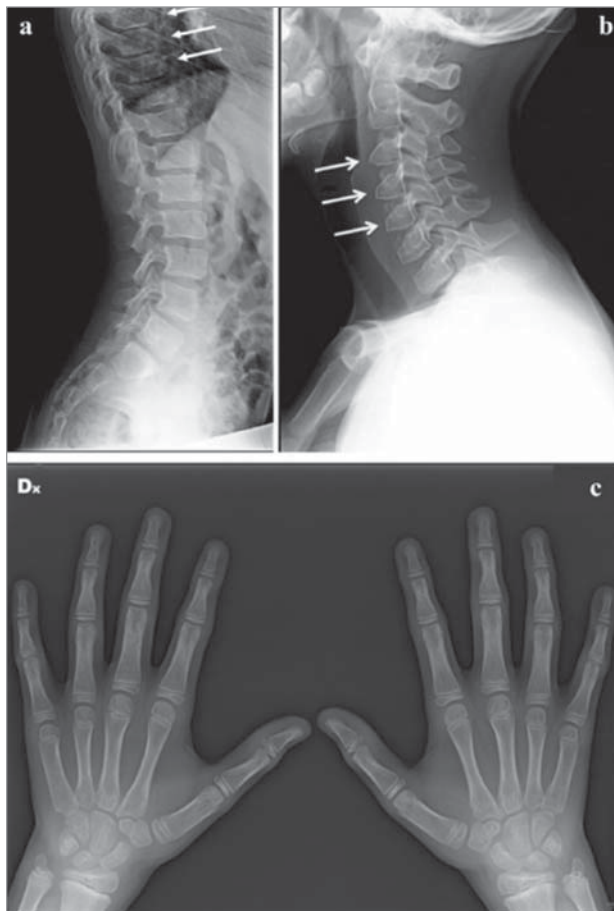


Рис. 2. Пацієнт Ч у віці 11 років: а) злегка овальна форма нижніх тіл хребців; б) злегка трикутна форма тіл хребців шийного відділу; с) відсутність ознак множинного дизостозу кистей рук

ФЗТ і нормалізувалися через 4 місяці терапії [3]. Показники вмісту ГАГ у зразках, взятих безпосередньо перед інфузією, залишалися в межах вікових нормальних значень до віку 8,5 років, коли рівні підвищилися до 89 мкг/сут. (нормальне значення: 37 мкг/сут. \pm 18) до досягнення віку 10,5 років, і в подальшому нормалізувалися. Результати електрофорезу ГАГ в сечі, що характеризувалися до проведення ФЗТ наявністю дерматансульфату (ДС) і гепарансульфату (ГС), нормалізувалися після 4 місяців ФЗТ до віку 6 років, коли відмічалася наявність ДС і хондроїтин сульфату (ХС) у співвідношенні 50/50 до теперішнього часу.

При визначенні рівня ГАГ у плазмі крові у віці 11,5 років він становив 2,8 мкг/мл (нормальне значення: 2,7 мкг/мл \pm 1,12), зі співвідношенням ХС / ДС, що становило 98/2 (нормальне значення: 100/0); вони подібні до рівнів, отриманих у віці 6, 9 і 10 років. До проведення ФЗТ не був доступним зразок плазми крові. Після 12 років ФЗТ циркулюючі антитіла до ларонідази не виявлялися при використанні методу ІФА.

Рідна сестра 2

Пацієнтка Ж (жіночої статі) (рис. 1); маса тіла: 58,0 кг (> 50-го перцентилу), зріст: 154,0 см (10-й перцентиль), ОГ: 59 см (> 97-го перцентилу). Вона має нормальний інтелект (IQ: 80), а якість життя (EQ-5D-Y) оцінюється як 100/100; менархе почалася у віці 12 років з нормальним стрибком зросту під час періоду статевого дозрівання. Після 12 років ФЗТ вона досі має помірно грубі риси обличчя (рис. 1). Об'єм печінки і селезінки нормалізувалися в межах першого року проведення ФЗТ і залишалися в межах норми на час клінічного обстеження. Результати обстеження опорно-рухового апарату вказують на прогресування ураження суглобів з обмеженням діапазону руху як проксимальних, так і дистальних суглобів. У неї розвинулися контрактури всіх пальців (деформація у вигляді кігтеподібної кисті) і важке обмеження діапазону руху всіх суглобів; зокрема, в ліктьових, колінних і гомілковостопних суглобах відмічалася фіксоване згинання 15, 20 і 15°, відповідно; хребет — прямий. Вона не може повністю підняти руки над головою. Результати офтальмологічного обстеження вказували на дифузне і виражене помутніння рогівки, наявне з віку встановлення діагнозу; ступінь помутніння залишався незмінним після 12 років терапії. У віці 11 років у неї розвинулися далекозорість та

астигматизм, що було повністю скориговано за допомогою лінз (гострота зору: 10/10). Вона мала персистуючий рецидивний середній отит і має легку двосторонню кондуктивну тугоухість, що персистувала у віці 16 років, і що було підтверджено за результатами АВР і аудіометрії. Не відмічається порушень дихання або сну. В результаті обстежень серця не було виявлено значного прогресування помірної недостатності мітрального клапана з потовщеними створками клапана, про що повідомлялося раніше, пролапсу переднього краю і потовщення лівого передсердя легкого ступеня (класифікація за NYHA: II). Рентгенографія кісток скелета не продемонструвала поліпшення її помірно важкого множинного дизостозу з ознаками незначного погіршення змін з боку грудних хребців, але відмічалася стабільні результати щодо шийних хребців і кистей рук (рис. 3а, b і c). Ознаки множинного дизостозу були наявними у дівчинки вже у віці 4 років і 6 місяців [3]. Результати остеоденситометрії є нормальними для її віку. Результати спірометрії продемонстрували змішаний вентиляторний паттерн (ФЖЄЛ 66%, ОФВ1 70%, ПШВ 71%, МОШ₂₅₋₇₅ 79%);

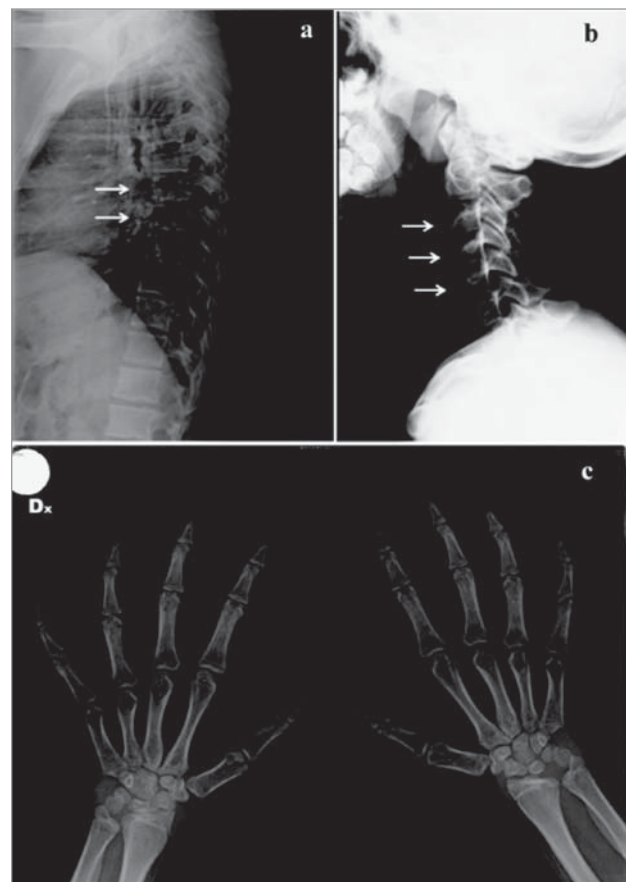


Рис. 3. Пацієнтка Ж у віці 16 років. ознаки множинного дизостозу на тілі хребців грудного (а) і шийного (b) відділів і кистях рук (c)

в результаті оцінки кривої «потік-об'єм» було виявлено патологічне сплюснення контуру видиху, що свідчило про варіабельну обструкцію дихальних шляхів. Результати МРТ головного мозку не вказують на наявність змін з боку білої речовини, результати електронейрографії вказують на білатеральну наявність легких ознак компресії серединного нерва. В зв'язку з прогресуючими труднощами з ходьбою у віці 16 років, їй було проведено білатеральну елонгацію ахілового сухожилля.

Загальний рівень екскреції ГАГ з сечею був лише незначно вищим від верхньої межі норми для її віку протягом останніх 6 років. Результати електрофорезу ГАГ в сечі вказували на наявність ДС і ХС зі співвідношенням 50/50, що вже спостерігалось у віці 11 років [5]. ГС, наявний до проведення ФЗТ, зник через 5 місяців.

Плазмові рівні ГАГ у віці 5 років до проведення ФЗТ становили 18,2 мкг/мл (нормальне значення: 5,27 мкг/мл \pm 3,01) зі співвідношенням ХС / ДС, що становило 25/75 (нормальне значення: 100/0); через 6, 9 і 10 років ФЗТ рівні ГАГ в плазмі залишалися в межах норми для її

віку, лише зі слідовими кількостями ДС (відношення ХС/ДС становило 98/2). Після 12 років ФЗТ рівні циркулюючих антитіл до ларонідази не були виявлені.

Хронологія спостереження і наслідки наводяться на рис. 4.

Висновки

Сотні пацієнтів з МПС I отримували ФЗТ з часу схвалення ларонідази [6–8]; однак у переважній більшості з них лікування було розпочато, коли у них вже був наявним значний тягар захворювання. Опубліковані довгострокові дані спостереження вказують на те, що, хоча ФЗТ здатна істотно змінити природний перебіг захворювання, вона має обмеження в своїй здатності інвертувати основні клінічні прояви [9–12]. Останнім часом ці результати були також підтверджені Al-Sanna N.A. et al. [13] у 4 пацієнтів, які отримували лікування протягом першого року життя. Справді, ФЗТ може інвертувати деякі клінічні ознаки, такі як товщина шкіри і гепатоспленомегалія, але ФЗТ має обмеження щодо зворотного розвитку існуючих відхилень діапазону руху суглобів. Крім того, ФЗТ є менш ефективною в зміні інших проявів, після того, як вони встановлені, таких як множинний дизостоз, патологія серцевого клапана і помутніння рогівки [7, 9], які є результатом складних патогенетичних каскадів, що призводить до незворотного ураження сполучної тканини [11]. Видається, що початок ФЗТ при наявності значної артропатії призводить до деякого поліпшення діапазону руху суглобів протягом перших 1–2 років лікування, з подальшою стабілізацією захворювання або повільнішою швидкістю прогресування захворювання. Ці спостереження призвели до припущення, що дуже ранній початок ФЗТ, тобто до появи значних проявів уражень скелетної системи, може призвести до поліпшення наслідків у пацієнтів у довгостроковій перспективі. Подібні доводи наводяться відносно потенційного впливу раннього початку ФЗТ на інші ключові клінічні ознаки, такі як прояви з боку серця, офтальмологічні та респіраторні прояви. Порівняльні спостереження після 12 років ФЗТ у цієї унікальної пари рідних брата і сестри дозволяють отримати переконливі докази щодо істотних відмінностей у впливі ФЗТ на пацієнтів з МПС I, коли терапію розпочинають до появи значних проявів захворювання. Слід зазначити, що ураження скелетної системи, суглобів і серцевого клапана

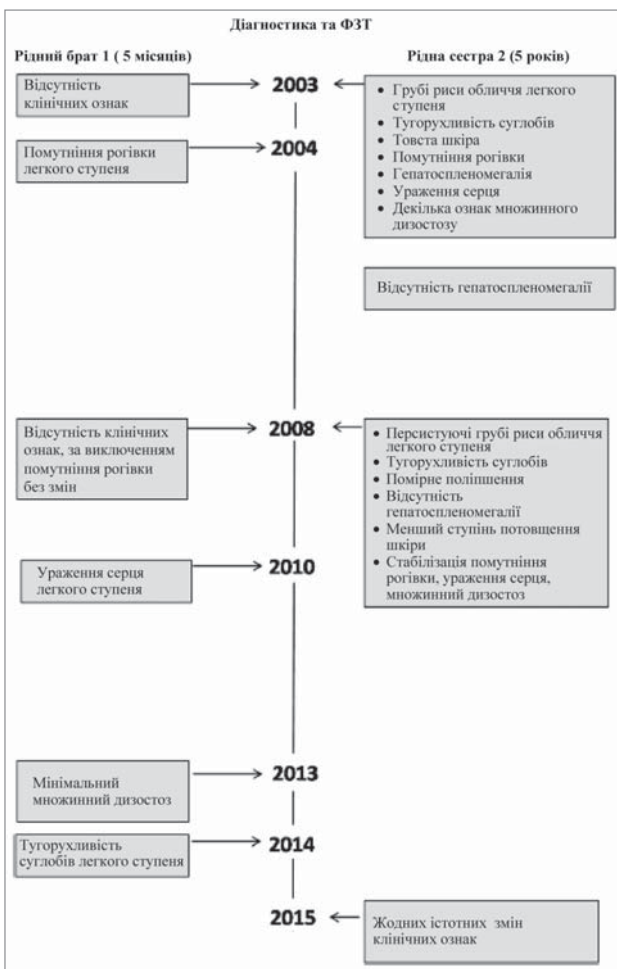


Рис. 4. Хронологія спостереження і наслідки у пацієнтів

ЧИ ЗАПІДОЗРИТЕ ВИ РІДКІСНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ У СВОГО ПАЦІЄНТА?



СПАДКОВЕ ПОРУШЕННЯ НАКОПИЧЕННЯ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ (ГАГ), ЩО ПРИЗВОДИТЬ ДО ПРОГРЕСУЮЧИХ УСКЛАДНЕНЬ З БОКУ СУГЛОБІВ І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

СИМПТОМИ ЛЕГКОЇ ФОРМИ МПС І У ДІТЕЙ*

Затримка росту, помутніння рогівки, хронічні інфекції дихальних шляхів, порушення сну

Тугорухливість суглобів
Біль у суглобах

Рецидивуючі грижі

Кітцеподібні кисті, контрактура пальців у вигляді спускового гачка
Синдром зап'ястного каналу



ТЯЖКА ФОРМА ЗАХВОРЮВАННЯ У НЕМОВЛЯТ:

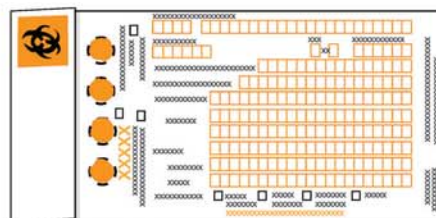
Кіфоз/Дисплазія скелету
Гідроцефалія
Когнітивні порушення

NB

*Відсутність одного із наведених симптомів не виключає ймовірність захворювання

✓ ВСТАНОВИТИ ДІАГНОЗ МПС І ДОПОМОЖЕ АНАЛІЗ ЗА МЕТОДОМ СУХОЇ ПЛЯМИ КРОВІ (DBS):

➤ Швидко ➤ Легко ➤ Безкоштовно для пацієнта



✓ З ПИТАНЬ ДІАГНОСТИКИ ЗВЕРНІТЬСЯ ДО:**

Ярослав Загоруй
+38 (050) 358-42-14
Ігор Нагребецький
+38 (050) 382-37-84

**Вартість дзвінка згідно за тарифами Вашого оператора зв'язку

1. Muenzer J et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics 2009;123:19-29.

2. Cimaz R, Coppa GV, Kone-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. Pediatr Rheumatol Online J. 2009;7:18.

продовжували прогресувати протягом одинадцяти років терапії у сестри, у якої терапію було розпочато у віці 5 років, в той час як у її молодшого брата, у якого терапію було розпочато у віці 5 місяців, відмічалися мінімальні ураження суглобів і серця без ознак прогресування захворювання рогівки. Незважаючи на відсутність симптомів, пов'язаних із ураженням скелетної системи у брата, у якого терапію було розпочато в молодшому віці, у нього справді відмічаються ознаки ураження грудних хребців, а також ураження клапанів серця у віці до 7 років. Результати біохімічних досліджень, що проводилися у цієї пари (брата і сестри), свідчать про те, що на більш пізньому етапі в дитинстві спостерігалися помірне збільшення загальних рівнів ГАГ в сечі і більш виражено — дерматансульфату. Крім того, був наявним нормальний загальний рівень ГАГ в плазмі крові, лише зі слідовими кількостями ДС. Ні в сечі, ні в плазмі крові, не було виявлено ГС до початку ФЗТ. Недавно De Ru et al. [14] і Langeeis et al. [15] повідомляли, що наявність ДС і ГС може бути пов'язаною з дозою ФЗТ або статусом антитіл у пацієнтів. Виходячи з цих даних, а також результатів клінічних та біохімічних досліджень у наших пацієнтів, ми припустили, що кількість ферменту, що постачається, може бути однією з причин недостатньої деградації ГАГ. Таким чином, поява клінічних ознак навіть після початку терапії на ранньому етапі означатиме, що слід розглянути або збільшення доз ФЗТ, або застосування додаткових ад'ювантних терапевтичних засобів. Справді, дослідження на моделях МПС у тварин свідчать про те, що ранні зміни позаклітинного матриксу та запальні механізми, ймовірно, відіграють певну роль у прогресуванні ураження скелету і сполучної тканини [16, 17]. Таким чином, може знадобитися додавання ад'ювантної терапії, спрямованої на ці метаболічні шляхи, або терапії, орієнтованої на зниження субстрату, для забезпечення кращого наслідку для пацієнтів.

Цей клінічний випадок показує, що ранній початок терапії істотно змінює природний перебіг ослабленої форми МПС I і висуває на перший план важливість і потенційний вплив, які неонатальний скринінг і ранній

початок терапії можуть мати при наявності цього прогресуючого захворювання.

Згода

Сім'ю поінформували про характер дослідження, і було отримано письмову інформаційну згоду від батьків і 17-річної дочки щодо публікації цього клінічного випадку та надання супутніх фото. Копія письмової згоди доступна для розгляду редактором цього журналу.

Конкуруючі інтереси

Автори повідомляють про відсутність у них конкуруючих інтересів.

Співпраця авторів (розподіл обов'язків)

OG спроектував дослідження, написав першу чернетку рукопису та схвалив остаточний рукопис в якості рукопису, поданого на розгляд. GVC спроектував дослідження, написав першу чернетку рукопису та схвалив остаточний рукопис в якості рукопису, поданого на розгляд. AF був відповідальним за спостереження за пацієнтами, збирав клінічні дані та дані інструментальних досліджень, переглянув і схвалив остаточний рукопис в якості рукопису, поданого на розгляд. LS був відповідальним за спостереження за пацієнтами, збирав клінічні дані та дані інструментальних досліджень, переглянув і схвалив остаточний рукопис в якості рукопису, поданого на розгляд. LZ виконав, інтерпретував і розробив біохімічні аналізи та характеристику глікозаміногліканів сечі і плазми пацієнтів, а також схвалив остаточний рукопис в якості рукопису, поданого на розгляд. NV виконав, інтерпретував і розробив біохімічні аналізи та характеристику глікозаміногліканів сечі і плазми пацієнтів, і схвалив остаточний рукопис в якості рукопису, поданого на розгляд. LAC спроектував дослідження, провів критичний розгляд рукопису і схвалив остаточний рукопис в якості рукопису, поданого на розгляд.

Подяка

Ми дякуємо професору Tommaso Vessari, кафедра біохімії, Університет Перуджі, Італія, за визначення антитіл до ферментів. Це дослідження фінансувалося PRIN 2012 та Фондом Манчіні, Фабріано, Італія.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Neufeld ES, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al., editors. The online metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: MacGraw Hill; 2007. doi:10.1036/ommbid.165.
- Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123:19.
- Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-years follow up. *Pediatrics*. 2010;125, e183.
- Wille N, Badia X, Bonsel G, Burstrom K, Cavrini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2010;19:875.
- Coppa GV, Buzzega D, Zampini L, Maccari F, Galeazzi T, Pederzoli F, et al. Effect of 6 years of enzyme replacement therapy on plasma and urine glycosaminoglycans in attenuated MPS I patients. *Glycobiology*. 2010;20:1259.
- Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344:182.
- Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidoses I. *Pediatrics*. 2009;123:229.
- Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011;50(Suppl):49-59.
- Sifuentes M, Doroshov R, Hoff R, Mason G, Walot I, Diamant M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007;90:171.
- Jurecka A, Marucha J, Jurkiewicz E, Rozdzyńska-Swiatkowska A, Tyłki-Szymanska A. Enzyme replacement therapy in an attenuated case of mucopolysaccharidosis type I (Scheie syndrome): a 6.5-year detailed follow-up. *Pediatr Neurol*. 2012;47:461.
- Laraway S, Breen C, Mercer J, Jones S, Wraith JE. Does early use of enzyme replacement therapy alter the natural history of mucopolysaccharidosis I? Experience in three siblings. *Mol Genet Metab*. 2013;109:315.
- Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2014;111:1027.
- Al-Sanna NA, Bay L, Barbooth DS, Benhayoun Y, Goizet C, Guelbert N, et al. Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:131.
- De Ru MH, van der Tol L, van Vlies N, Bigger BW, Hollak CEM, IJst L, et al. Plasma and urinary levels of dermatan sulphate and heparan sulphate derived disaccharides after long-term enzyme replacement therapy (ERT) in MPS I: correlation with the timing of ERT and with total urinary excretion of glycosaminoglycans. *J Inher Metab Dis*. 2013;36:247.
- Langeris EJ, van Vlies N, Church HJ, Geskus RB, Hollak CEM, Jones SA, et al. Biomarker responses correlate with antibody status in Mucopolysaccharidosis type I patients on long-term enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2015;114:129.
- Clarke LA. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator. *Rheumatology*. 2011;50(Suppl):13-8.
- Heppner JM, Zaucke F, Clarke LA. Extracellular matrix disruption is an early event in the pathogenesis of skeletal disease in Mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab*. 2015;114:146.

Відомості про авторів:

Orazio Gabrielli — педіатричне відділення, кафедра клінічної медицини, Політехнічний університет пров. Марш, Оспедалі Ріуніті, Президіо Сальсі, Віа Коррідоні 11, 60123 Анкона, Італія. (Pediatric Division, Department of Clinical Sciences, Polytechnic University of Marche, Ospedali Riuniti, Presidio Salesi, Via Corridoni 11, 60123, Ancona, Italy). o.gabrielli@mercurio.it

Lorne A. Clarke — Дослідницький інститут дитини та сім'ї, кафедра медичної генетики, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, Канада. (Child and Family Research Institute, Department of Medical Genetics, University of British Columbia, Vancouver, Canada)

Anna Ficcadenti — педіатричне відділення, кафедра клінічної медицини, Політехнічний університет пров. Марш, Оспедалі Ріуніті, Президіо Сальсі, Віа Коррідоні 11, 60123 Анкона, Італія. (Pediatric Division, Department of Clinical Sciences, Polytechnic University of Marche, Ospedali Riuniti, Presidio Salesi, Via Corridoni 11, 60123, Ancona, Italy).

Lucia Santoro — педіатричне відділення, кафедра клінічної медицини, Політехнічний університет пров. Марш, Оспедалі Ріуніті, Президіо Сальсі, Віа Коррідоні 11, 60123 Анкона, Італія. (Pediatric Division, Department of Clinical Sciences, Polytechnic University of Marche, Ospedali Riuniti, Presidio Salesi, Via Corridoni 11, 60123, Ancona, Italy).

Lucia Zampini — педіатричне відділення, кафедра клінічної медицини, Політехнічний університет пров. Марш, Оспедалі Ріуніті, Президіо Сальсі, Віа Коррідоні 11, 60123 Анкона, Італія. (Pediatric Division, Department of Clinical Sciences, Polytechnic University of Marche, Ospedali Riuniti, Presidio Salesi, Via Corridoni 11, 60123, Ancona, Italy).

Nicola Volpi — кафедра біології, Університет Модени та Реджо-нель-Емілії, Модена, Італія. (Department of Biology, University of Modena & Reggio Emilia, Modena, Italy)

Giovanni V. Coppa — педіатричне відділення, кафедра клінічної медицини, Політехнічний університет пров. Марш, Оспедалі Ріуніті, Президіо Сальсі, Віа Коррідоні 11, 60123 Анкона, Італія. (Pediatric Division, Department of Clinical Sciences, Polytechnic University of Marche, Ospedali Riuniti, Presidio Salesi, Via Corridoni 11, 60123, Ancona, Italy).

Отримано: 21 листопада 2015 року; Прийнято: 3 березня 2016 року

Опубліковано онлайн: 10 березня 2016 року

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводились відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «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 батьків дітей (або їхніх опікунів)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефона.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин и не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія



Від **45** кг¹



Від **15** кг²



Від **5** до **15** кг³



Регістраційні посвідчення: № UA/7234/02/01, необмежений з 08.05.2015 р. р.;
№ UA/7234-03/02, необмежений з 01.08.2017 р. р.; № UA/7234-03/01, необмежений з 14.07.2017 р. 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: azithromycin (азитроміцин); 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- 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), бешіа, імпетиго, вторинні піодерматози, лікування нетяжких форм Акне вульгаріс;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин 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. Зупанець, д. мед. н., професор; Н. П. Безуглая, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Кувайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ГП «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. Сакаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 23.10.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



УРИКЛАР

Капсули №30

РОСЛИННИЙ ПРЕПАРАТ
З ЦИТРАТНИМ КОМПЛЕКСОМ

ЗАХИСТ
від інфекцій
ПРОФІЛАКТИКА
рецидивів

Від
6 років



Капсули №30

по 1 капсулі 2-3 рази на добу

- Використовується при запаленні нирок і сечового міхура, сечокам'яній хворобі
- Чинить протимікробну і протизапальну дію
- Попереджає утворення каменів, сприяє дезінтеграції та виведенню каменів

УРИКЛАР. Склад. 1 капсула містить: основні речовини: подрібнене лушпиння квасолі звичайної (*Faseolus vulgaris*) – 80 мг; сухі екстракти: листя берези плосколистої (*Betula platyphylla*) – 60 мг; кореню петрушки кучерявої (*Petroselinum crispum*) – 60 мг; листя бруслини звичайної (*Mastitium vitifoliosum*) – 30 мг; трави ромашки лікарської (*Matricaria inodora*) – 10 мг; натрію цитрат – 20 мг; калію цитрат – 20 мг. **Рекомендації щодо застосування:** у якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело флавоноїдів, ефірних олій, дубильних речовин, каротіноїдів, фітонцидів, органічних кислот з метою нормалізації функціонального стану сечовидільної системи та обміну речовини (зокрема фосфору, кальцію і сечової кислоти). Біологічно активні речовини, що входять до складу дієтичної добавки УРИКЛАР, мають сечогінні та протизапальні властивості; сприяють попередженню утворення каменів в нирках і сечовидільних шляхах. Застосування дієтичної добавки УРИКЛАР сприяє позитивним змінам мікроскопії сечового осаду (зменшення еритроцитурії, кристалурії). Діючі речовини дієтичної добавки УРИКЛАР здійснюють вплив на метаболічні процеси пуринового обміну та показники оксалурії, забезпечують позитивні зміни рівня сечової кислоти крові, зменшення кількості уропатогенних бактерій як причини утворення депозитів оксалату кальцію. Наявність цитратних комплексів стримує літолітичний дії та профілактиці утворення нефролітів (попереджає кристалізацію уратів та оксалатів). **Протипоказання:** вагітність та період лактації, гострі запальні захворювання нирок та сечового міхура, індивідуальна чутливість до складових компонентів. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник:** К.О. УОРЛД МЕДИЦИН ЕВРОПА С.РЛ, Румунія. **Заявник:** РОТАФАРМ ЛІМІТЕД, Велика Британія. *Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем дієти харчування МОЗ України» № 86 від 07.12.17 р.*

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

За додатковою інформацією звертайтеся за тел.: +380 567 905 509 / info@rtp-service.company

