

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

6(110)/2020

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2020

**Гедерин Плющ – спільне рішення
для сухого та вологого кашлю!**



- Дієво усуває ознаки сухого та вологого кашлю¹
- Не містить цукру та штучних барвників
- Підходить для всієї родини²

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Склад лікарського засобу. 1 мл сиропу містить сухого екстракту листя плюща (при вмісті гедеракозиду С 14%) 4,5 мг.

Показання для застосування. Гострі запальні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем; симптоматичне лікування хронічних запальних захворювань бронхів.

Спосіб застосування та дози. Внутрішньо застосовувати дітям віком від 2 до 6 років по 2,5 мл сиропу 3 рази на добу; дітям віком від 6 до 10 років – по 5 мл сиропу 3 рази на добу; дорослим та дітям віком від 10 років – по 5-7,5 мл сиропу 3 рази на добу. Тривалість лікування становить до 7 днів. Для досягнення стійкого терапевтичного ефекту рекомендують продовжити терапію ще 2-3 доби після поліпшення стану.

Побічна дія. У пацієнтів з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції; іноді шлунково-кишкові розлади (нудота, діарея).

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Містить сорбітол і не рекомендується для застосування у хворих з непереносимістю фруктози. Діти віком до 2 років.

Ліцензія: Серія АВ № 598036 від 11.07.2012 р. РП МОЗ № UA/7526/01/01 от 08.11.2017.

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці. Виробник: ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», вул. Корольова, б. 4, с. Станишівка, Житомирська обл., 12430.

¹Препарат не гарантує 100% лікувального ефекту. ²Для дорослих та дітей від 2-х років.

Фаворит Споживачів – 2017 у категорії «Препарат для лікування кашлю».
Фаворит Споживачів – 2018 у категорії «Препарат для лікування кашлю».

SCHONEN

- ▶ **АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ – ВІД 2 РОКІВ**
- ▶ **ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ – ВІД 12 РОКІВ**
- ▶ **НАЗАЛЬНІ ПОЛІПИ – ВІД 18 РОКІВ¹**

Флікс^{Flix}

спрей назальний, суспензія
мометазону фуuratoу 50 мкг

Потужна протизапальна дія
Протиалергічний ефект²
Відсутність системної дії³

¹Вікові рекомендації для застосування, згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу: від 2 років – при лікуванні алергічного риніту; від 12 років – при лікуванні риносинуситу; від 18 років – при лікуванні назальних поліпів. ²Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. ³Локальна протизапальна дія виявляється при застосуванні доз, що не чинять системних ефектів.

Флікс - спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) • **Склад:** діюча речовина: мометазону фуuratoу; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуuratoу моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуuratoу. **Лікарська форма.** Спрей назальний, суспензія. **Фармакотерапевтична група.** Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. **Фармакологічні властивості.** Мометазону фуuratoу – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Локальна протизапальна дія мометазону фуuratoу виявляється при застосуванні доз, які не спричиняють системних ефектів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента лікарського засобу. **Побічні реакції.** Носова кровотечка, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота, та ін. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивіться в інструкції до застосування. **Умови зберігання та термін придатності.** Зберігати при температурі не вище 25°C в недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Термін придатності: для флаконів місткістю 9 г – 2 роки; для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. **Умови відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб: Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1. Виробник: «АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санаї ве Тіджарет А. Ш.», Туреччина. Заявник: «Дельта Медікел Промоушн АГ». Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товарні знаки «Дельта Медікел Промоушн АГ». Р.П. МОЗ України: №UA/13463/01/01. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Представництво «Дельта Медікел Промоушн АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 • DMUA.Flix.20.09.01.

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. (Odessa, 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. (Vinnytsia, Ukraine)
Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)
Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)
Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)
Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)
Kozlov R.S. (Smolensk, Russia)

Kozhyavkin V.I. (Kyiv, Ukraine)
Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)
Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)
Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)
Labbe A. (Clermont-Ferrand, France)
Livi P. (Florence, Italy)
Linne T. (Stockholm, Sweden)
Maidannik V.G. (Kyiv, Ukraine)
Mazur A. (Warsaw, Poland)
Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)
Mizernitskiy Yu.L. (Moscow, Russia)
Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)
Nakonechna A. (Liverpool, 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)
Pilosoff 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 ПП 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 07.10.2020

Passed for printing 27.10.2020

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 28.10.2020
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, 2020
© Bakhtiyarova D.O., 2020

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal was indexed and/or presented in: Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, RISC Science Index (elibrary.ru), Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

**Attention! Subscribe to «MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»
journal at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850**

Kyiv 2020

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

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

Валуліс 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 проєкту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)
Аряев М.І. (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)
Гепсе Н.А. (Москва, Росія)
Горovenko 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)

Козьявкін 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.І. (Москва, Росія)
Моїсеєнко 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)
Пилософф В. (Софія, Болгарія)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)
Пузієвич-Змонарська 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)
Урбонас В. (Вільнюс, Литва)
Усоніс В. (Вільнюс, Литва)
Хаджипаніас А. (Нікосія, Кіпр)
Хусаїн Ш. (Лондон, Велика Британія)
Чернишов В.П. (Київ, Україна)
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)
Шишко Г.А. (Мінськ, Білорусь)
Шуцько 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 академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 07.10.2020, протокол №8

Підписано до друку 27.10.2020

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 28.10.2020
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, 2020

© Бахтіярова Д.О., 2020

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, PИHЦ Science Index (elibrary.ru), Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, «Джерело».

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» надається DOI

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

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(110)/2020

ЗМІСТ

БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА

Марушко Р.В.

Впровадження акредитації провайдерів в Україні: роль та обов'язки провайдерів безперервного професійного розвитку

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Макух Г.В., Бобер Л.Й., Роговик Н.В., Лига О.В., Ващук О.І.

Реєстр пацієнтів із муковісцидозом як запорука ефективного менеджменту захворювання

Починок Т.В., Стамболі Л.В., П'янкова О.В., Журавель О.В., Сліпачук Л.В., Вороніна С.С., Гур'єва О.В.

Вплив реабілітаційно-профілактичного комплексу на стан імунної системи в дітей з рекурентною респіраторною патологією на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

ОГЛЯДИ

Егяна Айдын кызы Гасымова

Современные нейрохимические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза неонатальных судорог

Лісецька І.С., Рожко М.М.

Паління, як чинник ризику виникнення захворювань тканин пародонту

Мищенко О.Я.

Рациональний вибір мукоактивних фітопрепаратів у педіатрії: комплексна фармакологічна дія, ефективність, безпека

CONTENT

CONTINUING MEDICAL EDUCATION

6

Marushko R.V.

Implementation of provider accreditation in Ukraine: the role and responsibilities of providers in continuing medical education/continuing professional development

ORIGINAL ARTICLES

15

Makukh H.V., Bober L.J., Rohovyk N.V., Lyga O.V., Vashchuk O.I.

The Cystic Fibrosis Patient Registry as a guarantee of effective disease management

22

Pochynok T.V., Stamboli L.V., P'iankova O.V., Zhuravel O.V., Slipachuk L.V., Voronina C.S., Hur'ieva O.V.

The influence of rehabilitation and prophylactic complex on the state of the immune system in children with recurrent respiratory pathology against the background of gastroesophageal reflux disease

REVIEWS

32

Yegana Aydin Gasimova

Modern neurochemical and molecular genetic aspects of the pathogenesis of neonatal seizures

36

Lisetska I.S., Rozhko M.M.

Smoking as a risk factor for periodontal disease

44

Mishchenko O.Ya.

Rational choice of mucoactive phytopreparations in pediatrics: complex pharmacological action, efficacy, safety

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

*Цимбаліста О.Л., Зіняк Б.М., Курташ О.О.,
Вальчишин В.П., Шелест М.Р.*

**Синдром Пруне–Беллі: випадки
з клінічної практики**

Халченкова Д.С., Дубина С.О.

**PFAPA-синдром: літературний огляд та власне
клінічне спостереження**

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

Высочина И.Л., Крамарчук В.В.

**Доказательная база эффективности
и безопасности флавоноидов
и мнение врачей амбулаторной практики
в фокусе выбора подходов лечения ОРВИ**

Банадига Н.В.

**Нова концепція функціонального
харчування дітей раннього віку**

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Геморагічний васкуліт.

Клінічна настанова, заснована на доказах

НЕКРОЛОГ

УВАГА!

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

CLINICAL CASE

51 *Tsybalista O.L., Ziniak B.M., Kurtash O.O.,
Valchyshyn V.P., Shelest M.R.*

**Prune Belly syndrome:
a case report**

57 *Khapchenkova D.S., Dubyna S.O.*

**PFAPA — syndrome: a literature review
and own clinical observation**

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

62 *Vysochyna I.L., Kramarchuk V.V.*

**Evidence base for the efficacy
and safety of flavonoids and the opinion
of outpatient doctors in the focus of choice
of approaches to treatment of ARI**

70 *Banadyha N.V.*

**A new concept of functional nutrition
in early childhood**

79 THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

Hemorrhagic Vasculitis.

Evidence-based clinical guidelines

OBITUARY

Р.В. Марушко

Впровадження акредитації провайдерів в Україні: роль та обов'язки провайдерів безперервного професійного розвитку*

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 6 (110): 6-14. doi 10.15574/PP.2020.83.6

For citation: Marushko RV. (2020). Implementation of provider accreditation in Ukraine: the role and responsibilities of providers in continuing medical education/continuing professional development. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 6(83): 6-14. doi 10.15574/PP.2020.83.6

Для забезпечення найкращого надання медичних послуг або медичної допомоги пацієнтам медичні фахівці повинні постійно навчатися. Саме через безперервну освіту протягом практичної діяльності медичні працівники удосконалюють власний професіоналізм.

Ключовою ланкою в системі безперервної медичної освіти (БМО), безперервного професійного розвитку (БПР) є провайдер або організатор освітньої діяльності — організація, яка планує, організує та проводить освітні заходи для медичних фахівців. Основними вимогами до діяльності провайдерів (організаторів) БМО-БПР є неупередженість, незалежність під час планування, підготовки та проведення освітніх заходів на регулярній основі, високому професійному рівні із залученням висококваліфікованих фахівців/експертів.

Мета — описати роль провайдерів у системі БМО-БПР, їхню відповідальність у дотриманні вимог та стандартів акредитованої освіти, особливості їхньої діяльності в період реформування медицини в Україні та інтеграції в міжнародну спільноту у сфері БМО-БПР. Рекомендації, надані в статті, можуть бути використані учасниками БМО-БПР або зацікавленими сторонами, які націлені на активну участь у впровадженні нової системи акредитації, зокрема, акредитації провайдерів із подальшою її підтримкою та розвитком.

На шляху досягнення стабільних результатів в організації БМО-БПР для України важливим є приєднання до міжнародного співтовариства організацій, які працюють у галузі БМО-БПР, шляхом впровадження нової системи акредитації, зокрема, акредитації провайдерів (організаторів) БМО-БПР та досягнення її суттєвої еквівалентності до міжнародних стандартів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: безперервний професійний розвиток, безперервна медична освіта, акредитація, провайдер, організатор, медичні фахівці, освітня діяльність.

Implementation of provider accreditation in Ukraine: the role and responsibilities of providers in continuing medical education/continuing professional development

R.V. Marushko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

In order to provide the best possible care for patients, medical professionals must constantly learn. Exactly through continuing education that medical workers improve their professionalism in practice.

The key link in the system of continuing medical education (CME), continuous professional development (CPD) is a provider or organizer of educational activities, an organization that plans, organizes and conducts educational events for medical professionals. The main requirements for the activities of providers or organizers of CME-CPD are impartiality, independence in planning, preparing and conducting educational events on a regular basis, at a high professional level with the involvement of highly qualified specialists.

Purpose — to describe the role of providers in the CME-CPD system, their responsibility in complying with the requirements and standards of accredited education, the peculiarities of their activities during the reform of medicine in Ukraine and integration into the international community in the field of CME-CPD. The recommendations, provided in the article, can be used by CME-CPD participants or stakeholders who are aimed at actively participating in the implementation of a new accreditation system, namely, provider accreditation with its subsequent support and development.

On the way to achieving stable results in the organization of CME-CPD, it is important for Ukraine to join the international community of organizations working in the field of CME-CPD, by introducing a new accreditation system, namely, provider accrediting and achieving its substantial equivalence to international standards. No conflict of interest were declared by the author.

Key words: continuing professional development, continuing medical education, accreditation, provider, medical specialists, educational activities.

Внедрение аккредитации провайдеров в Украине: роль и обязанности провайдеров непрерывного профессионального развития

Р.В. Марушко

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

Для обеспечения наилучшего оказания медицинской помощи пациентам медицинские специалисты должны постоянно учиться. Именно через непрерывное образование в течение практической деятельности медицинские работники постоянно совершенствуют свой профессионализм.

Ключевым звеном в системе непрерывного медицинского образования (НМО), непрерывного профессионального развития (НПР) является провайдер или организатор образовательной деятельности — организация, которая планирует, организует и проводит образовательные мероприятия для медицинских специалистов. Основными требованиями к деятельности провайдеров или организаторов НМО-НПР является беспристрастность, независимость при планировании, подготовке и проведении образовательных мероприятий на регулярной основе, высоком профессиональном уровне с привлечением высококвалифицированных специалистов.

Цель — описать роль провайдеров в системе НМО-НПР, их ответственность в соблюдении требований и стандартов аккредитованного образования, особенности их деятельности в период реформирования медицины в Украине и интеграции в международное сообщество в сфере НМО-НПР. Рекомендации, представленные в статье, могут быть использованы участниками НМО-НПР или заинтересованными сторонами, которые нацелены на активное участие во внедрении новой системы аккредитации, а именно, аккредитации провайдеров НМО-НПР с последующей ее поддержкой и развитием.

На пути достижения стабильных результатов в организации НМО-НПР важным для Украины является ее присоединение к международному сообществу организаций, которые работают в области НМО-НПР путем внедрения новой системы аккредитации, а именно, аккредитации провайдеров или организаторов НМО-НПР и достижения ее существенной эквивалентности международным стандартам.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: непрерывное профессиональное развитие, непрерывное медицинское образование, аккредитация, провайдер, медицинские специалисты, образовательная деятельность.

*Опубліковано: Український журнал Перинатологія і Педіатрія. — 2020. — 3(83): 6-14.

Вступ

Більшість лікарів вважають, що для забезпечення найкращого надання медичних послуг/медичної допомоги вони повинні постійно навчатися. Через навчання засвоюються і створюються різні типи знань, що через складні когнітивні процеси сприяє розвитку нових розумінь, умінь і можливостей. Саме через безперервну освіту протягом практичної діяльності медичні працівники постійно удосконалюють власний професіоналізм.

На сьогодні лікарі все частіше та належним чином очікують, що їхня освіта буде підготовлена та надаватися професійно, адаптована до потреб та умов їхньої практичної діяльності. Від простих форм навчання до навчання на рівні компетентного викладання лікарі мають вміння інтегрувати здобуті в процесі безперервної освіти знання, практичні навички та компетенції у власний досвід для максимально ефективного виконання певних обов'язків.

Безперервне професійне вдосконалення дає змогу медичним фахівцям поліпшувати практичну діяльність, оптимізувати надання медичної допомоги, підтримувати здоров'я і якість життя пацієнтів, а також впливати на суспільство в цілому. Це і є головною метою безперервної освіти — через удосконалення знань, умінь та можливостей надання безпечної, високо-ефективної, співчутливої допомоги пацієнтам, ґрунтуючись на найкращій існуючій практиці та наукових доказах [7].

Такою освітою, визнаною в багатьох країнах, є практика акредитованої безперервної медичної освіти (БМО), або безперервного медичного розвитку (БПР). Найчастіше обидва терміни вживають як БМО-БПР при згадуванні безперервної освіти медичних працівників. Незважаючи на різні думки та дискусії у визначенні термінів безперервної освіти, як при БМО, так і БПР, загально визнаним є тривале, упродовж усієї професійної кар'єри, навчання, яке дає змогу медичним працівникам ефективно виконувати професійні обов'язки з найкращими результатами.

Основні учасники акредитованої БМО-БПР:

- акредитаційний орган — організація, яка впроваджує та відповідає за процес акредитації (акредитація провайдерів/організаторів БМО-БПР або освітніх заходів), розробляє і впроваджує критерії та стандарти БМО-БПР, здійснює контроль освітньої діяльності та дотримання провайдерами або організаторами БМО-БПР вимог БМО-БПР;

- провайдер (організатор) БМО-БПР — організація, яка несе відповідальність за надання належної освіти в галузі охорони здоров'я відповідно до вимог та стандартів БМО-БПР, сприяє удосконаленню практичної професійної діяльності медичних фахівців;

- медичні фахівці — учасники діяльності БМО-БПР, яка задовольняє потреби їхньої клінічної практики та поліпшує надання медичної допомоги пацієнтам. Медичні фахівці вибирають навчальну діяльність, пов'язану з їхніми професійними ролями та обов'язками, усвідомлюючи участь у БМО-БПР як особисту та професійну відповідальність.

Завдяки злагоженій співпраці акредитаційних органів, провайдерів (організаторів) БМО-БПР і медичних фахівців досягається головна мета акредитованої БМО-БПР — удосконалення охорони здоров'я (поліпшення медичної допомоги, стану пацієнтів та суспільства) через впровадження ефективної моделі акредитації, забезпечення провайдерами належної освіти, постійне удосконалення професіоналізму медичних фахівців.

Мета роботи — описати роль провайдерів у системі БМО-БПР, їхню відповідальність у дотриманні вимог та стандартів акредитованої освіти, особливості їхньої діяльності в період реформування медицини в Україні та інтеграції в міжнародну спільноту у сфері БМО-БПР. Рекомендації, надані в статті, можуть бути використані учасниками БМО-БПР або зацікавленими сторонами, які націлені на активну участь у впровадженні нової системи акредитації, зокрема, акредитації провайдерів, із подальшою її підтримкою та розвитком.

Визначення поняття провайдер БМО-БПР у міжнародних системах акредитації

Міжнародні системи акредитації БМО-БПР різняться за визначенням легітимності такого поняття, як «провайдер» (організатор БМО-БПР).

1. Акредитаційна рада безперервної медичної освіти (Accreditation Council for Continuing medical education, ACCME, USA) визначає право на отримання акредитації будь-якою організацією, яка має постійно діючу програму Безперервної медичної освіти, відповідає акредитаційним вимогам і не є комерційним інтересом.

Комерційний інтерес (здебільшого, фармацевтичні та компанії, які виготовляють і поставляють медичне та хірургічне обладнання), згідно з ACCME, — це будь-яка організація, яка виробляє, продає, перепродає або розповсю-

джує товари медичного призначення або послуги, які використовуються у сфері охорони здоров'я, кінцевим споживачем яких є пацієнт [1]. Комерційний інтерес не підлягає акредитації АССМЕ.

АССМЕ не вважає комерційним інтересом провайдерів, які надають медичні послуги безпосередньо пацієнтам, за умови, що вони не є власниками або контролюються комерційним інтересом, визначеним АССМЕ.

Організації, які акредитуються АССМЕ:

- schools of medicine, або вищі медичні навчальні заклади;
- спеціалізовані медичні асоціації або товариства;
- страхові компанії;
- професійні організації, задіяні в медичній освіті, або видавничі компанії;
- державні установи;
- лікарні та заклади системи охорони здоров'я;
- фонди та інші неприбуткові організації.

Провайдери несуть відповідальність за дотримання всіх акредитаційних вимог та забезпечення незалежності від комерційного інтересу. Слід зазначити, що АССМЕ акредитує провайдерів БМО-БПР, які організують та надають постійну медичну освіту медичним фахівцям, але не акредитує освітні заходи.

2. У Канаді використовують комбіновану акредитацію освітньої діяльності. Одна з них, яка здійснюється Королівським коледжем сімейних лікарів та хірургів, акредитує провайдерів у тому разі, якщо вони мають безпосереднє відношення до конкретної медичної спеціальності і/або є медичною організацією, яка є неприбутковою групою медичних працівників з офіційною структурою управління, підзвітністю та забезпечує лікарів своєї організації такими послугами:

- безперервний професійний розвиток;
- надання медичної допомоги;
- і/або проведення наукових досліджень [9].

З огляду на це визначення фармацевтичні компанії та їхні консультативні групи, підприємства, які виробляють або постачають медичне та хірургічне обладнання, посередницькі компанії та інші прибуткові комерційні організації, не можуть бути провайдерами БМО-БПР.

У Канаді проводять також акредитацію освітніх заходів, яку підтримує, зокрема, Коледж сімейних лікарів Канади та інші медичні заклади [10].

3. В Євросоюзі різні організації можуть займатися освітньою діяльністю в системі БМО-БПР за умови, що їхня діяльність не зачіпає конкурентних відносин (в Євросоюзі надання БМО-БПР юридично не вважається «послугою загального інтересу» і тому звільняється від закону про конкуренцію). Фармацевтичні та компанії з виробництва медичних приладів не можуть надавати акредитовану медичну освіту лікарям, оскільки відносяться до комерційного інтересу [4].

На думку багатьох відомих міжнародних експертів та акредитаційних організацій, в Європі не існує загальноприйнятого підходу до БМО-БПР, немає загальноєвропейського її регулювання. Різні країни за допомогою законодавства та інших методів встановлюють власні правила щодо прав вибору типів провайдерів для участі в акредитованих СМО-БПР заходах [3].

Але у світовій спільноті існує загальновизнана згода, що акредитована освіта в системі БМО-БПР має бути відокремлена від комерційного інтересу, розроблятися з урахуванням потреб, які виявляються в професійній діяльності медичних працівників, заснована на змісті, який науково обґрунтований і відповідає практичній діяльності, оцінюється за аналізом змін компетенції медичних працівників, ефективності їхньої професійної діяльності та результатів надання медичної допомоги пацієнтам.

Незважаючи на значний прогрес в організації БМО-БПР у США, Канаді, країнах Євросоюзу, найвідоміші міжнародні організації постійно удосконалюють систему БМО-БПР, докладають цілеспрямованих, узгоджених зусиль для визначення принципів, які можуть бути основою для створення й впровадження суттєвої еквівалентності між системами акредитації БМО-БПР у світі [6].

4. В Україні організаторами (провайдерами) заходів БПР, за які нараховуються бали, можуть бути Міністерство охорони здоров'я України, Міністерство охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій, наукові установи та організації, заклади вищої освіти та заклади післядипломної освіти, професійні асоціації та спілки, організації роботодавців, громадські організації, міжнародні організації, їх представництва в Україні, міжнародні професійні асоціації,

українські підприємства, інші установи та організації тощо. Вимоги до таких заходів БПР затверджує МОЗ України [2].

У проведенні освітньої діяльності медичних працівників важливу роль відіграють провайдери (організатори) БМО-БПР. Для успішного виконання цілей і завдань безперервної освіти лікарів діяльність провайдерів має відповідати вимогам або стандартам, що дає змогу ефективно розробляти й реалізовувати освітні заходи в рамках БМО-БПР. Хоча різні системи акредитації мають певні особливості в різних країнах, вимоги та критерії БМО-БПР принципово не різняться і ґрунтуються на основних компонентах БМО-БПР. Під час розробки та реалізації освітніх заходів враховуються основні складові — планування, підготовка, презентація та оцінка ефективності, визначаються роль та обов'язки провайдерів, їх відповідність критеріям акредитованої освіти. Нижче наведено найвагоміші компоненти ролі та обов'язків провайдерів БМО-БПР (табл.).

Впровадження моделі акредитації провайдерів БМО-БПР в Україні

Першочергове значення акредитованої освіти полягає в тому, щоб запевнити медичних фахівців, що вони не наражаються рекламно-маркетинговій обробці і ця освіта розробляється з урахуванням визначених потреб їхньої професійної діяльності та базується на обґрунтованому змісті, актуальна для практики, спрямована на підвищення компетентності, ефективності або продуктивності їхньої практики та результатів надання медичної допомоги пацієнтам і не залежить від комерційних інтересів.

Усі структури акредитації адаптуються до чинного регіонального або національного законодавства. Тип організації, який може стати провайдером БМО-БПР, має менше значення для загального контексту за очікування того, що БМО-БПР не зазнає впливу будь-яких невинуватених/неправомірних комерційних інтересів [1]. Для досягнення такої незалежності особи, які беруть участь на всіх етапах пла-

Таблиця

Вагомі компоненти ролі та обов'язків провайдерів БМО-БПР

<p>Місія провайдера або організатора БМО-БПР <i>Провайдер (організатор) БМО-БПР має розробити заяву про місію власної програми БМО-БПР, яка включає очікувані результати, сформульовані з точки зору змін компетентності лікарів, ефективності/продуктивності їхньої діяльності або надання медичної допомоги пацієнтам, що буде відображати результати виконання програми.</i></p> <p>Місія — це стратегічний план дій провайдера або організатора БМО-БПР для визначення, чого організація прагне досягти за допомогою власної акредитованої освітньої програми і який вплив матиме на медичних працівників та їхніх пацієнтів. Це можуть бути зміни уявлень медичних працівників щодо практичної діяльності, удосконалення того, що вони насправді роблять на практиці, зміна догляду за пацієнтами.</p> <p>Місія провайдера може бути представлена в різних формах, але обов'язково має включати те, що провайдер прагне змінити в компетентності лікарів, результативності їхньої практичної діяльності. Місія має якнайкраще інформувати про освітню діяльність провайдера або організатора БМО-БПР з описанням цільової аудиторії, кінцевого результату та конкретної мети. Документ може переглядатися в різні строки, що залежить від діяльності організації — щорічно або за необхідності в перегляді після внесення змін.</p>
<p>Оцінка потреб медичних фахівців для професійної діяльності <i>Провайдер (організатор) БМО-БПР включає в освітню діяльність потреби в знаннях, а також в удосконаленні компетентності або поліпшенні ефективності практичної діяльності, які направлені на усунення виявлених прогалин або недоліків професійної практики медичних фахівців.</i></p> <p>Оцінка потреб є основою ефективного та результативного планування освітніх програм, і важливо, щоб оцінка була достовірною та надійною. Як це працює? Акредитована БМО-БПР зосереджується на вирішенні практичних проблем, використовуючи освіту для подолання розриву між поточною практикою та найкращою практикою. Роль провайдера полягає у визначенні прогалин в існуючій практиці надання медичної допомоги і/або догляду за пацієнтами. Прогалини можуть бути в знаннях, компетенціях, практичних навичках, ефективності роботи медичних фахівців. У професійній практиці вони можуть бути пов'язані з окремими людьми, колективами або навіть із системою охорони здоров'я. «Професійна практика» не обмежується клінічною, а включає кожну сферу професійного життя — викладання, проведення наукових досліджень, керівництво, участь у роботі громадських організацій. І, звичайно, є причини прогалин. Розуміння цих причин допомагає визначити освітні потреби медичних фахівців, що є важливою відправною точкою для освітньої діяльності, зокрема, можливість планування та впровадження освіти, яка ефективно допоможе вирішити проблеми.</p> <p>Оцінка потреб — це перший крок для визначення обсягу і цілей діяльності БМО-БПР. За сучасними рекомендаціями, для визначення потреб медичних працівників можна використовувати широкий спектр джерел. Оскільки методологічна надійність оцінки потреб має вирішальне значення для успіху під час проведення БМО-БПР, саме провайдери несуть відповідальність за визначення прийнятних джерел інформації, а також за підготовку й реалізацію висновків для ініціювання процесу планування освітньої діяльності БМО-БПР.</p>

Вагомі компоненти ролі та обов'язків провайдерів БМО-БПР

<p>Розробка змісту освітньої діяльності <i>Провайдер (організатор) БМО-БПР відповідає за обґрунтування, підготовку змісту/контенту освітніх заходів або програм, які надаються, відповідно до місії.</i></p> <p>Безперервна медична освіта складається з освітніх заходів, які слугують для підтримки, розвитку або підвищення знань, практичних навичок, професійної діяльності медичних працівників у наданні послуг пацієнтам. Зміст БМО-БПР — це сукупність знань і практичних навичок, які загальновізнані і прийняті в професії в рамках базових медичних наук, клінічної медицини та практичного надання медичної допомоги населенню. Усі рекомендації, що стосуються клінічної медицини, повинні мати належне обґрунтування та базуватися на доказах, які прийняті в рамках медичної професії. Наукові дослідження, на які посилаються та використовують в освітній діяльності на підтримку або обґрунтування рекомендацій щодо лікування та догляду за пацієнтами, повинні відповідати загальновізнаним стандартам експериментального проєктування, збору та аналізу даних. Провайдери не мають права на акредитацію, якщо їхні рекомендації з лікування або способів ведення лікарської діяльності не відповідають визначенню БМО-БПР або несуть ризики та небезпеку, що перевищують переваги, або не ефективні в лікуванні пацієнтів. Організація, освітня програма якої включає не наукові методи діагностики або терапії, не відповідає вимогам або стандартам БМО-БПР і не має права на акредитацію. Провайдер несе відповідальність перед громадськістю за обґрунтування та достовірність клінічного змісту. Він повинен контролювати клінічний зміст та гарантувати, що рекомендації є точними, надійними та базуються на наукових доказах.</p> <p>Визначення змісту та очікуваних результатів діяльності БМО-БПР може потребувати консультацій інших фахівців щодо медико-правових питань, біомедичної етики, питань комунікації або пропаганди, проте повна відповідальність залишається за провайдерами (організаторами). Якщо медичні фахівці беруть участь у навчальних заходах, безпосередньо не пов'язаних з їхньою професійною роботою, такі заходи не підпадають під визначення змісту БМО-БПР, хоча можуть бути корисними для лікарів. Освітня діяльність, пов'язана з непрофесійними освітніми потребами чи інтересами лікаря, не вважається змістом БМО-БПР.</p>
<p>Освітній формат <i>Провайдер (організатор) БМО-БПР обирає формати для освітніх заходів, які відповідають обставинам, цілям та бажаним результатам заходу.</i></p> <p>Усі формати освітньої діяльності є прийнятними, і їх слід обирати з урахуванням того, що провайдер сподівається змінити в результаті навчання. Література про освіту дорослих містить вказівки щодо того, які формати навчання є ефективнішими залежно від бажаного результату, обставин та потреб медичних фахівців. Для вибору оптимального навчального формату, надання змісту і досягнення бажаних цілей можна скористатися порадами як обізнаних клініцистів, так і експертів немедичних професій. Але загальна відповідальність залишається за провайдерами.</p>
<p>Вибір викладацького складу <i>Провайдер (організатор) БМО-БПР проводить вибір викладацького складу та забезпечує заздалегідь виявлення та усунення конфлікту інтересів.</i></p> <p>Вибір викладацького складу починається з відбору потенційних кандидатів і має включати в себе процес управління конфліктом інтересів до остаточного відбору викладачів. Членами викладацького складу можуть бути клініцисти всіх спеціальностей, пацієнти, представники громадськості, фахівці в області сестринської справи, фармації та інших медичних дисциплін, студенти, які можуть брати участь як у плануванні, так і як викладачі у відповідних освітніх програмах. Завданнями провайдерів є контроль за конфліктом інтересів, за необхідності, заміна призначених тем і навіть вилучення доповідачів з участі в освітній програмі/заході, а також подальший остаточний вибір викладацького складу.</p>
<p>Підготовка змісту презентацій <i>Провайдер (організатор) БМО-БПР створює умови для підготовки змісту презентацій в рамках відповідальності за організацію освітньої діяльності.</i></p> <p>Підготовка змісту індивідуальних презентацій, як і презентація в цілому, здійснюється самими доповідачами (медичні фахівці, громадські представники, студенти, професіонали немедичних спеціальностей). Зміст виступу кожного доповідача/спікера може бути розглянутий керівництвом або організатором програми, а також відповідно призначеним фахівцем, за необхідності. Однак у кінцевому рахунку повну відповідальність за підготовку змісту презентації несе спікер, це стосується всіх форм інтерактивної взаємодії з аудиторією. Водночас, за організацію освітнього заходу в рамках БМО-БПР загальна відповідальність залишається за провайдерами (організаторами) БМО-БПР, який проводить відбір викладацького складу. Усі інші учасники не повинні брати участь у цьому процесі.</p>
<p>Оцінка результатів освітньої діяльності <i>Провайдер (організатор) БМО-БПР аналізує зміни компетентності, результативності виконання обов'язків медичними фахівцями або надання медичної допомоги пацієнтам, досягнуті в результаті проведення освітньої програми або освітніх заходів.</i></p> <p>Аналіз результатів після проведення освітніх заходів або завершення програми є невід'ємною складовою забезпечення якості у проведеної акредитованої освіти, не тільки з точки зору процедурних змін, таких як незалежність інформації, прозорість, ефективність або майстерність доповідачів тощо, але і як необхідне джерело інформації для оцінки потреб медичних фахівців, визначення цілей навчання, які плануються, та зворотного зв'язку з організаторами медичних заходів та акредитаційними органами.</p> <p>Провайдер збирає інформацію для аналізу змін, які є результатом його освітньої діяльності, включаючи зміни, які він очікує від медичних фахівців, зміни, які фактично зроблені медичними фахівцями, і/або зміни надання медичної допомоги пацієнтам. Використовуючи ці дані, провайдер переглядає всі види діяльності та аналізує їх із точки зору цих змін.</p> <p>Оцінка результатів освітньої діяльності є загальним стандартом акредитації БМО-БПР для визначення ефективності освітньої діяльності. Повна відповідальність за інтерпретацію результатів, зроблених на підставі аналізу результатів висновки, та план впровадження змін для подальшої організації освітньої діяльності залишається за провайдерами.</p>

Продовження табл.

Вагомі компоненти ролі та обов'язків провайдерів БМО-БПР

<p>Належне врядування комерційної підтримки, взаємодія із спонсорами <i>Провайдер (організатор) БМО-БПР належним чином використовує комерційну підтримку.</i></p> <p>Якщо провайдер вирішує прийняти комерційну підтримку для освітньої діяльності, він має дотримуватися вимог належного використання цієї підтримки, зокрема, приймати всі рішення щодо розподілу та виплат комерційної підтримки. Уся комерційна підтримка, пов'язана з освітньою діяльністю, повинна бути надана з повною обізнаністю та схваленням провайдера.</p> <p>Робота із спонсорами має базуватися на принципах нейтралітету (надання однакових шансів для всіх спонсорів), прозорості, документування (робота із спонсорами має бути задокументована у вигляді письмових контрактів) та відокремлення їх від участі в роботі, яку виконує провайдер. Провайдери повинні брати на себе загальну відповідальність за забезпечення нейтральності, яка включає в себе надання можливостей для презентації спонсорів, наприклад проведення галузевих виставок, розповсюдження реклами тощо. Прозорість має відповідати принципам управління конфліктом інтересів або вимогам до спонсорів, розробленим акредитаційним органом.</p> <p>Спонсори не можуть надавати поради або послуги провайдеру щодо викладачів, авторів, учасників або інших освітніх питань, як умови надання спонсорської підтримки. Рекомендується, щоб усі учасники, задіяні у плануванні, організації та наданні безперервної акредитованої освіти, не були безпосередньо залучені до спілкування зі спонсорами і/або брали участь у вирішенні фінансових питань. Відокремлення спонсорів від доповідачів та викладачів не дозволяє спонсорам брати участь у відборі доповідачів та спікерів, визначенні змісту доповідей, редагуванні та наданні матеріалів, впливати на медичних фахівців шляхом відшкодування їхніх поїздок та участі в освітніх заходах. Медичні фахівці, які беруть участь в освітній діяльності, не можуть отримувати фінансову допомогу від комерційних спонсорів. Отже, під час організації освітньої діяльності забороняється комерційна підтримка, але провайдери повинні нести повну відповідальність за належну взаємодію зі спонсорами.</p>
<p>Незалежність від комерційного інтересу <i>Провайдер (організатор) БМО-БПР розробляє освітню діяльність незалежно від комерційного інтересу.</i></p> <p>Однією з найважливіших ознак акредитованого БМО-БПР є незалежність від комерційних інтересів. Контроль провайдера за всіма аспектами планування, підготовки, надання та оцінки результатів освіти забезпечує медичним фахівцям незалежність від комерційного інтересу. Провайдер повинен виявляти та вирішувати конфлікти інтересів у тих, хто контролює зміст освітніх заходів або програм, ще на етапі планування. Крім того, до початку навчання провайдер повинен інформувати медичних фахівців про наявність або відсутність відповідних фінансових відносин, а також про отримання комерційної підтримки для освітньої діяльності.</p>
<p>Матеріально-технічне забезпечення <i>Провайдер (організатор) БМО-БПР організує відповідне матеріально-технічне забезпечення</i></p> <p>Останніми роками зростає усвідомлення того, що ефективність діяльності БМО/БПР залежить не тільки від її основного змісту, але й від контексту, в якому проводиться навчання, з точки зору його зручностей, оформлення та використання сайтів, місця проведення заходів та проживання учасників, створення комунікаційних матеріалів тощо. Таким чином, матеріально-технічна підтримка освітньої діяльності підпадає під загальну відповідальність провайдерів.</p>
<p>Процес акредитації <i>Провайдер (організатор) БМО-БПР відповідає за виконання вимог акредитаційного органу.</i></p> <p>Хоча організація і проведення освітніх заходів можуть варіювати, що залежить від вимог, розроблених акредитаційними органами в різних країнах, або моделі акредитації, яка використовується, загальна відповідальність за виконання акредитаційних вимог у наданні освітньої діяльності завжди повинна лежати на провайдерах, а участь у процесі акредитації має бути підтверджена достатніми доказами на користь того, що вимоги акредитатора виконуються.</p>

нування, організації та реалізації БМО-БПР, повинні бути визначені як незалежні та захищені від будь-якого стороннього впливу.

Щоб бути задіяними та захищеними одночасно, необхідно проаналізувати та оцінити роль і обов'язки провайдерів БМО-БПР, водночас для зацікавлених сторін мають бути визначені механізми, що регулюють їхню участь у плануванні та реалізації освітніх заходів або програм. Першочерговим обов'язком провайдерів є відповідальність перед акредитаційним органом, а також перед медичними фахівцями, які беруть участь у БМО-БПР.

Безперервне навчання фахівців сфери охорони здоров'я давно є поширеною практикою в багатьох країнах. В Україні, медицина якої перебуває на етапі реформування, впроваджен-

ня і подальший розвиток БМО як ніколи є актуальним.

Перші важливі кроки в цьому напрямку були зроблені у 2018 р. Після затвердження Кабінетом Міністрів України «Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців в сфері охорони здоров'я» Україна взяла курс на впровадження цієї системи, яка є безперервним процесом навчання і вдосконалення медичних фахівців протягом усього періоду професійної діяльності. У цьому положенні визначено основні організаційні засади БПР медичних фахівців. Держава визнала, що участь у безперервному удосконаленні та навчанні є їхнім професійним і етичним обов'язком [2].

Після постанови Кабінету Міністрів Міністерством охорони здоров'я України у 2019 р.

видано наказ № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів» [8]. У документі регламентовано порядок атестації лікарів для перевірки їхнього БПР (в англійських країнах — сертифікація/ресертифікація, ліцензування), визначено перелік заходів формальної, неформальної та інформальної (самостійної) освіти, підтверджено визнання освітніх заходів, акредитованих міжнародними організаціями як за кордоном, так і в Україні. Цей документ можна розглядати як обґрунтування системи кредитування — принципи надання та обліку балів (кредитів) за проходження БМО-БПР. Такі системи давно існують у багатьох країнах, частіше це комбінація систем акредитації та кредитування, які успішно використовуються в системі БМО-БПР.

Сьогодні в Україні немає злагодженої структури БМО-БПР. Частина освітніх заходів, які проводяться, не відповідають вимогам БМО-БПР (у тому сенсі, як це прийнято в розвинутих країнах), не повною мірою задовольняє актуальні потреби фахівців, має рекламну спрямованість. Досить часто освітні заходи проводяться не для підвищення професіоналізму фахівців, а для надання балів («освіта заради балів»). З огляду на стрімке реформування медицини проблеми БПР фахівців у сфері охорони здоров'я потребують прийняття дієвих рішень.

Таким чином, основа для впровадження системи БМО-БПР в Україні існує. На порядку денному стоїть вибір оптимальної системи акредитації. Серед моделей акредитації найчастіше використовуються акредитація освітніх заходів та акредитація провайдерів. У цей час в Україні акредитація провайдерів не проводиться, а здійснюється тільки акредитація освітніх заходів.

Враховуючи світові тенденції в організації БМО-БПР, акредитація провайдерів має суттєві переваги над акредитацією освітніх заходів. Така практика дає змогу краще організувати освітній процес у цілому та здійснювати належний контроль за освітньою діяльністю. Під час акредитації провайдера БМО-БПР оцінюється діяльність цієї організації та визначається її відповідність акредитаційним вимогам (критерії акредитації, стандарти взаємодії з комерційним інтересом та інші документи). Якщо провайдер відповідає вимогам, він набуває звання «Акредитований провайдер», повноваження на

самостійне проведення освітніх заходів та несе повну відповідальність за відповідність вимогам і стандартам БМО-БПР.

Під час акредитації провайдерів у більшості країн практикується так звана «попередня» акредитація (у різних країнах — терміном від 1 до 2 років), потім повторна акредитація з перевіркою існуючої практики на відповідність вимогам акредитації та підтвердженням статусу на більш тривалий час (у різних країнах — 3–4 роки), після чого проводиться повторна акредитація.

Модель акредитації провайдерів використовується Акредитаційною радою безперервної медичної освіти (США), Королівським колеґієм сімейних лікарів та хірургів (Канада), розглядається також впровадження цієї моделі в окремих країнах Євросоюзу та Близького Сходу.

Пропонуються такі заходи для впровадження та організації акредитації провайдерів БПР в Україні. Ці рекомендації розроблені з урахуванням досвіду міжнародних організацій, які давно використовують модель акредитації провайдерів (АССМЕ, RCFCC тощо).

Вимоги до акредитаційного органу (Міністерство охорони здоров'я України)

1. Прийняття рішення про впровадження системи акредитації провайдерів у рамках БПР*, у подальшому — здійснення контролю за освітньою діяльністю та дотриманням провайдерами (організаторами) БПР вимог акредитації.

2. Розроблення критеріїв/стандартів акредитації для організацій, які підлягають перевірці на предмет надання статусу «Акредитований провайдер». Розроблення форми заявки на акредитацію. Проведення навчання (тренінгів) для провайдерів із метою ознайомлення з критеріями/стандартами БПР та процесом акредитації.

3. Реєстрація кандидатів із подальшим включенням до акредитаційного процесу. Обробка заявок та визначення термінів акредитації.

4. Проведення акредитації та прийняття рішення про надання статусу «Акредитований провайдер».

5. Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 28.03.2018 № 302 «Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я» створення Агенції з питань безперервного професійного розвитку, яка здійснюватиме організацію та координацію методичного забезпечення

Примітка: * — в Україні безперервна (післядипломна) освіта медичних фахівців називається безперервний професійний розвиток — БПР (постанова Кабінету Міністрів України від 28.03.2018 № 302).

БПР, а також моніторинг її ефективності разом із Міністерством охорони здоров'я України.

6. У структурі Міністерства охорони здоров'я України або Агенції з питань безперервного професійного розвитку передбачити створення організації, наприклад, Ради директорів, до складу якої повинні входити представники всіх категорій провайдерів. Її завданням буде остаточне прийняття рішення про присвоєння провайдеру статусу «Акредитований провайдер», підготовка звітів, затвердження настанов та інших нормативних документів. Рекомендовано також створення групи незалежних рецензентів/експертів для оцінки діяльності провайдерів на всіх етапах акредитаційного процесу.

7. Створення та впровадження Національної електронної платформи з питань БПР, яка забезпечить доступ до електронних інформаційних ресурсів на всіх етапах акредитаційного процесу, впорядкування збору даних про освітню діяльність акредитованих провайдерів та учасників БПР, зв'язок з атестаційними структурами, електронне надання сертифікатів за участь в освітніх заходах БПР тощо.

Вимоги до провайдерів БПР

1. Ознайомлення з освітніми матеріалами, які розробляються та надаються акредитаційним органом, для отримання повного уявлення про вимоги до акредитації та особливості процесу акредитації, участь у навчанні (тренінгах), вирішення відповідності та можливостей провайдера бути акредитованим.

2. Заповнення заявки для оцінки відповідності вимогам акредитації, підготовка матеріалів із демонстрацією того, що практична діяльність організації відповідає стандартам БПР.

3. Провайдер повинен мати необхідні людські, технічні, фінансові та фізичні ресурси для організації освітньої діяльності в рамках БПР.

4. Провайдер має розробити та мати офіційно затверджену заяву про місію своєї програми, в якій описує конкретні цілі, цільову аудиторію та очікувані результати.

5. Провайдер включає в діяльність безперервної освіти освітні потреби (в знаннях, удосконаленні компетентності або підвищенні ефективності практичної діяльності), спрямовані на усунення виявлених прогалин або недоліків професійної практики медичних фахівців, та визначає освітні цілі своєї діяльності/освітніх заходів.

6. Провайдер відповідає за обґрунтування, підготовку змісту/контенту освітніх заходів або програм відповідно до місії організації та

обирає освітні формати, які відповідають цілям і бажаним результатам заходу.

7. Провайдер аналізує зміни компетентності, результативності/продуктивності медичних фахівців або ефективності надання медичної допомоги пацієнтам, досягнуті в результаті загальної діяльності програми або окремих освітніх заходів.

8. Провайдер забезпечує незалежність освітньої діяльності від будь-якого впливу комерційного інтересу на всіх етапах — планування, підготовка, реалізація та оцінка результатів.

9. Провайдер несе повну відповідальність за організацію та проведення освітніх заходів і регулярно звітує про результати освітньої діяльності перед акредитаційним органом.

10. Усі матеріали мають бути задокументовані та зберігатися відповідно до професійних та правових стандартів, включаючи захист приватного життя, конфіденційність та авторські права. У разі створення Національної електронної платформи БПР слід регулярно вносити їх в електронному вигляді.

11. Впровадження моделі акредитації провайдерів передбачає, що тільки акредитований провайдер матиме право надавати бали (кредити) учасникам освітніх заходів, при цьому нарахування балів (кредитів) БМО-БПР має відповідати критеріям кредитування, визначеним у наказі Міністерства охорони здоров'я України від 22.02.2019 № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів».

Таким чином, впровадження моделі акредитації провайдерів є важливим, оскільки дає змогу краще організувати БМО-БПР у цілому та здійснювати належний контроль за освітньою діяльністю. Наведені заходи для впровадження та підтримки моделі акредитації провайдерів в Україні не є остаточними і можуть потребувати подальшого обговорення за участю всіх зацікавлених сторін. У грудні 2019 року таке обговорення відбулося в ході роботи I Всеукраїнського форуму безперервної медичної освіти — безперервного професійного розвитку, в якому, крім представників вищих медичних навчальних закладів, закладів післядипломної освіти, професійних громадських організацій, взяли участь представники Міністерства охорони здоров'я України та відомих міжнародних акредитаційних організацій (США, Об'єднане Королівство, Німеччина). Форум відбувся за ініціативи національного провайдера «Група компаній

Мед Експерт». Результати роботи Форуму визначені в місії та завданнях, зокрема, «сприяти високоякісній, неупередженій, науково обґрунтованій, незалежній освіті медичних працівників, поліпшенню надання медичної допомоги та результатів роботи охорони здоров'я шляхом підвищення професіоналізму провайдерів БМО-БПР та підтримки впровадження системи акредитації провайдерів». Отже, впровадження акредитації провайдерів в Україні здобуло підтримку більшості учасників Форуму, що свідчить про бажання змін у системі безперервної медичної освіти в Україні.

Слід зазначити, що в Україні останніми роками спостерігається тенденція українських провайдерів акредитуватися в міжнародних організаціях. Це стосується здобуття статусу «Акредитований провайдер», який надається, зокрема, Акредитаційною радою безперервної медичної освіти (АССМЕ – США). Акредитованим АССМЕ провайдерам дозволяється надавати лікарям кредити АМА PRA Category 1 Credit™, які згідно з міжнародними угодами визнаються в США, Канаді та Євросоюзі. Сьогодні все більше провайдерів, зокрема в країнах Євросоюзу, а також деякі організації в Україні прагнуть бути акредитованими в АССМЕ. Серед національних організацій на сьогодні тільки одна організація «Група ком-

паній МедЕксперт» спромоглася пройти акредитацію в АССМЕ.

Висновки

Для забезпечення найкращого надання медичних послуг або медичної допомоги пацієнтам медичні фахівці повинні постійно навчатися. Саме через безперервну освіту протягом практичної діяльності медичні працівники удосконалюють власний професіоналізм.

На шляху досягнення стабільних результатів в організації БМО-БПР для України важливим є приєднання до міжнародного співтовариства організацій, які працюють у рамках БМО-БПР, шляхом впровадження нової системи акредитації, зокрема, акредитації провайдерів (організаторів) БМО-БПР.

Основними вимогами до діяльності провайдерів є неупередженість, незалежність від комерційного інтересу під час планування, підготовки та проведення освітніх заходів на регулярній основі, високому професійному рівні із залученням висококваліфікованих фахівців/експертів.

Впровадження акредитації провайдерів сприятиме приєднанню України до світового співтовариства БМО-БПР, досягненню суттєвої еквівалентності міжнародним стандартам акредитованої освіти.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME). Definition of a commercial interest. URL: <https://www.accme.org/accreditation-rules/policies/definition-commercial-interest>.
2. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2019). On approval of the Regulations on the system of continuous professional development of healthcare professionals. Resolution of the Cabinet of Ministers of March 28, 2018 № 302. (As amended in accordance with the Resolution of the Cabinet of Ministers № 798 August 21, 2019). [Кабінет Міністрів України. (2019). Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я. Постанова Кабінету Міністрів від 28 березня 2018 р. № 302. (Із змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 798 від 21.08.2019)]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF#Text>.
3. De Andrade F, Griebenow R, Costello RW, Guenova M, Schaefer R, Chalmers JD, Tichelli A, Raguz D&Steinon J. (2018). The future of accreditation of continuing medical education (CME)-continuing professional development (CPD) in Europe: harmonisation through dialogue and consensus. *Journal of European CME*. 7 (1): 1-4. doi: 10.1080/21614083.2018.1506202.
4. Konig H. (2015). Is CME/CPD commercial business: what does EU law say? Cologne Consensus Conference. URL: <https://vimeo.com/180176065>.
5. Kopelow M, Campbell C. (2013). The benefits of accrediting institutions and organisations as providers of continuing professional education. *Journal of European CME*. 2: 10-14.
6. Marushko RV. (2020). Standards of substantive equivalence between accreditation systems for continuous professional development. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4 (108): 7-13. [Марушко Р.В. (2020). Стандарти істотної еквівалентності між системами акредитації безперервного професійного розвитку. Сучасна педіатрія. Україна. 4 (108): 7-13]. doi 10.15574/SP.2020.108.7.
7. McMahon GT. (2017, Aug). The Leadership Case for Investing in Continuing Professional Development. *Acad Med*. 92 (8): 1075-1077.
8. Ministry of Health of Ukraine. (2019). Some issues of continuing professional development of doctors. Order of the Ministry of Health of Ukraine of 22.02.2019 № 446. [МОЗ України. (2019). Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів. Наказ МОЗ України від 22.02.2019 № 446]. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-22022019-446-dejaki-pitannya-bezperernogo-profesijnogo-rozvitku-likariv>.
9. Royal college of physicians and surgeons of Canada. What is a «physician organization»? [cited 2020 Sept 06]. URL: <http://www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/accreditation/guidelines/what-is-physician-organization-e>.
10. The college of family physicians of Canada. Vision, Mission, Values, and Goals [cited 2020 Sept 06]. URL: <https://www.cfpc.ca/en/about-us/vision-mission-principles>.

Відомості про авторів:

Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Стаття надійшла до редакції 17.08.2020 р., прийнята до друку 10.09.2020 р.

УДК 616.37-008.6 -056.7-07-08(083.8)

Г.В. Макух¹, Л.Й. Бобер², Н.В. Роговик^{3,4}, О.В. Лига², О.І. Ващук⁵

Реєстр пацієнтів із муковісцидозом як запорука ефективного менеджменту захворювання

¹ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», м. Львів, Україна²КНП ЛОР Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів, Україна³Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна⁴Дитячий центр здоров'я імені Анни Мазуренко, м. Львів, Україна⁵Львівський обласний госпіталь інвалідів війн та репресованих імені Ю. Липи, м. Львів—Винники, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 6 (110): 15-21. doi 10.15574/SP.2020.110.15

For citation: Makukh HV, Bober LJ, Rohovyk NV, Lyga OV, Vashchuk OI. (2020). The Cystic Fibrosis Patient Registry as a guarantee of effective disease management. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 15-21. doi 10.15574/SP.2020.110.15

Метою роботи було проаналізувати дані хворих з муковісцидозом (МВ) із України, введених у Реєстр пацієнтів Європейської асоціації МВ за 2017–2018 роки, та порівняти з параметрами за попередні роки.

Матеріали та методи. За допомогою комп'ютерної програми ecfstracker.eu проаналізовано клінічні, параклінічні та молекулярно-генетичні дані пацієнтів з МВ та проведено їх статистичний аналіз.

Результати дослідження. Серед 210 пацієнтів із діагнозом МВ виявлено 49 алелей і 68 різних генотипів гена трансмембранного регуляторного білка МВ. Встановлено, що 57% хворих були гомозиготами за мажорною мутацією F508del, 31% — гетерозиготами. Співвідношення частки хворих на МВ дитячого та дорослого віку (старше 18 років) становило 78% і 22%, із зростанням частки дорослих пацієнтів порівняно з попередніми роками.

Висновки. Формування бази даних пацієнтів з МВ у РПСАМВ відкриває можливості для всебічного аналізу захворювання як на регіональному (в межах центру), так і на континентальному рівнях. Вивчення досвіду та менеджменту захворювання на основі досвіду 35 країн Європи (понад 40 000 пацієнтів) дозволить не тільки порівняти дані пацієнтів України, а і запозичити кращі схеми моніторингу стану здоров'я пацієнтів та лікування, що дозволить організувати і оптимізувати медичну допомогу хворим.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Ключові слова: реєстр пацієнтів Європейської асоціації муковісцидозу, ген, генотип, ДНК, молекулярно-генетичне дослідження, муковісцидоз, мутація, ТРБМ.

The Cystic Fibrosis Patient Registry as a guarantee of effective disease management

H.V. Makukh¹, L.J. Bober², N.V. Rohovyk^{3,4}, O.V. Lyga², O.I. Vashchuk⁵¹SI «Institute of Hereditary Pathology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», Lviv, Ukraine²Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre», Lviv, Ukraine³Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine⁴Anna Mazurenko Children's Health Centre, Lviv, Ukraine⁵Yu. Lyga Lviv Regional Hospital for Disabled Veterans and Victims of Repressions, Lviv—Vynnyky, Ukraine

The aim of the study was to analyze the data of Ukrainian cystic fibrosis (CF) patients entered to the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) during 2017–2018 years, and compare with the parameters entered in previous years.

Materials and methods. Using the computer program ecfstracker.eu, the clinical, paraclinical and molecular genetic data of CF patients were analyzed and their statistical analysis was performed.

Research results. Among 210 CF patients 49 alleles and 68 different genotypes of the CF transmembrane conductance regulator gene were identified. It was found that 57% of CF patients were homozygous for the F508del major mutation, and 31% — heterozygous. The ratio of the proportion of CF patients between children and adults (over 18 years) was 78% and 22%, with an increasing in the proportion of adult patients compared to previous years.

Conclusions. The entering data CF patients to the ECFSPR opens new opportunities for a comprehensive analysis of the disease at both on the regional (the center) and on the continental levels. Studying the experience and management of the disease based on the experience of 35 European countries (over 40,000 patients) will not only help to compare the data of Ukrainian patients, but also borrow the best monitoring and treatment schemes from European countries, which help to organize and optimize medical care in Ukraine.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry, gene, genotype, DNA, molecular genetic research, cystic fibrosis, mutation, CFTR.

Реєстр пациентов с муковисцидозом как залог эффективного менеджмента заболевания

Г.В. Макух¹, Л.И. Бобер², Н.В. Роговик^{3,4}, О.В. Лига², О.И. Ващук⁵¹ГУ «Институт наследственной патологии АМН Украины», г. Львов, Украина²Западноукраинский специализированный детский медицинский центр, г. Львов, Украина³Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина⁴Детский центр здоровья имени Анны Мазуренко, г. Львов, Украина⁵Львовский областной госпиталь инвалидов войн и репрессированных им. Ю. Липы, г. Львов—Винники, Украина

Целью работы было проанализировать данные больных с муковисцидозом (МВ) из Украины, введенных в Реєстр пациентов Европейской ассоциации МВ (РПСАМВ) за 2017–2018 годы, и сравнить с введенными параметрами за предыдущие годы.

Материалы и методы. С помощью компьютерной программы ecfstracker.eu проанализированы клинические, параклинические и молекулярно-генетические данные пациентов с МВ и осуществлено их статистический анализ.

Результаты исследования. Среди 210 пациентов с диагнозом МВ выявлено 49 алелей и 68 различных генотипов гена трансмембранного регуляторного белка МВ. Установлено, что 57% больных были гомозиготами по мажорной мутации F508del, 31% — гетерозиготами. Соотношение доли больных МВ детского и взрослого возраста (старше 18 лет) составило 78% и 22%, с ростом доли взрослых пациентов по сравнению с предыдущими годами.

Выводы. Формирование базы данных пациентов с МВ в РПСАМВ открывает возможности для всестороннего анализа заболевания как на региональном (в пределах центра), так и на континентальном уровнях. Изучение опыта и менеджмента заболевания на основе опыта 35 стран Европы (более 40 000 пациентов) позволит не только сравнить данные пациентов Украины, а и заимствовать лучшие схемы мониторинга состояния здоровья пациентов и лечения, что позволит организовать и оптимизировать медицинскую помощь больным.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: реєстр пациентов Европейской ассоциации муковисцидоза, ген, генотип, ДНК, молекулярно-генетическое исследование, муковисцидоз, мутація, ТРБМ.

Вступ

Муковісцидоз (МВ) — одне з найбільш поширених моногенних захворювань з поліорганною маніфестацією. Клінічні прояви МВ — різноманітні й визначаються такими факторами, як мутації гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ), гени-модифікатори та сукупність чинників навколишнього середовища [10]. В останні роки МВ набуває в Україні важливого медико-соціального значення, що пов'язано, з одного боку, з низькою тривалістю життя хворих (до 40 років), ранньою інвалідизацією, необхідністю постійного проведення лікувальних заходів і диспансерного спостереження, проблемами виявлення та діагностики, полімедикаментозним лікуванням цього контингенту хворих, високою вартістю життєво важливих медикаментів, обов'язковістю навчальних програм, а з іншого боку — зі значним прогресом як у сфері ранньої, аж до пренатальної діагностики, так і, особливо, у терапії, включаючи генну інженерію [9,10,24,25].

За останнє десятиліття значно змінилася ситуація у діагностиці та лікуванні пацієнтів із МВ, зокрема, запровадження неонатального скринінгу та розширення спектру генетичного тестування мутацій гена ТРБМ і його генів-модифікаторів, застосування модуляторної терапії (потенціатори, коректори, ампліфікатори), скерованої на ген ТРБМ [2,3,14,16,19,21]. У свою чергу, це сприяє ранньому встановленню діагнозу, кращому моніторингу стану здоров'я пацієнтів, вчасно розпочатому лікуванню, покращенню якості й тривалості життя хворого [1,13,15].

Розробка ефективних протоколів лікування, запровадження нових засобів та медичних препаратів повинні ґрунтуватися виключно на принципах доказової медицини, які передбачають збір і детальний аналіз первинних даних. Власне цю мету передбачають реєстри пацієнтів із орфанними хворобами. Їх завдання полягають у вимірі, огляді та порівнянні параметрів різних аспектів захворювання у різних країнах. Реєстр пацієнтів Європейської асоціації муковісцидозу (РПЄАМВ) — це своєрідна база даних, яка дасть змогу виявляти особливі групи пацієнтів, що, у свою чергу, підніме результати досліджень на новий рівень. Систематизована інформація зможе використовуватися для епідеміологічних досліджень, що сприятиме довгостроковому плануванню роз-

поділу витрат на медичне обслуговування, охорону здоров'я та розвиток Пан'європейських систем підтримки [5,6,7,22,23].

Участь пацієнта у створенні будь-якого реєстру є ключовим фактором. Для вищевказаних цілей необхідно зібрати якомога більше пацієнтів у реєстрі, аби переконатися, що дані є репрезентативними для всього спектру захворювання, й оцінити наявність достатньої кількості пацієнтів, наприклад, із певним генотипом, ускладненнями чи інфекціями для досліджень, які можуть принести користь спеціалістам і пацієнтам з МВ у майбутньому.

Для цього збираються так звані демографічні дані (поточний вік, стать, генотип); клінічні дані, які оновлюються раз на рік (функції легень, вага, зріст, інфекції); лікування та ускладнення. Параметри оцінюються за допомогою загального набору визначень і кодів, які можна порівняти. Європейське товариство МВ збирає дані за допомогою двох методів: використання електронних таблиць і використання конкретної програми введення даних.

Щоб створити реєстр розроблено програмне забезпечення для введення даних. Програмне забезпечення доступне через мережу Інтернет, і кожен спеціаліст може ввести дані для країни чи центру. Система забезпечує захист даних за допомогою шифрування, що ідентифікує пацієнта.

Усі дані зберігаються в університеті Мілана, I Sezione di Statistica Medica e Biometria «GAMassacaso» (Італія). Сервер розташований у безпечних приміщеннях, з обмеженим доступом уповноваженого персоналу. Зберігання даних погоджено з чинними данським, італійським законодавствами та законодавством ЄС про захист даних і затверджується Агентством із Захисту Даних Данії (Danish Data Protection Agency).

Відповідно до правил захисту даних, параметри, що зберігаються на сервері реєстру, мають бути анонімними (тобто пацієнти не повинні бути ідентифіковані). Тим не менш, для полегшення процесу введення даних бажано, щоб пацієнти легко розпізнавалися. З цієї причини програмне забезпечення введення даних дає операторові центру змогу побачити повне ім'я пацієнта під час введення даних, але генерує код пацієнта для персональних даних, що передаються в центральну базу даних.

Для забезпечення конфіденційності даних, якщо ви хочете використовувати програмне забезпечення введення даних, вам мають при- своїти код. Це гарантуватиме, що тільки ви

й авторизовані користувачі зможуть ідентифікувати дані.

Усі центри/національні реєстри, що беруть участь, зобов'язані отримати письмовий дозвіл місцевих органів захисту даних для запису конфіденційних даних пацієнтів. Пацієнти мають бути поінформовані щодо всіх планів зі збору й обробки їхніх даних. Окрім того, центри повинні зберігати форми інформованої згоди. Окремі центри несуть відповідальність за інформування національного реєстру або РПЄАМВ, якщо пацієнт відкликав його/її згоду. Дані, що стосуються цього пацієнта, мають бути негайно видалені з реєстру. Європейська асоціація МВ відповідає за зберігання й обробку даних відповідно до директив Європейського Парламенту і Ради від 24 жовтня 1995 року, а також данського й італійського законодавств про захист персональних даних.

Щорічні епідеміологічні звіти будуть зберігатись і публікуватись на веб-сторінках реєстру пацієнтів та Європейської асоціації МВ. Вони включатимуть презентацію основних даних епідеміологічних досліджень. Таблиці та графіки покажуть дані, агреговані на європейському рівні та на рівні окремої країни.

Тому **метою** роботи було проаналізувати дані хворих з МВ України, введених у РПЄАМВ за 2017–2018 роки, та порівняти із введеними параметрами за попередні роки.

Для досягнення даної мети були поставлені такі **завдання**:

1. Поповнити банк даних ДНК дітей із муковісцидозом і членів їхніх сімей.
2. Провести молекулярно-генетичне дослідження мутацій гена ТРБМ у осіб із підозрою на МВ.
3. Проаналізувати результати молекулярно-генетичного аналізу та секвенування гена ТРБМ.
4. Аналіз реєстру випадків муковісцидозу в Україні за даними 2017–2018 років порівняно з попередніми роками.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкт дослідження: перебіг муковісцидозу в пацієнтів, що проходили обстеження в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» та перебували на амбулаторному/стаціонарному лікуванні в Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі. ДНК, виділена з лейкоцитів периферичної крові осіб із підозрою на МВ та членів їхніх родин.

Обсяг досліджень: проведено 210 вимірювань хлоридів поту методом пілокарпінового

іонофорезу. Виділено 210 зразків ДНК хворих із підозрою на МВ та членів їхніх сімей. Проведено молекулярно-генетичне дослідження мутацій гена ТРБМ у 70 хворих на МВ з неідентифікованими мутаціями гена ТРБМ. Опрацьовано дані 210 хворих на МВ, які хоча б один раз зверталися до Львівського центру МВ у період 2017–2018 рр.

Матеріали та методи. Досліджувану групу становило 210 пацієнтів з підтвердженим діагнозом МВ у період 2014–2018 рр. Усі хворі проходили обстеження в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» та перебували на стаціонарному лікуванні в Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі.

Для формування груп пацієнтів із високим ризиком МВ проводили детальний збір анамнезу, оцінювали клінічну картину, проводили вимірювання електролітів у поті та молекулярно-генетичне дослідження мутацій гена ТРБМ.

Усім особам досліджуваної групи з лейкоцитів периферичної крові проводили виділення й очищення ДНК методом висолування [26] для подальших молекулярно-генетичних досліджень. Визначали вміст електролітів у поті методом пілокарпінового електрофорезу за Gibson L, Cooke R, 1959 [11].

Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [17]. ПЛР здійснювалась в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» («ДНК-технологія», Росія). Для ідентифікації мутацій гена ТРБМ застосовували метод рестрикційного аналізу продуктів ПЛР відповідних послідовностей.

Електрофорез тотальної ДНК і продуктів ПЛР проводили в 2% агарозному гелі в камері для горизонтального електрофорезу «MGU-202T». Для розділення продуктів ПЛР з малою молекулярною вагою проводили електрофорез ДНК у 10% поліакриламідному гелі, приготованому на боратному буфері в камері для вертикального електрофорезу «HELICON». Електрофореграми сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі «ЕСХ-15.М». Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів. Результати сканування гелів знімали цифровою камерою «Gel Imager» через червоний світлофільтр на ультрафіолетовому транслюмінаторі при довжині хвилі 256 нм. Обробку зображень здійснювали на комп'ютері за допомогою програм Adobe Photoshop CS та Gel Explorer 2.0.

Таблиця 1

Спірометричні дані (ОФВ1, %) у різних вікових групах пацієнтів з МВ за 2017 рік

Вікова група, років	Загальне число	Середнє значення, %	Мінімум	25-та перцентиль	Медіана	75-та перцентиль	Максимум
6–11	41	95,7	57,1	84,5	98,5	107,8	131,1
12–17	22	84,2	22,5	74,0	86,8	102,2	106,2
18–24	7	73,7	36,2	51,3	83,8	88,0	90,6
25–29	2	39,4	24,4	24,4	24,4	54,5	54,5
30–34	1	43,5	43,5	43,5	43,5	43,5	43,5

Створення й аналіз реєстру випадків МВ в Україні на базі Європейського реєстру проводили з використанням комп'ютерної програми Ecfstracker.eu.

Результати досліджень та їх обговорення

Опрацьовано дані 210 хворих на МВ, які хоча б один раз зверталися до Львівського центру МВ у період 2017–2018 рр., з використанням комп'ютерної програми ecfstracker.eu. за умови підписання пацієнтами, їхніми батьками чи опікунами інформованої згоди на внесення даних. Зібрано та проаналізовано ретроспективні дані, які включають загальні демографічні показники: вік діагностики, стать, підстави для встановлення діагнозу — результати потової проби та молекулярно-генетичні дослідження мутацій гена ТРБМ. Ці дані вводять у реєстр одноразово. Показники антропометрії, спірометрії, дані бактеріологічних посівів, лікування вводять у реєстр щороку. Також збиралися відомості щодо ускладнень у хворих на МВ: злякисні новоутворення, цукровий діабет, пневмоторакс, бронхолегеневий аспергільоз. Таким чином, названі параметри можна буде відслідковувати і оцінювати тенденцію їхніх змін у часі (табл. 1,2). У перспективі це допоможе проводити порівняльний аналіз даних пацієнтів, хворих на муковісцидоз нашої держави із даними інших країн, надасть можливості запозичити кращі схеми моніторингу та лікування, а також організувати і оптимізувати медичну допомогу хворим.

Показники функції зовнішнього дихання за даними спірометрії (ОФВ1, %) у різних вікових групах пацієнтів з МВ представлено в табл. 1 та 2.

Зібрано та проаналізовано ретроспективні дані, які характеризують показники діагностики, лікування, перебігу МВ, нутритивний статус, статево-вікову структуру, поширеність бактеріальних збудників. Частота і спектр ідентифікованих мутацій гена ТРБМ представлено у 299 хворих на МВ за даними реєстру (2014–2018 рр.). Встановлено розподіл алелей і генотипів мутацій гена ТРБМ у хворих на МВ: 57% усіх діагностованих випадків були гомозиготами за мажорною мутацією F508del, та у 31% пацієнтів вона виявлена в гетерозиготному стані.

Середній вік проаналізованої вибірки пацієнтів з України становить 11,8 років, що значно нижче, ніж загальноєвропейські показники (18,0 років). Середній вік встановлення діагнозу (3,5 роки) у проаналізованій вибірці майже збігається із загальноєвропейськими даними (3,9 роки). Проте значно рідше у нас діагностують МВ у пацієнтів дорослого віку: 2% проти 10%. Співвідношення частки пацієнтів із МВ дитячого та дорослого віку (старше 18 років), за проаналізованими даними, становить 78% та 22%, на відміну від розвинутих європейських країн, у яких це співвідношення становить 50% на 50%, а інколи й частка пацієнтів дорослого віку переважає. Цей показник також відображає тривалість життя цих пацієнтів і вказує на значний ресурс у разі забезпечення таких хворих протокольним лікуванням.

Таблиця 2

Спірометричні дані (ОФВ1, %) у різних вікових групах пацієнтів з МВ за 2018 рік

Вікова група, років	Загальне число	Середнє значення, %	Мінімум	25-та перцентиль	Медіана	75-та перцентиль	Максимум
6–11	34	97,8	61,8	89,7	100,2	106	127,3
12–17	39	78,4	32,0	66,4	83,2	95	111,2
18–24	16	74,3	29,6	65,4	76,5	92,2	100,7
25–29	3	86,1	74,7	74,7	82,5	101,2	101,2
30–34	1	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8
35–39	2	87	67,9	67,9	67,9	106	106

Таблиця 3

Частота хронічного інфікування *Pseudomonas aeruginosa* серед хворих на МВ різних вікових груп

Вік хворих на МВ, роки	Хронічне інфікування <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	невідомо, n (%)	ні, n (%)	так, n (%)	всього
<18	55 (28,5%)	78 (52,57%)	43 (18,93%)	176
≥18	10 (23,13%)	8 (18,97%)	20 (57,9%)	38
Разом	65	86	63	214

Таблиця 4

Частота хронічного інфікування *Staphylococcus aureus* серед хворих на МВ різних вікових груп

Вік хворих на МВ, роки	Хронічне інфікування <i>Staphylococcus aureus</i>			
	невідомо, n (%)	ні, n (%)	так, n (%)	всього
<18	56 (28,9%)	68 (48,03%)	72 (23,07%)	196
≥18	9 (22,3%)	11 (29,1%)	18 (48,6%)	38

Важливим прогностичним чинником щодо тривалості життя хворих на МВ є хронічна інфекція бронхолегеневого дерева, тому окремо у реєстрі висвітлюються дані щодо колонізуючих бактерій, зокрема, із залученням *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus* серед пацієнтів різних вікових груп (табл. 3,4). Слід відзначити тенденцію до зниження рівня хронічного інфікування дихальних шляхів *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* в Україні порівняно з середніми даними Європейського реєстру за аналізований період (2017 та 2018 роки).

Тривалість і якість життя у хворих на МВ корелює із даними нутритивного статусу, якому в Україні приділяється недостатня увага. Проаналізовано та внесено щорічні антропометричні показники, на основі яких програма «Ecfstracker.eu» розрахувала індекс маси тіла для пацієнтів різних вікових груп і, залежно від статі, відхилення від індексу маси тіла (Z-scores) та відхилення від росту (Z-scores). Значення показника (Z-scores) щодо маси тіла хворих на МВ різного віку за даними 2018 року наведено у табл. 5.

Ще одним важливим чинником у якісному довготривалому житті пацієнта з МВ є доступність сучасних лікарських засобів, зокрема, інгаляційних антибіотиків, ДНК-ази тощо. Практично всі хворі на МВ з України, які внесені в Європейський реєстр, мають замісну

терапію панкреатичними ферментами (100% і 99,8%), на відміну від європейських країн, у яких є частка пацієнтів, яким це лікування не призначають. Такий факт може бути зумовлений відсутністю або низьким рівнем діагностики в Україні форм МВ з достатньою зовнішньосекреторною функцією підшлункової залози. Частка пацієнтів, які приймали препарат ДНК-ази у 2018 р., зросла, що пов'язано із дією державної програми із забезпечення медикаментами хворих на МВ. Ця тенденція зберігалась і щодо застосування інгаляційних антибіотиків.

Проблематика діагностики МВ є також актуальним питанням в Україні. Зокрема, встановлено, що дуже рідко діагностується захворювання у пацієнтів старшого віку, не діагностуються асимптоматичні випадки МВ і випадки легкого перебігу. Пацієнти, старші 18 років, швидко регресують через відсутність програм для лікування дорослих пацієнтів із МВ. Середня тривалість життя хворих на МВ і середній вік значно відстають порівняно з розвинутими країнами.

Інформацію з реєстру пацієнтів можна застосовувати для вибору ефективних протоколів терапії та моніторингу, розробки нових методів лікування МВ, довгострокового планування розподілу витрат на медичне обслуговування й охорону здоров'я. Порівняння інформації між цен-

Таблиця 5

Значення показника Z-score для маси тіла у хворих на МВ різного віку за 2018 рік

Вікова група, років	Загальне число	Середнє значення, %	Мінімум	25-та перцентиль	Медіана	75-та перцентиль	Максимум
0-1	7	0,1	-2,6	-1,0	0,3	1,6	1,8
2-5	39	0,1	-2,4	-0,4	0,0	0,8	2,9
6-11	37	-0,3	-1,6	-1,0	-0,6	0,4	2,9
12-17	39	-1,0	-3,0	-2,1	-0,8	-0,1	0,7
18-24	19	-0,7	-3,0	-1,0	-0,8	-0,3	0,9
25-29	4	-0,7	-1,3	-1,3	-0,9	-0,4	-0,2
30-34	2	-0,1	-0,8	-0,8	-0,8	0,6	0,6
35-39	2	-0,7	-1,4	-1,4	-1,4	0,0	0,0

трами, лікарнями у межах однієї країни дає змогу визначити оптимальні схеми терапії та моніторингу МВ. Це допоможе покращити умови діагностики та лікування, а також епідеміологічні заходи, зробить доступними сучасні лікарські засоби та можливості для трансплантації органів.

Висновки

1. Показано значну алельну гетерогенність випадків муковісцидозу: серед 210 пацієнтів із діагнозом муковісцидоз виявлено 49 алелів і 68 різних генотипів гена ТРБМ.

2. Найбільш поширеною мутацією була F508del. 57% усіх діагностованих випадків були гомозиготами за мажорною мутацією F508del, та у 31% пацієнтів вона виявлена в гетерозиготному стані.

3. З використанням комп'ютерної програми cefstracker.eu на базі Європейського реєстру створе-

но реєстр випадків МВ та опрацьовано дані 210 хворих на МВ, які хоча б один раз зверталися до Львівського центру МВ у період 2017–2018 років.

4. Співвідношення частки пацієнтів із МВ дитячого та дорослого віку (старше 18 років) становить 78% і 22%, із зростанням частки дорослих пацієнтів порівняно з попередніми роками. Середній вік хворих на МВ в Україні (11,8 років) є вірогідно меншим, ніж у розвинутих країнах (18,0 років).

5. Моніторинг частоти хронічного інфікування *Pseudomonas aeruginosa* та результатів дихальних тестів протягом років свідчить про покращення показників дихальної функції у хворих на муковісцидоз в Україні.

6. Представлені дані можуть бути корисними для поліпшення генетичного тестування в Україні, а також для генетичного консультування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abbott J, Havermans T, Jarvholm S, Landau E, Prins Y, Smrekar U et al. (2019). Mental Health screening in cystic fibrosis centres across Europe. *J Cyst Fibros.* 18(2): 299–303.
- Balzano J, Fresenius A, Walker P, Berdella M, Portenoy RK, Bookbinder M et al. (2016). Web-based Symptom Screening in Cystic Fibrosis Patients: A Feasibility Study. *J Cyst Fibros.* 15(1): 102–108.
- Barben J, Rueegg CS, Jurca M, Spalinger J, Kuehni CE, Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. (2016). Measurement of fecal elastase improves performance of newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 15(3): 313–317.
- Bombieria C, Claustres M, De Boeck K, Derichsd N, Dodge J, Girodonf E et al. (2011). Recommendations for the classification of diseases as CFTR related disorders. *J Cyst Fibros.* 10; Suppl. 2(2): 86–102.
- Camajova J, Berwouts S, Matthijs G, Macek Jr M, Dequeker E. (2009). Variability in the use of CE marked assays for in vitro diagnostics of CFTR gene mutations in European genetic testing laboratories. *Eur J Hum Genet.* 17(4): 537–540.
- Castellani C, Cuppens H, Macek MJr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P et al. (2008). Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 7(3): 179–196.
- Cystic Fibrosis Mutation Database. (2012). Available from: www.genet.sickkids.on.ca/cftr/
- De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I et al. (2011). New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 10; Suppl. 2: 53–66.
- Eakin MN, Chung S-En, Hoehn J, Borrelli B, Rand-Giovannetti D, Riekert KA. (2017). Development and Validation of CF-Medication Beliefs Questionnaire: A mixed-methods approach. *J Cyst Fibros.* 16(5): 637–644.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR et al. (2008). Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 153(2): 4–14.
- Gibson LE, Cooke RE. (1959). A test for the concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 23(3): 545–549.
- Green DM, McDougal KE, Blackman SM, Sosnay PR, Henderson LB, Naughton KM et al. (2010). Mutations that permit residual CFTR function delay acquisition of multiple respiratory pathogens in CF patients. *Respir Res.* 11(1): 140.
- Keenan K, Dupuis A, Griffin K, Castellani C, Tullis E, Gonska T. (2019). Phenotypic spectrum of patients with cystic fibrosis and cystic fibrosis-related disease carrying p.Arg117His. *J Cyst Fibros.* 18(2): 265–270.
- Kotha K, Szczesniak RD, Naren AP, Fenchel MC, Duan LL, McPhail GL, Clancy JP. (2015). Concentration of Fractional Excretion of Nitric Oxide (FENO): A Potential Airway Biomarker of Restored CFTR Function. *J Cyst Fibros.* 14(6): 733–740.
- Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clar K, Condren ME et al. (2016). Clinical Practice Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers with Cystic Fibrosis. *Pediatrics.* 137(4): e20151784.
- McElvaney OJ, Gunaratnam C, Reeves EP, McElvaney NG. (2019). A Specialized Method of Sputum Collection and Processing for Therapeutic Interventions in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 18(2): 203–211.
- McPherson MJ. (1993). *PCR: a Practical Approach.* New York: Oxford University press. 253.
- Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R et al. (2015). Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): a new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 14(6): 706–713.
- Pesce E, Gorrieri G, Sirci F, Napolitano F, Carrella D, Caci E et al. (2016). Evaluation of a systems biology approach to identify pharmacological correctors of the mutant CFTR chloride channel. *J Cyst Fibros.* 15(4): 425–435.
- Rogan MP, Stoltz DA, Hornick DB. (2011). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator intracellular processing, trafficking, and opportunities for mutation specific treatment. *Chest.* 139(6): 1480–1490.
- Sawicki GS, Fink AK, Schechter MS, Loeffler DR, Mayer-Hamblett N. (2018). Rate and Predictors of Prescription of Lumacaftor — Ivacaftor in the 18 Months Following Approval in the United State. *J Cyst Fibros.* 17(6): 742–746.

22. Sole A, Oliveira C, Perez I, Hervas D, Valentine V, Baca Yopez AN, Oliveira G, Quittner A. (2018). Development and electronic validation of the revised Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ-R Teen/Adult): New tool for monitoring psychosocial health in CF. *J Cyst Fibros.* 17(5): 672–679.
23. Sosnay PR, Castellani C, Corey M, Dorfman R, Zielenski J, Karchin R et al. (2011). Evaluation of the disease liability of CFTR. *Methods Mol Biol.* 742: 355–372.
24. Tridello G, Menin L, Pintani E, Bergamini G, Assael BM, Melotti P. (2016). Nasal potential difference outcomes support diagnostic decisions in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 15(5): 579–582.
25. Tsui LC. (1995). The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med.* 151(3 Pt 2): S47–53.
26. Zastavna DV, Tyrkus Mla, Chorna LB, Makukh HV, Tretiak BI, vynakhidnyky. (2008, Apr 25). DU Instytut spadkovoi patolohii AMNU, patentovlasnyk. Method for separation of DNA from leucocytes of peripheral blood. (Sposib vydilennia DNK z leikotsytiv periferiinoi krovi). Patent Ukrainy № 32044. [Заставна ДВ, Тиркус МЯ, Чорна ЛБ, Макух ГВ, Третяк БІ, винахідники. (25 квітня 2008). ДУ Інститут спадкової патології АМНУ, патентовласник. Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові. Патент України № 32044].

Відомості про авторів:

Макух Галина Василівна — д.біол.н., пров.н.с. ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31А; тел. (032) 276-54-99. <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>

Бобер Людмила Йосипівна — к.мед.н., лікар-педіатр, дитячий імунолог, керівник Центру надання медичної допомоги хворим на муковісцидоз. Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; тел. (032) 270-22-07.

Роговик Наталя Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 294-16-24. Лікар-педіатр Дитячого центру здоров'я імені А. Мазуренко. Адреса: м. Львів, вул. Стуса, 38А; тел. (032) 242-31-42. <https://orcid.org/0000-0001-5428-2419>

Лига Ольга Володимирівна — асистент каф. педіатрії №2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 294-16-24. Дитячий пульмонолог педіатричного відділення та Центру надання медичної допомоги хворим на муковісцидоз. Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; (032) 270-22-07. <https://orcid.org/0000-0003-4945-6992>

Ващук Олена Іванівна — лікар-імунолог, керівник дорослого Центру Муковісцидозу. Комунальне некомерційне підприємство «Львівський обласний госпіталь інвалідів війни та репресованих імені Ю. Липи». Адреса: м. Львів-Винники, вул. В. Івасюка, 31; тел. (032) 296-11-45.

Стаття надійшла до редакції 08.07.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 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-xxxxxxxx>.

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 616.2-053.2-039.41:612.017.1:57.04:616.329-002-008.843.3

**Т.В. Починок¹, Л.В. Стамболі², О.В. П'янова³, О.В. Журавель¹,
Л.В. Сліпачук¹, С.С. Вороніна³, О.В. Гур'єва³**

Вплив реабілітаційно-профілактичного комплексу на стан імунної системи в дітей з рекурентною респіраторною патологією на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

³Дитяча клінічна лікарня № 9 Подільського району м. Києва, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 22-31. doi 10.15574/SP.2020.110.22

For citation: Pochynok TV, Stamboli LV, P'iankova OV, Zhuravel OV et al. (2020). The influence of rehabilitation and prophylactic complex on the state of the immune system in children with recurrent respiratory pathology against the background of gastroesophageal reflux disease. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 22-31. doi 10.15574/SP.2020.110.22

Мета — проаналізувати результати застосування реабілітаційно-профілактичного комплексу в дітей з рекурентною респіраторною патологією (РРП) на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) II ступеня для попередження ризику розвитку респіраторних захворювань.

Матеріали та методи. Обстежено 120 дітей пубертатного віку від 10 до 16 років, середній вік становив 13,1±2,5 року (90 дітей з РРП 6–8 разів на рік і ГЕРХ II ступеня; 30 практично здорових дітей). Дітей з РРП і ГЕРХ II ступеня розподілено за методом рандомізації на три групи: група 1 (30 осіб) отримували базисну терапію ГЕРХ відповідно до загальноприйнятого протоколу за наказом МОЗ України від 20.01.2013 № 59; група 2 (30 осіб) отримувала базисну терапію та розроблений реабілітаційно-профілактичний комплекс, що передбачав лікарський засіб природного походження «Імунал» (1 таблетка 3 рази/добу упродовж 30 днів), есенціальні нутрієнти Смарт Омега (1 капсула 2 рази/добу упродовж 30 днів) і жиророзчинний препарат вітаміну D₃ (холекальциферол) по 8 крапель (4000 МО) 1 раз/добу упродовж 30 днів; група 3 (30 осіб) отримувала базисну терапію та реабілітаційно-профілактичний комплекс, що включав гомеопатичний препарат «Мукоза композитум» (по 1 ампулі 2,2 мл *per os* 2 рази на тиждень упродовж 5 тижнів), Смарт Омега та жиророзчинний препарат вітаміну D₃ у зазначеній вище дозі. Групу 4 (контрольна) становили 30 практично здорових дітей. У всіх дітей у сироватці крові визначено загальний рівень 25(OH)D методом імуноферментного аналізу. Для дослідження стану імунної системи визначено показники функціональної активності нейтрофілів периферичної крові за даними фагоцитозу та НСТ-тесту, концентрацію в сироватці крові та слині основних класів імуноглобулінів (G, A, M), лізоциму та додатково в слині — рівень секреторного A (sIgA). Окремо визначено вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові. Усі дослідження проведено до лікування та через місяць після нього.

Результати. За результатами дослідження дітей основної групи, у 90% випадків (n=90) з РРП на тлі ГЕРХ II ступеня концентрація 25(OH)D у сироватці крові була в межах дефіциту — недостатності вітаміну D, а у групі контролю (n=30) у 70% відповідала його недостатності. Додавання холекальциферолу в дозі 4000 МО/добу до реабілітаційно-профілактичного комплексу дітям групи 2 та групи 3 достовірно підвищило рівень вітаміну D (p<0,01), але концентрація вітаміну D не досягла норми.

Після лікування в дітей усіх трьох груп достовірно підвищилися початково знижені показники активності фагоцитозу, але фіксувався значний приріст відсотка фагоцитуючих клітин у групі 2, де цей показник досяг значень дітей групи 4 (контрольна група). Водночас, резервні можливості нейтрофілів за умови їх стимуляції після лікування відновилися в дітей групи 2 і групи 3 (p<0,01). У дітей з РРП на тлі ГЕРХ II ступеня до лікування вірогідно підвищився вміст ЦІК і знизилася концентрація лізоциму (p<0,01). Після лікування суттєво знизилася концентрація ЦІК у дітей групи 2, а концентрація лізоциму в сироватці крові дітей усіх 3 груп досягла значень контрольної групи. Достовірно знизилася параметри місцевого імунітету за вмістом sIgA, IgA, лізоциму (p<0,05) на тлі підвищення рівня IgG у слині (p<0,01). Після лікування відмічалася позитивна динаміка щодо вмісту sIgA, рівень якого підвищився у всіх 3 групах, але у групі 1 був вірогідно нижчим (p<0,05) за такий у дітей контрольної групи. Концентрація IgA також вірогідно підвищилася після лікування в дітей усіх 3 груп (p<0,01), але не досягла рівня контрольних даних (p<0,05). Достовірно знизилася концентрація IgG у процесі лікування в слині дітей усіх 3 груп (p<0,01), але в дітей групи 1 (базисна терапія) цей показник був достовірно вищим порівняно з контрольною групою (p<0,05). У динаміці лікування концентрація лізоциму вірогідно зростає тільки в дітей групи 2 і групи 3 (p<0,05). Водночас, тільки в групі 2 рівень лізоциму досяг значень контрольної групи, тоді як у групі 1 і групі 3 цей показник був вірогідно нижчим за такий у контрольній групі.

Висновки. Для корекції виявленого дефіциту — недостатності вітаміну D додавання холекальциферолу в дозі 4000 МО/добу до реабілітаційно-профілактичного комплексу підвищило ймовірність досягнення оптимального рівня вітаміну D у сироватці крові обстежених дітей з подальшим застосуванням препаратів вітаміну D у профілактичній дозі 1000 МО/добу. Застосування реабілітаційно-профілактичних комплексів найефективніше вплинуло на поновлення фізіологічного стану фагоцитарної системи в цілому, нормалізацію рівня лізоциму і вміст ЦІК у сироватці крові обстежених дітей. Використання препарату «Імунал» у дітей групи 2, «Мукоза композитум» у дітей групи 3 у комплексній профілактиці гострої респіраторної патології було більш показовим у плані стимуляції продукції специфічних факторів, особливо sIgA та неспецифічних факторів місцевого імунітету (лізоцим), на відміну від базисної терапії. У ході проспективного спостереження дітей з частими гострими респіраторними захворюваннями на тлі ГЕРХ II ступеня відмічалася позитивна динаміка за частотою захворювань та їх перебігом. Протягом двох років спостереження кількість епізодів респіраторних захворювань у групі 1 зменшилася в 1,2 раза на рік, у групі 2 — у 2 рази, у групі 3 — в 1,6 раза, що сприяло поліпшенню клінічного перебігу захворювання та скороченню термінів лікування. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, що часто хворіють, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, комплексне лікування, вітамін D, фагоцитоз, НСТ-тест, імуноглобуліни класу G, A, M, ЦІК, sIgA, лізоцим.

The influence of rehabilitation and prophylactic complex on the state of the immune system in children with recurrent respiratory pathology against the background of gastroesophageal reflux disease

T. V. Pochynok¹, L. V. Stamboli², O. V. P'iankova³, O. V. Zhuravel¹, L. V. Slipachuk¹, C. S. Voronina³, O. B. Hur'ieva³

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

³Children's Clinical Hospital No. 1, Kyiv Podilskyi Raion, Ukraine

The aim is to analyze the results of the use of a rehabilitation and prophylactic complex in children with recurrent respiratory pathology (RRP) against the background of stage 2 gastroesophageal reflux disease (GERD) to prevent the risk of developing respiratory diseases.

Materials and methods. 120 children of puberty from 10 to 16 years old were examined, the average age was 13.1±2.5 years (90 children with RRP 6-8 times a year and GERD stage 2, 30 practically healthy children). Children with RRP and stage 2 GERD were randomized into three groups: group 1 (30 people) received basic GERD therapy in accordance with the generally accepted protocol by order of the Ministry of Health of Ukraine dated 20.01.2013 No. 59; group 2 (30 people) received basic therapy and rehabilitation and prophylactic complex, which included natural drug «Immunal» (1 pill 3 times/day for 30 days), essential nutrients «Smart-Omega» (1 capsule 2 times/day for 30 days) and fat-soluble preparation of vitamin D₃ (cholecalciferol) 8 drops (4000 IU) 1 time/day for 30 days; Group 3 (30 people) received basic therapy and rehabilitation and prophylactic complex, which included homeopathic preparation Mucosa Compositum (1 ampoule 2.2 ml peros 2 times a week for 5 weeks), Smart-Omega and fat-soluble vitamin preparation D₃ at the above mentioned dose. Group 4 (control) consisted of 30 practically healthy children. In all children, the total level of 25(OH)D was determined in blood serum by the method of enzyme immunoassay. To examine the state of the immune system, the indicators of the functional activity of peripheral blood neutrophils were determined according to phagocytosis and NBT-test, concentration in serum and saliva of the main classes of immunoglobulins (G, A, M), lysozyme, and additionally in saliva - the level of secretory A (slgA). The content of circulating immune complexes (CIC) in blood serum was determined separately. All tests were carried out before treatment and in a month after it.

Results. According to the results of the study of children of the main group, in 90% of cases (n=90) with RRP against the background of stage 2 GERD, the concentration of 25(OH)D in blood serum was within the limits of vitamin D deficiency, and in the control group (n=30) in 70% corresponded to its insufficiency. Addition of colecalciferol at a dose of 4000 IU/day before rehabilitation and prophylactic complex to children of group 2 and group 3 significantly increased the level of vitamin D (p<0.01), but the concentration of vitamin D did not reach the norm.

After treatment, in children of all three groups, the initially decreased indicators of phagocytosis activity significantly increased; but there was a significant increase in the percentage of phagocytic cells in group 2, where this indicator reached the values of children in group 4 (control group). At the same time, the reserve capacities of neutrophils upon stimulation after treatment were restored in children of group 2 and group 3 (p<0.01). In children with RRP against the background of stage 2 GERD, CIC content significantly increased to treatment and the lysozyme concentration decreased (p<0.01). After treatment the concentration of CIC in children of group 2 decreased significantly, and concentration of lysozyme in blood serum of children of all 3 groups reached the values of the control group. The parameters of local immunity in terms of slgA, IgA, and lysozyme content decreased significantly (p<0.05) against the background of an increase in the level of IgG in saliva (p<0.01). After treatment, there was a positive dynamics in the content of slgA, the level of which increased in all 3 groups, but in group 1 it was significantly lower (p<0.05) than in children of the control group. IgA concentration also significantly increased after treatment in children of all 3 groups (p<0.01), but did not reach the level of control data (p<0.05). During treatment, IgG concentration significantly decreased in saliva of children of all 3 groups (p<0.01), but in children of group 1 (basic therapy), this indicator was significantly higher than in the control group (p<0.05). In the dynamics of treatment lysozyme concentration significantly increased only in children of group 2 and group 3 (p<0.05). At the same time, only in group 2 the lysozyme levels reached the values of the control group, while in group 1 and group 3 this indicator was significantly lower than that of the control group.

Conclusions. For the correction of identified vitamin D deficiency, adding colecalciferol at a dose of 4000 IU/day to rehabilitation and prophylactic complex increased the likelihood of reaching an optimal level of vitamin D in serum of the examined children, when followed by the use of vitamin D preparations at a prophylactic dose of 1000 IU/day. The use of rehabilitation and prophylactic complexes effectively influenced restoration of physiological state of phagocytic system in general, the normalization of the lysozyme level and the CIC content in blood serum of the examined children. The use of «Immunal» in children of group 2, and «Mucosa Compositum» in children of group 3 in complex prevention of acute respiratory pathology was more indicative in terms of stimulating the production of specific factors, especially slgA and non-specific factors of local immunity (lysozyme), in contrast to basic therapy.

In the course of prospective observation of children with frequent acute respiratory diseases against the background of stage 2 GERD, there was a positive trend in the incidence of diseases and their course. During two years of observation, the number of episodes of respiratory diseases in group 1 decreased by 1.2 times per year, in group 2 by 2 times, in group 3 by 1.6 times, which contributed to improvement in clinical course of the disease and reduction in duration of treatment. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was adopted by the Local Ethics Committee of the institutions indicated in the work. The informed consent of parents and children was obtained for the research.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, who often get sick, gastroesophageal reflux disease, complex treatment, vitamin D, phagocytosis, NBT-test, class G, A, M immunoglobulins, CIC, slgA, lysozyme.

Влияние реабилитационно-профилактического комплекса на состояние иммунной системы у детей с рекуррентной респираторной патологией на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

T. V. Починок¹, Л. В. Стамболи², А. В. Пьянкова³, Е. В. Журавель¹, Л. В. Слипачук¹, С. С. Воронина³, О. В. Гурьева³

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьянковой НАМН Украины», г. Киев

³Детская клиническая больница № 9 Подольского района г. Киева, Украина

Цель — проанализировать результаты применения реабилитационно-профилактического комплекса у детей с рекуррентной респираторной патологией (РРП) на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) II степени для предупреждения риска развития респираторных заболеваний.

Материалы и методы. Обследованы 120 детей пубертатного возраста от 10 до 16 лет, средний возраст составил 13,1±2,5 года (90 детей с РРП 6–8 раз в год и ГЭРБ II степени; 30 практически здоровых детей). Дети с РРП и ГЭРБ II степени распределены по методу рандомизации на три группы: группа 1 (30 человек) получала базисную терапию ГЭРБ согласно общепринятому протоколу по приказу МЗ Украины от 20.01.2013 № 59; группа 2 (30 человек) получала базисную терапию и разработанный реабилитационно-профилактический комплекс, который предусматривал лекарственное средство природного происхождения «Иммунал» (1 таблетка 3 раза/сутки в течение 30 суток), эссенциальные нутриенты Smart Omega (1 капсула 2 раза/сутки в течение 30 суток) и жирорастворимый препарат витамина D₃ (холекальциферол) по 8 капель (4000 МЕ) 1 раз/сутки в течение 30 суток; группа 3 (30 человек) получала базисную терапию и реабилитационно-профилактический комплекс, который включал гомеопатический препарат «Мукоза композитум» (по 1 ампуле 2,2 мл per os 2 раза в неделю в течение 5 недель), Smart Omega и жирорастворимый препарат витамина D₃ в указанной выше дозе. Группу 4 (контрольную) составили 30 практически здоровых детей. У всех детей в сыворотке крови определен общий уровень 25(OH)D методом иммуноферментного анализа. С целью исследования состояния иммунной системы определены показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови по данным фагоцитоза и НСТ-теста, концентрация в сыворотке крови и слюне основных классов иммуноглобулинов (G, A, M), лизоцима и дополнительно в слюне — уровень секреторного A (slgA). Отдельно определено содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. Все исследования проведены до лечения и через месяц после него.

Результати. По результатам исследования, в 90% случаев у детей основной группы (n=90) с РПП на фоне ГЭРБ II степени концентрация 25(OH)D в сыворотке крови была в пределах дефицита — недостаточности витамина D, а в группе контроля (n=30) в 70% случаев соответствовала его недостаточности. Включение холекальциферола в дозе 4000 МЕ/сутки в реабилитационно-профилактический комплекс детям группы 2 и группы 3 достоверно повысило уровень витамина D ($p<0,01$), но его концентрация не достигла нормы.

После лечения у детей всех 3 групп достоверно повысились исходно сниженные показатели активности фагоцитоза, но значительный прирост процента фагоцитирующих клеток фиксировался в группе 2, где этот показатель достиг значений детей группы 4 (контрольная группа). В то же время, резервные возможности нейтрофилов в условиях их стимуляции после лечения наблюдались у детей в группе 2 и группе 3 ($p<0,01$). У детей с РПП на фоне ГЭРБ II степени до лечения достоверно повысилось содержание ЦИК и снизилась концентрация лизоцима ($p<0,01$). После лечения существенно снизилась концентрация ЦИК у детей группы 2, а концентрация лизоцима в сыворотке крови детей всех 3 исследованных групп достигла значений контрольной группы. Достоверно снизилась концентрация sIgA, IgA, лизоцима ($p<0,05$) на фоне повышения уровня IgG в слюне ($p<0,01$). После лечения отмечалась положительная динамика по содержанию sIgA, уровень которого повысился во всех 3 группах, но в группе 1 был достоверно ниже ($p<0,05$) показателей контрольной группы. Концентрация IgA также достоверно повысилась после лечения у детей всех 3 групп ($p<0,01$), но не достигла уровня контрольных данных ($p<0,05$). Достоверно снизилась концентрация IgG в процессе лечения в слюне детей всех 3 групп ($p<0,01$), но у детей группы 1 (базисная терапия) этот показатель остался достоверно выше по сравнению с данными контрольной группы ($p<0,05$). В динамике лечения концентрация лизоцима достоверно возросла только в детей группы 2 и группы 3 ($p<0,05$). В то же время, только в группе 2 уровень лизоцима достиг значений контрольной группы после того, как в группе 1 и группе 3 этот показатель остался достоверно ниже данных контрольной группы.

Выводы. Для коррекции выявленного дефицита — недостаточности витамина D включение холекальциферола в дозе 4000 МЕ/сутки в реабилитационно-профилактический комплекс повысило вероятность достижения оптимального уровня витамина D в сыворотке крови обследованных детей с последующим применением препаратов витамина D в профилактической дозе 1000 МЕ/сутки. Применение реабилитационно-профилактических комплексов наиболее эффективно повлияло на восстановление физиологического состояния фагоцитарной системы в целом, нормализацию уровня лизоцима и содержания ЦИК в сыворотке крови обследованных детей. Использование препаратов «Иммунал» у детей группы 2, «Мукоза композитум» у детей группы 3 в комплексной профилактике острой респираторной патологии было более показательным в плане стимуляции продукции специфических факторов, особенно sIgA и неспецифических факторов местного иммунитета (лизоцим), в отличие от применения базисной терапии.

При проспективном наблюдении детей с частыми острыми респираторными заболеваниями на фоне ГЭРБ II степени отмечалась положительная динамика по частоте заболеваний и их течению. На протяжении 2 лет наблюдения количество эпизодов респираторных заболеваний в группе 1 уменьшилось в 1,2 раза в год, в группе 2 — в 2 раза, в группе 3 — в 1,6 раза, что способствовало улучшению клинического течения заболевания и сокращению сроков лечения.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: часто болеющие дети, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, комплексное лечение, витамин D, фагоцитоз, НСТ-тест, иммуноглобулины класса G, A, M, ЦИК, sIgA, лизоцим.

Проблема профилактики дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями залишається не вирішеною. Часто лікарі не враховують ролі гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у формуванні респіраторної патології [8,13].

На цей час для попередження виникнення гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) у дітей пубертатного віку в осінньо-зимовий та весняний періоди використовують вакцинацію проти грипу, препарати-індуктори синтезу ендogenous інтерферону і стимулятори неспецифічної резистентності (адаптогени) [5,15,18].

Крім того, в науковій літературі існує багато доказів зв'язку між дефіцитом вітаміну D і ризиком розвитку різноманітних патологічних станів, у тому числі захворювань респіраторного тракту в дітей [4,7].

Враховуючи участь вітаміну D у регуляції вродженого та адаптивного імунітету та високу частоту дефіциту вітаміну D у школярів України віком 10–17 років, яка, за даними літератури, становить 88,5%, вкрай актуальною є необхідність призначення препаратів вітаміну D дітям із рекурентними респіраторними захворюваннями для імунореабілітації [3].

У дітей з поєднаним перебігом ГЕРХ і респіраторною патологією до комплексної терапії

доцільно додавати препарати, які містять довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти (ДЛ ПНЖК) — ейкозапентаєнову кислоту (ЕПК) і докозагексаєнову кислоту (ДГК). Вони не синтезуються в організмі людини та мають надходити ззовні [14]. При надходженні в організм омега-3-ДЛ ПНЖК вбудовуються в структуру клітинних мембран та повертають їм напіврідку консистенцію, при цьому значною мірою поліпшується проведення нервових імпульсів, що є важливим для антирефлюксної активності при ГЕРХ; також ДЛ ПНЖК сприяють регенерації клітинних мембран епітеліоцитів та імункомпетентних клітин [17,20].

Усе більше уваги сьогодні приділяють розробленню нових синтетичних імуномодуляторів. Упродовж останніх 10 років вдалося не лише розробити нові імуномодулятори з різною хімічною будовою і механізмом дії, але й встановити їхню клінічну ефективність у чисельних клінічних дослідженнях [16,26]. Проте широке застосування в педіатричній практиці мають препарати лише рослинного походження, що виключає токсичну побічну дію ліків і мінімізує ризик алергічних реакцій.

Результати клінічних досліджень підтверджують досить високу ефективність застосування гомеопатичних засобів у лікуванні

гастроентерологічної та респіраторної патології в дітей [2,11,12].

Таким чином, незважаючи на велику кількість досліджень і значні успіхи в профілактиці ГЕРХ у дітей з рекурентною респіраторною патологією (РРП), питання застосування імуномодуляторів рослинного походження та гомеопатичних засобів при цій коморбідності залишається відкритим, чіткого алгоритму терапевтичних заходів не існує, що обумовлює актуальність подальшого дослідження.

Мета дослідження — проаналізувати результати застосування реабілітаційно-профілактичного комплексу в дітей з РРП на тлі ГЕРХ для попередження ризику розвитку респіраторних захворювань.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації мети й завдань дослідження обстежили 120 дітей пубертатного віку від 10 до 16 років, середній вік становив $13,1 \pm 2,5$ року (90 дітей з РРП 6–8 разів на рік та ГЕРХ II ступеня; 30 практично здорових дітей). Дітей з РРП та ГЕРХ II ступеня за методом рандомізації поділили на три групи. Зокрема, 30 дітей отримували базисну терапію ГЕРХ відповідно до загальноприйнятого протоколу за наказом МОЗ України від 20.01.2013 № 59 — група 1 [22]. До групи 2 увійшло 30 дітей з РРП та ГЕРХ, які отримували базисну терапію та розроблений реабілітаційно-профілактичний комплекс, що передбачав лікарський засіб рослинного походження «Імунал» (1 таблетка 3 рази/добу впродовж 30 діб), есенціальні нутрієнти «Смарт Омега» (1 капсула 2 рази/добу впродовж 30 діб) та жиророзчинний препарат вітаміну D₃ (холекальциферол) по 8 крапель (4000 МО) 1 раз/добу впродовж 30 діб. До групи 3 увійшло 30 дітей, які отримували базисну терапію та реабілітаційно-профілактичний комплекс, що включав гомеопатичний препарат «Мукоза композитум» (по 1 ампулі 2,2 мл *per os* 2 рази/тиждень упродовж 5 тижнів), «Смарт Омега» і жиророзчинний препарат вітаміну D₃ у зазначеній вище дозі. Групу 4 (контрольна група практично здорових дітей) склали 30 осіб. Усі досліджувані групи були зіставними за віком і статтю. Матеріалом для лабораторного дослідження дітей слугувала венозна кров та слина, які забирали вранці натще в спокійному періоді, поза гострою респіраторною патологією через 1 місяць після перенесення останньої.

Визначення загального рівня 25(OH)D у сироватці крові дітей проводили за допомогою імуноферментного аналізу за тест-набором фірми «LDN» (Німеччина) відповідно до інструкції виробника. Згідно з класифікацією M.F. Holick et al. (2011), дефіцит вітаміну D встановлюється при рівнях 25(OH)D у сироватці крові ≤ 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну D — при рівнях 25(OH)D від 21 нг/мл (51 нмоль/л) до 29 нг/мл (74,9 нмоль/л), а показники 25(OH)D у сироватці крові від 30 нг/мл (75 нмоль/л) до 50 нг/мл (125 нмоль/л) відповідають достатньому рівню вітаміну D [10]. Усі дослідження проводили двічі: до лікування (у листопаді) і через 4–5 тижнів після нього. Для оцінки стану імунологічної реактивності організму в дітей з РРП на тлі ГЕРХ досліджували основні показники функціональної активності нейтрофілів периферичної крові (фагоцитоз і НСТ-тест); вміст імуноглобулінів IgG, IgA, IgM (г/л) у сироватці крові та слині та додатково в слині — секреторний імуноглобулін А (sIgA, г/л); рівень циркулюючих імуних комплексів (ЦІК, г/л) та концентрацію лізоциму (г/л). Активність (відсоток фагоцитуючих клітин) та інтенсивність фагоцитозу (ум. од.) нейтрофільних лейкоцитів визначали в лабораторних умовах за стандартною методикою. Визначення кисеньзалежної метаболічної активності нейтрофілів крові проводили за допомогою тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) у модифікації за методикою С.М. Гордієнко, 1983 [9]. Для розрахунку показника фагоцитарного резерву реакцію ставили в двох варіантах — спонтанний (СП) і стимульований (СТ) НСТ-тест. У якості стимулятора використовували ліпополісахарид *E. coli* штаму 0,55 у концентрації 20 мкг/мл.

Кількісний вміст sIgA та IgG, IgA, IgM (г/л) у зазначених біологічних рідинах визначали за допомогою радіальної імунодифузії в гелі з використанням антисироваток до окремих класів імуноглобулінів за методом G. Mancini et al., 1965 [19]. Визначення ЦІК (г/л) проводили за методикою В.І. Петрова та ін., 1983 [24]. Рівень лізоциму в сироватці крові та слині визначали за допомогою методу радіальної імунодифузії в гелі з використанням одностодової культури сухого порошку *Micrococcus Lyzodeiticus* за методикою Н.С. Мотавкіної та ін., 1979 [23].

Дослідження виконували відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Прото-

Таблиця 1

Концентрація вітаміну D у сироватці крові обстежених дітей, M±m

Група обстежених	Концентрація вітаміну D, нг/мл	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	17,15±2,01*	17,28±1,86*,Δ
Група 2	19,46±1,32*	24,97±1,11**
Група 3	17,34±1,3*	23,24±0,94**,Δ
Група 4	27,27±0,98	

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників контрольної групи (p<0,01), ** – різниця достовірна порівняно зі станом до лікування (p<0,05), Δ – різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи (p<0,05).

кол дослідження ухвалили локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримали інформовану згоду батьків, дітей. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 10.0 (StatSoft. Inc., США). Кількісні показники представлені у вигляді M±m, де M – середнє, m – стандартне відхилення. Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента для параметричних даних. При p<0,05 розбіжності вважали статистично вірогідними.

Клінічну ефективність застосування реабілітаційно-профілактичних комплексів у складі базисної терапії в дітей з РРП на тлі ГЕРХ II ступеня оцінювали в динаміці за інтенсивністю клінічних проявів (кількість і тривалість епізодів ГРЗ на рік, тривалість гіпертермічного періоду та катарального синдрому), враховували такі скарги з боку системи травлення, як печія, відрижка кислим, регургітація, біль в епігастрії, порушення сну внаслідок печії.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних анамнезу показав, що 90 дітей з РРП та тлі ГЕРХ II ступеня мали 6–8 епізо-

Таблиця 2

Показники активності та інтенсивності фагоцитозу в обстежених дітей у динаміці лікування, M±m

Група обстежених	Активність фагоцитозу (%)		Інтенсивність фагоцитозу (ум.од.)	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	33,8±0,9*	40,0±1,2**,Δ	8,7±0,4*	7,2±0,2**
Група 2	32,5±0,8*	44,1±1,1**	9,4±0,4*	7,2±0,3**
Група 3	32,6±0,9*	41,7±1,0**,Δ	9,1±0,4*	7,3±0,3**
Група 4	45,4±0,5		7,1±0,2	

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників контрольної групи (p<0,001), ** – різниця достовірна порівняно зі станом до лікування в межах групи обстеження (p<0,01), Δ – різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи (p<0,01).

дів ГРЗ на рік тривалістю від 8–18 діб (у середньому – 12,8±5,4 доби). Тривалість гіпертермічного періоду та катарального синдрому становила 5,12±1,03 доби і 6,12±1,02 доби відповідно. Серед скарг із боку системи травлення в обстежених дітей превалювали: печія – у 90 (100%) пацієнтів, відрижка кислим – у 83 (92,2%), регургітація – у 48 (53,3%), біль в епігастрії – у 86 (95,6%). При цьому порушення сну внаслідок печії відмічалось у 83 (92,2%) дітей. Після лікування в обстежених дітей скарги з боку системи травлення достовірно спостерігалися в значно меншій кількості пацієнтів (p<0,05). Так, скарги на печію зникли у 80% дітей, на відрижку кислим – у 80,1%, скарги на регургітацію – у 47,1%, біль в епігастрії – у 84%, порушення сну внаслідок печії – у 87,5% дітей. Слід зазначити, що жоден пацієнт групи 2 після комплексного лікування не висловлював скарг на регургітацію та порушення сну внаслідок печії.

За результатами проведеного лабораторного обстеження, до реабілітації в дітей з РРП на тлі ГЕРХ II ступеня (n=90) у 10% (n=9) відмічалась оптимальна концентрація вітаміну D, недостатність – у 22% (n=20), дефіцит – у 68% (n=61), а в групі контролю (n=30) оптимальна концентрація вітаміну D спостерігалась у 30% (n=9), недостатність – у 70% (n=21). Подальший аналіз результатів дослідження груп дітей у динаміці лікування показав таке (табл. 1).

У групі 1 (базисна терапія) концентрація вітаміну D до лікування становила 17,15±2,01 нг/мл, після – 17,28±1,86 нг/мл; у групі 2 концентрація вітаміну D вірогідно підвищилася з 19,46±1,32 нг/мл до 24,97±1,11 нг/мл (p<0,05), але була на рівні недостатності вітаміну D, у групі 3 концентрація вітаміну D вірогідно зросла з 17,34±1,3 нг/мл до 23,24±0,94 нг/мл (p<0,01), але також не досягла значень норми. Таким чином, додавання холекальциферолу в зазначеній дозі (4000 МО) до реабілітаційного-профілактичного комплексу підвищує ймовірність досягнення мінімального оптимального рівня вітаміну D за умови продовження його вживання у профілактичних дозах 1000 МО/добу протягом року, крім літніх місяців, не тільки дітям із РРП при коморбідному перебігу ГЕРХ II ступеня, але й здоровим дітям, частота респіраторних захворювань яких не перевищує 2 разів на рік.

Таблиця 3

Показники НСТ-тесту в обстежених дітей у динаміці лікування, M±m

Група обстежених	НСТ — спонтанний (%)		НСТ — стимульований (%)		Фагоцитарний резерв (%)	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	20,0±0,7*	18,0±0,4**,Δ	28,7±0,8*	30,9±0,5**,Δ	8,7±0,5*	12,7±0,6**,Δ
Група 2	21,0±0,6*	14,9±0,5**	30,4±0,5*	40,6±0,6**,Δ	9,4±0,7*	24,6±0,8**,Δ
Група 3	20,7±0,8*	16,6±0,3**,Δ	29,0±0,9*	34,4±0,5**	9,0±0,8*	17,6±0,5**
Група 4	15,7±0,3		35,6±0,9		17,5±0,7	

Примітки: * — різниця достовірна відносно показників контрольної групи (p<0,001), ** — різниця достовірна порівняно зі станом до лікування в межах групи обстеження (p<0,01), (p<0,05), Δ — різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи (p<0,01).

Проаналізовано динаміку зазначених вище імунологічних показників залежно від отриманого лікування (табл. 2).

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові, що були початково зниженими, вірогідно підвищилися на тлі застосування реабілітаційних комплексів. Так, показник фагоцитуючих клітин становив у групі 1 33,8±0,9%, а після реабілітації — 40,0±1,2% (p<0,01); у групі 2 — відповідно 32,5±0,8% і 44,1±1,1% (p<0,001); у групі 3 — 32,6±0,9% і 41,7±1,0% (p<0,001). Крім того, значний приріст фагоцитарної активності фіксувався у групі 2, де цей показник досяг значень контрольної групи (44,1±1,1% і 45,4±0,5% відповідно). Стосовно показників інтенсивності фагоцитозу слід зазначити, що в динаміці спостереження цей показник теж вірогідно змінився і після реабілітації досяг даних контрольної групи.

Показники НСТ-тесту в динаміці спостереження наведено в таблиці 3.

Під час аналізування показників НСТ-тесту через 1 місяць після реабілітації відмічалося вірогідне зниження спонтанного рівня, який у групі 1 до лікування становив 20,0±0,7%, після — 18,0±0,4% (p<0,05); у групі 2 до реабілітації — 21,0±0,6%, після — 14,9±0,5% (p<0,01); у групі 3 до реабілітації — 20,7±0,8%, після — 16,6±0,3% (p<0,05). Також після лікування та реабілітації показники стимульова-

ного НСТ-тесту значно і вірогідно підвищилися у всіх 3 досліджених групах, відповідно відновився фагоцитарний резерв нейтрофілів.

Так, цей показник у групі 1 до лікування становив 8,7±0,5%, після — 12,7±0,6% (p<0,01); у групі 2 до реабілітації — 9,4±0,7%, після — 24,6±0,8% (p<0,001); у групі 3 до реабілітації — 9,0±0,8%, після — 17,6±0,5% (p<0,01). Однак слід зазначити, що в групі 1 дані фагоцитарного резерву залишилися вірогідно зниженими відносно контрольних показників і становили відповідно 12,7±0,6% і 17,5±0,7% (p<0,01); у групі 2 цей показник вірогідно перевищив контрольні дані — 24,6±0,8% і 17,5±0,7% (p<0,01); а у групі 3 показники функціонального резерву досягли рівня значень контрольної групи (17,6±0,5% і 17,5±0,7% відповідно). Отримані дані про позитивні зміни в стані функціональної активності нейтрофілів периферичної крові після реабілітаційно-профілактичних комплексів свідчать про коригувальний вплив запропонованого лікування на основні патогенетично значущі ланки імунологічної резистентності організму дитини, що, своєю чергою, підвищує функціональний потенціал клітин фагоцитарної системи. Нормалізація показників фагоцитозу сприяє суттєвому зниженню концентрації ЦІК у периферичній крові та підвищенню рівня лізоциму (табл. 4).

Таблиця 4

Концентрація циркулюючих імунних комплексів і лізоциму в обстежених дітей у динаміці лікування, M±m

Група обстежених	ЦІК, г/л		Лізоцим, г/л	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	0,030±0,003*	0,028±0,002 Δ	0,015±0,001*	0,025±0,001**
Група 2	0,033±0,001*	0,022±0,001**	0,021±0,001*	0,028±0,001**
Група 3	0,034±0,002*	0,025±0,001**,Δ	0,018±0,001*	0,029±0,002**
Група 4	0,020±0,001		0,028±0,003	

Примітки: * — різниця достовірна відносно показників контрольної групи (p<0,05), ** — різниця достовірна порівняно зі станом до лікування в межах групи обстеження (p<0,01), Δ — різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 5

Показники місцевого імунітету в слині обстежених дітей у динаміці лікування, М±m

Група обстежених	SigA, г/л		IgG, г/л		IgA, г/л	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	0,57±0,06*	0,61±0,05Δ	0,064±0,009*	0,049±0,004**,Δ	0,039±0,003*	0,054±0,004Δ
Група 2	0,58±0,09*	0,81±0,09	0,065±0,007*	0,035±0,002**	0,029±0,004*	0,071±0,005**,Δ
Група 3	0,57±0,08*	0,68±0,06	0,062±0,005*	0,038±0,003**	0,033±0,003*	0,067±0,004**,Δ
Група 4	0,90±0,12		0,034±0,002		0,095±0,005	

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників контрольної групи (p<0,05), ** – різниця достовірна порівняно зі станом до лікування в межах групи обстеження (p<0,01), Δ – різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи (p<0,05).

Так, до початку лікування та реабілітації в дітей 3 груп концентрація ЦІК була вірогідно вищою за таку в контрольній групі (нормальний рівень – 0,020±0,04 г/л). Після лікування в групі 1 рівень ЦІК знизився з 0,030±0,003 г/л до 0,028±0,002 г/л (p>0,05), але залишився вірогідно вищим за показники контрольної групи (p<0,05); у групі 2 – до застосування реабілітаційного комплексу становив 0,033±0,001 г/л, після – 0,022±0,001 г/л (p<0,001) і досягнув рівня ЦІК контрольної групи; у групі 3 концентрація ЦІК вірогідно знизилася з 0,034±0,002 г/л до 0,025±0,001 г/л (p<0,01), але залишилася вірогідно вищою за показники контрольної групи (p<0,05). І тільки вірогідно знижена концентрація лізоциму до лікування та реабілітації у всіх 3 групах обстежених дітей (нормальний рівень – 0,028±0,003 г/л) у динаміці спостереження нормалізувалася. Так, у групі 1 концентрація лізоциму підвищилася з 0,015±0,001 г/л до 0,025±0,001 г/л (p<0,01); у групі 2 – з 0,021±0,001 г/л до 0,028±0,001 г/л (p<0,01), у групі 3 – з 0,018±0,001 г/л до 0,029±0,002 г/л (p<0,01). Щодо концентрації імуноглобулінів у сироватці крові обстежених дітей слід зазначити таке: нами не виявлено суттєвого впливу застосування комплексного лікування на рівень основних специфічних факторів імунного захисту імуноглобулінів класу G, A та M.

Дослідження імунних факторів у слині показало, що в обстежених дітей усіх 3 груп до лікування визначалося вірогідне зниження концентрації sIgA і IgA та значне підвищення концентрації IgG щодо показників дітей контрольної групи (табл. 5).

Після лікування відмічалася позитивна динаміка щодо вмісту sIgA (секреторна форма), рівень якого в слині обстежених дітей початково був вірогідно зниженим порівняно з рівнем у контрольній групі і становив у гру-

пі 1 0,57±0,06 г/л, у групі 2 – 0,58±0,09 г/л, у групі 3 – 0,57±0,08 г/л проти 0,90±0,12 відповідно (p<0,05). Слід зазначити, що тільки в групі 1 (базисна терапія) після лікування рівень sIgA залишався вірогідно нижчим за показники в дітей контрольної групи – 0,61±0,05 г/л і 0,90±0,12 г/л відповідно (p<0,05), тоді як у групі 2 та групі 3 концентрація sIgA відповідала його вмісту в слині дітей групи контролю. Водночас, концентрація мономерного IgA вірогідно зросла після лікування в групі 1 з 0,039±0,003 г/л до 0,054±0,004 г/л, (p<0,05); у групі 2 – з 0,029±0,004 г/л до 0,071±0,005 г/л, (p<0,001); у групі 3 – з 0,033±0,003 г/л до 0,067±0,004 г/л, (p<0,001). Однак таке підвищення IgA у слині обстежених дітей усіх 3 груп не досягло рівня контрольних даних та після лікування і застосування реабілітаційно-профілактичних комплексів концентрація IgA залишилася ще вірогідно низькою порівняно з показниками групи 4 (p<0,05).

На початку лікування в дітей з РРП при коморбідному перебігу ГЕРХ II ступеня в слині спостерігалось достовірне підвищення концентрації IgG, що свідчить про порушення проникності слизових оболонок ротової порожнини та підвищену ексудацію цих білків із кровотоку. Зниження концентрації IgG в процесі лікування є позитивною ознакою, що свідчить про пригнічення локального запального процесу та поліпшення стану сполучної тканини.

Так, у групі 1 концентрація IgG знизилася з 0,064±0,005 г/л до 0,049±0,004 г/л (p<0,05), у групі 2 – з 0,065±0,007 г/л до 0,035±0,002 г/л (p<0,01); у групі 3 – з 0,062±0,005 г/л до 0,038±0,003 г/л (p<0,01). Але тільки в дітей групи 2 та групи 3 цей показник досяг значень контрольної групи, тоді як у слині дітей групи 1, які отримували базисну терапію, концентрація

Таблиця 6

Концентрація лізоциму в слині обстежених дітей у динаміці лікування, М±m

Група обстежених	Лізоцим, г/л	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	0,030±0,003*	0,036±0,002Δ
Група 2	0,044±0,005*	0,066±0,005**
Група 3	0,033±0,003*	0,043±0,003**,Δ
Група 4	0,067±0,004	

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників контрольної групи (p<0,05), ** – різниця достовірна порівняно зі станом до лікування в межах групи обстеження (p<0,05), Δ – різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи (p<0,05).

IgG після лікування залишилася ще достовірно вищою порівняно з показниками контрольної групи (0,049±0,004 г/л і 0,034±0,024 г/л, p<0,05). Відомо, що антибактеріальна та противірусна дія sIgA посилюється за рахунок збалансованої кооперації з комплементом і лізоцимом. Рівень останнього в слині дітей до дослідження був вірогідно нижчим за такий у дітей контрольної групи (табл. 6).

Після реабілітації концентрація лізоциму вірогідно зросла тільки в дітей групи 2 (з 0,044±0,005 г/л до 0,066±0,005 г/л, p<0,05) та групи 3 (з 0,033±0,003 г/л до 0,043±0,003 г/л, p<0,05). У групі 1 його концентрація в динаміці лікування зросла, але не вірогідно і становила 0,030±0,003 г/л і 0,036±0,002 г/л відповідно. Водночас, тільки в групі 2 рівень лізоциму досяг значень контрольної групи, тоді як у групі 1 та групі 3 цей показник залишився вірогідно нижчим за показники контрольної групи (відповідно 0,036±0,002 г/л, 0,043±0,003 г/л проти 0,067±0,004 г/л, p<0,01).

Таким чином, проведено дослідження стану системної неспецифічної резистентності та місцевого імунітету слизових оболонок ротової порожнини в дітей з РРП та ГЕРХ II ступеня до лікування свідчить про зниження імунної відповіді на інфекційні агенти в цієї категорії дітей, яка, своєю чергою, формується на тлі дефіциту вітаміну D.

Отримані нами результати збігаються з висновками багатьох дослідників про вплив дефіциту вітаміну D на частоту ГРЗ у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, на імунологічні та метаболічні порушення в них і на перебіг автоімунних захворювань [1,25]. Застосування вищенаведених реабілітаційно-профілактичних комплексів частково сприяло корекції дефіциту вітаміну D, концентрація якого в групі 2 і групі 3 після реабілітації була в межах недостатнього рівня (21–30 нг/мл) і в середньому в групі 2 становила 24,97±1,11 нг/мл, у групі 3 – 23,24±0,94 нг/мл, що потребує і в подальшому застосування препаратів вітаміну D для досягнення його достатнього рівня в межах 30–50 нг/мл.

Вивчення стану системного та місцевого імунітету в обстежених групах дітей після лікування довело, що розроблені комплекси позитивно вплинули на показники імунної системи. Зокрема, у дітей з РРП та ГЕРХ II ступеня після лікування відновилася функ-

ціональна активність нейтрофілів периферичної крові, але нормалізація показників фагоцитозу і НСТ-тесту спостерігалася в дітей групи 2, в яких до реабілітаційного комплексу входив препарат «Імунал» на основі соку ехінацеї пурпурової. Діюча речовина ехінацеї пурпурової – похідні кавової кислоти (цикорієва кислота та її ефіри), алкалами́ди і полісахариди, які стимулюють кровотворення, в результаті чого збільшується кількість лейкоцитів і підвищується їх фагоцитарна активність. З підвищенням активності фагоцитозу опосередковано пов'язана елімінація ЦІК у дітей групи 2 і групи 3 (до складу реабілітаційного комплексу останньої входив препарат «Мукоза композитум») і нормалізація концентрації лізоциму в сироватці крові, яка спостерігалася у всіх 3 групах обстежених дітей.

Вивчення місцевого імунітету в обстежених дітей після лікування показало, що додавання препаратів «Імунал», «Мукоза композитум» та Смарт Омега до реабілітаційно-профілактичного комплексу сприяло частковій нормалізації локальних факторів захисту на рівні слизових ротової порожнини, що підтвердила позитивна динаміка у відновленні балансу в слині дітей специфічних sIgA, IgA, IgG та неспецифічних (лізоцим) факторів. Застосування вищенаведених препаратів було ефективнішим у плані стимуляції продукції sIgA у групі 2 і групі 3, тоді як у групі 1 (базисна терапія) рівень sIgA після лікування залишився вірогідно нижчим за показники контрольної групи (група 4). У всіх 3 групах відмічалася позитивна динаміка при визначенні мономерної форми IgA, яка менш ефективна в процесах зв'язування антигенів різноманітних мікроорганізмів, але разом з sIgA та лізоцимом сприяє зниженню антигенного навантаження на слизові верхніх дихальних шляхів,

пригнічує активність мікробних гідролаз, здатних руйнувати димерну форму sIgA та переводити її в мономерну [5,21].

Часткове відновлення захисної функції на рівні слизових оболонок ротової порожнини призводить до репарації і слизових оболонок шлунково-кишкового тракту за рахунок зменшення мікроаспірацій, пов'язаних із гастро-езофагеальним рефлюксом. Такий ефект досягається певними складовими препарату «Імунал», що впливають на фактори неспецифічного імунітету; компонентами препарату «Мукоза композитум», які оптимізують процеси регенерації слизових оболонок респіраторного та шлунково-кишкового тракту, чинять протизапальну, антиспастичну, муколітичну та секретомоторну дію; омега-3 ПНЖК, які є складовими препарату «Смарт Омега» та відіграють ключову роль у функціонуванні клітинних мембран і відповідно всіх органів та систем організму дитини.

Висновки

У дітей з РРП на тлі GERX II ступеня спостерігалася знижена концентрація 25(OH)D у сироватці крові, яка знаходилася в межах дефіциту — недостатності вітаміну D у 90% випадків, що може бути підґрунтям для формування вторинного імунодефіцитного стану.

Для корекції виявленого дефіциту — недостатності вітаміну D додавання холекальциферолу в дозі 4000 МО/добу впродовж одного місяця до реабілітаційно-профілактичного комплексу підвищило ймовірність досягнення оптимального рівня вітаміну D у сироватці крові обстежених дітей.

Застосування реабілітаційно-профілактичного комплексу з додаванням препаратів

«Імунал», Смарт Омега і препарату вітаміну D на тлі базисної терапії GERX найбільш ефективно вплинуло на відновлення фізіологічного стану фагоцитарної системи в цілому, нормалізацію рівня лізоциму та вмісту ЦІК у сироватці крові обстежених дітей.

Використання препаратів «Імунал», «Мукоза композитум», Смарт Омега та препарату вітаміну D у комплексній профілактиці гострої респіраторної патології в дітей з РРП на тлі GERX II ступеня було більш показовим у плані стимуляції продукції специфічних факторів, особливо sIgA та неспецифічних факторів місцевого імунітету (лізоцим), на відміну від базисної терапії.

Аналіз динаміки скарг із боку системи травлення після проведеного лікування засвідчив достовірне ($p < 0,05$), порівняно зі станом до лікування, зниження частки пацієнтів в усіх групах дослідження, які скаржилися на печію, відрижку кислим, регургітацію, біль в епігастрії, порушення сну внаслідок печії. Найбільш виражені позитивні зміни були в дітей групи 2, включаючи повну редукцію скарг на регургітацію та порушення сну внаслідок печії.

Під час проспективного спостереження дітей з частими ГРЗ на тлі GERX II ступеня виявлено позитивну динаміку за частотою захворювань та їх перебігом. Протягом двох років спостереження кількість епізодів респіраторних захворювань у групі 1 зменшилася в 1,2 раза на рік, у групі 2 — у 2 рази, у групі 3 — в 1,6 раза, що сприяло поліпшенню клінічного перебігу захворювання та скороченню термінів лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Berezenko VS, Myhayluk KZ, Shadrin VO, Krat VV. (2018). Features of vitamin D status in children with autoimmune hepatitis. *Perinatology and Pediatric. Ukraine*. 1 (73): 92–97. [Березенко ВС, Михайлюк ХЗ, Щедрін ВО, Крат ВВ. (2018). Особливості забезпеченості вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом. *Перинатологія та Педіатрія*. 1 (73): 92–97].
- Chernenkov YuV, Grozdov Tyu. (2010). Comparative effectiveness of homeopathic methods of treatment in children with chronic intestinal diseases. *Experimental and clinical gastroenterology*. 1: 71–75. [Черненко ЮВ, Гроздова ТЮ. (2010). Сравнительная эффективность использования гомеопатических методов лечения у детей с хроническими заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 1: 71–75].
- Deficiency and deficiency of vitamin D: epidemiology, diagnosis and treatment. According to the reference Prorozhnyuk, prof P Pludovsky. (2014). Donetsk: publisher Zaslavsky OYu: 262. [Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика та лікування. За ред проф Поворознюка, проф П Плудовські. (2014). Донецьк: видавець Заславський ОЮ: 262].
- Dimiloe S, Alexandra Nanzer, KimuliRyanna et al. (2010). Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *Journal of Steroid Biochemistry&Molecular Biology*. 120: 86–95.
- Drannik GN, Kurchenko AI, Drannik AG. (2009). Immune system of mucous membranes. *Physiological microflora and probiotics*. Kiev: Poligraf-Plus: 140. [Дранник ГН, Курченко АИ, Дранник АГ. (2009). Иммуная система слизистых. *Физиологическая микрофлора и пробиотики*. Киев: Полиграф-Плюс: 140].
- Ershov FI, Kiselev OI. (2005). Interferons and their inductors (from molecules to drugs). Moskva: GEOTAR-Media: 368. [Ершов ФИ, Киселев ОИ. (2005). Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). Москва: ГЭОТАР-Медиа: 368].

7. Ginde AA, Malsbath JM, Camargo CA. (2009). Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 169 (4): 384–399.
8. Gnateyko OZ, Dats—Opoka MI, Lychkovska OL, Tsylo TYu. (2016). The incidence of lesions of different systems and organs in children with gastroesophageal reflux disease. *Child health.* 6(74): 98–102. [Гнатейко ОЗ, Даць—Опока МІ, Личковська ОЛ, Цюлько ТЮ. (2016). Частота ураження різних систем та органів у дітей із гастроєзофагеальною рефлюксою хворобою. *Здоров'я дитини.* 6 (74): 98–102].
9. Gordiyenko SM. (1983). Comparative evaluation of the test results of nitroblue tetrazolium reduction in microscopic and spectrophotometric variants of the method with different tetrazolium salts. *Laboratory work.* 2: 21–23. [Гордиєнко СМ. (1983). Сравнительная оценка результатов теста восстановления нитросинего тетразолия при микроскопическом и спектрофотометрическом вариантах метода с различными солями тетразолия. *Лабораторное дело.* 2: 21–23].
10. Holick MF. (2011). Vitamin D deficiency in 2010: Health benefits of vitamin D and sunlight: a Date. *Nat Rev Endocrinol.* (7): 73–75.
11. Il'niysky RI. (2014). Immunological reactivity and correction of its violations by biological preparations in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Doctoral affairs.* 7–8: 22–27. [Ільницький РІ. (2014). Імунологічна реактивність та корекція її порушень біологічними препаратами у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень. Лікарська справа. 7–8: 22–27].
12. Israeli YuA, Belousov T, Bessalova AV and others. (2013). Polysystem approach to medical rehabilitation of recurrent bronchopulmonary diseases in adolescent children. *Medical almanac.* 2 (26): 139–142. [Израилян ЮА, Белоусова ТЕ, Беспалова АВ и др. (2013). Полисистемный подход к медицинской реабилитации рецидивирующих бронхолегочных заболеваний у детей подросткового возраста. *Медицинский альманах.* 2 (26): 139–142].
13. Ito M, Maruyama Y, Kitamura K et al. (2017). Randomized controlled trial of juzen-taiho-to in children with recurrent acute otitis media. *Auris Nasus Larynx.* 44 (4): 390–397.
14. Khan I, Samson SE, Grover AK. (2017). Antioxidant Supplements and Gastrointestinal Diseases: A Critical Appraisal. *Med Princ Pract.* 26 (3): 201–217.
15. Knyazheskaya NP, Baranova IA, Fabrika MP and others. (2012). New possibilities of treatment and prevention of ARVI in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Atmosphere. Pulmonol and an allergist.* 3: 16–20. [Княжеская НП, Баранова ИА, Фабрика МП и др. (2012). Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 3: 16–20].
16. Kwong CG, Bacharier LB. (2017). Microbes and the Role of Antibiotic Treatment for Wheezy Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 17 (5): 34.
17. Laye S, Nadjar A, Joffre C et al. (2018). Anti-Inflammatory Effects of Omega-3 Fatty Acids in the Brain: Physiological Mechanisms and Relevance to Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 70 (1): 12–38.
18. Lytkina IN, Malyshev NA. (2010). Prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections among epidemiologically significant populations. *Treatment physician.* 10: 66–69. [Лыткина ИИ, Малышев НА. (2010). Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Лечащий врач.* 10: 66–69].
19. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. (1965). Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.* 2 (3): 235–254.
20. Marushko RV, Stamboli LV, Bryuzina TS, Marushko TL. (2012). The use of food immunomodulation in inflammatory bowel diseases in young children. *Sci works of cooperation. NMAPO named after PL Shupika.* 21 (3). Kyiv: 277–283. [Марушко РВ, Стамболи ЛВ, Брюзина ТС, Марушко ТЛ. (2012). Применение пищевой иммуномодуляции при воспалительных заболеваниях кишечника у детей раннего возраста. *Зб наук праць співробіт НМАПО імені ПЛ Шупика.* 21 (3). Київ: 277–283].
21. Melnikov OF, Gavrilenko YuV. (2016). Clinico-immunological effectiveness of Lizac and Hepilor preparations in the treatment of acute pharyngitis in children. *Health of the child.* 5 (73): 26–30. [Мельников ОФ, Гавриленко ЮВ. (2016). Клинико-иммунологическая эффективность использования препаратов Лизак и Хепилор при лечении острых фарингитов у детей. *Здоровье ребенка.* 5 (73): 26–30].
22. Ministry of Health of Ukraine. (2013). On Approval of Uniform Clinical Protocols for Medical Assistance to Children with Digestive Disorders. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 59 dated January 29, 2013. [МОЗ України. (2013). Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59]. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/117384_531299.
23. Motavkina NS, Kovalev VM, Sharonov AS. (1979). Micromethod of quantitative determination of lysozyme. *Laboratory work.* 12: 722–724. [Мотавкина НС, Ковалев ВМ, Шаронов АС. Микрометод количественного определения лизоцима. *Лабораторное дело.* 12: 722–724].
24. Petrov VI, Anapchenko V.G, Ishmukhametov A.A. and others. (1983). Determination of circulating immune complexes in the blood of healthy donors and patients with bronchial asthma before and after hemosorption. *Immunology.* 3: 57–59. [Петров ВИ, Анапченко ВГ, Ишмухаметов АА и др. (1983). Определение циркулирующих иммунных комплексов в крови здоровых доноров и больных бронхиальной астмой до и после гемосорбции. *Иммунология.* 3: 57–59].
25. Pochynok TV. (2016). Correction of vitamin D deficiency and its influence on immunological and metabolic disorders in young children suffering from frequent respiratory diseases. *Child Health.* 2 (70): 41–46. [Починюк ТВ. (2016). Корекція дефіциту вітаміну D і його вплив на імунологічні та метаболічні порушення у дітей раннього віку, які страждають від частих респіраторних захворювань. *Здоровье ребенка.* 2 (70): 41–46].
26. Rossi GA, Colin AA. (2017). Respiratory syncytial virus-Host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatr Allergy Immunol.* 28 (4): 320–331.

Відомості про авторів:

Починюк Тетяна Вікторівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Н.Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465 17 89. <http://orcid.org/0000-0002-6725-7789>.

Стамболі Людмила Веніамінівна — к.б.н., с.н.с. лабораторії імунології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАНМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71.

П'янова Олександра Василівна — к.мед.н., гол. лікар Київської дитячої клінічної лікарні №9. Адреса: м. Київ, вул. Копиловська, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

Журавель Олена Валентинівна — аспірант каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465 17 89.

Сліпачук Лариса Валентинівна — к.м.н., асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465 17 89.

Вороніна Світлана Степанівна — к.мед.н., зав. відділення гастроентерології №4 Київської дитячої клінічної лікарні №9. Адреса: м. Київ, вул. Копиловська, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

Гур'єва Оксана Василівна — лікар гастроентерологічного відділення №4 Київської дитячої клінічної лікарні №9. Адреса: м. Київ, вул. Копиловська, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

Стаття надійшла до редакції 12.08.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 р.

Егяна Айдын кызы Гасимова

Современные нейрохимические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза неонатальных судорог

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 32-35. doi 10.15574/SP.2020.110.32

For citation: Yegana Aydin Gasimova. (2020). Modern neurochemical and molecular genetic aspects of the pathogenesis of neonatal seizures. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 32-35. doi 10.15574/SP.2020.110.32

Освещены современные аспекты патогенеза неонатальных судорог (НС). Рассмотрены основные механизмы развития перинатальных повреждений головного мозга, основополагающих в генезе НС. Изложены перспективы исследования по изучению возможностей молекулярно-генетического прогнозирования индивидуального риска ишемии и развития НС. Подробно описаны механизмы ишемического повреждения мозга в период новорожденности, а также роль глутамата — основного возбуждающего нейромедиатора, действующего на NMDA-рецепторы, которые регулируют электрическую активность нейронов. Акцентировано внимание на участие металлопротеиназ, в первую очередь, ММП-9, разрушающей коллаген IV типа (главный компонент базальной мембраны церебрального эндотелия) и создающей условия для миграции клеток через гематоэнцефалический барьер, что вызывает цитокиновый шторм и развитие воспаления, приводящего к НС. Проанализирована возможная роль кальцийзависимых протеиназ — кальпаинов в развитии НС, поскольку при некоторых формах патологии центральной нервной системы наблюдается неконтролируемая гиперактивация кальпаинов, приводящая к срыву регуляции нейромедиаторной передачи, что может, в свою очередь, стать дополнительным фактором развития нейродегенеративного процесса в головном мозге и судорог. Также представлены результаты исследований, посвященных роли ионных каналов, обеспечивающих синаптическую передачу возбуждения от возбужденного нейрона на другие клетки. Показано, что молекулярные дефекты ионных каналов могут быть одним из факторов развития НС. Показаны перспективы изучения генетического полиморфизма ферментов, принимающих участие в патогенезе ишемического поражения мозга, исходя из представлений о патогенезе церебральных нарушений, в основе которых лежит окислительное повреждение, у новорожденных детей. Изложены современные принципы терапии НС, их главная цель — это купирование симптомов основного заболевания, обеспечение нормализации кровообращения и метаболизма головного мозга, оптимизация условий функционирования сохранившихся структур мозга для предупреждения формирования тяжелых неврологических осложнений, а также поддержание оптимальных параметров дыхания, глюкозо-электролитного состава крови и теплового режима. На основании приведенных данных сделан вывод о необходимости ранней диагностики НС, которая определяется тем, что судороги у новорожденного обычно обусловлены серьезными повреждениями его мозга, а в ряде случаев — жизнеугрожающими состояниями, своевременная диагностика которых способствует раннему началу специфического лечения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденный, ишемия мозга, неонатальные судороги.

Modern neurochemical and molecular genetic aspects of the pathogenesis of neonatal seizures

Yegana Aydin Gasimova

Scientific-Research Institute of Pediatrics named after K. Faradzheva, Baku, Azerbaijan

The article is devoted to the modern aspects of the pathogenesis of neonatal seizures (NS). The main mechanisms of the development of perinatal brain injuries, which are fundamental in the genesis of NS, are considered, the prospects for research devoted to the study of the possibilities of molecular genetic prediction of the individual risk of ischemia and the development of NS are outlined. The mechanisms of ischemic brain damage during the neonatal period and the role of glutamate, the main excitatory neurotransmitter acting on NMDA receptors that regulate the electrical activity of neurons, are described in detail. The review focuses on the involvement of metalloproteinases, primarily MMP-9, which destroys type IV collagen, which is the main component of the basement membrane of the cerebral endothelium, and creates conditions for cell migration across the BBB, thereby causing a cytokine storm and the development of inflammation, leading to NS. The possible role of calcium-dependent proteinases — calpains in the development of NS is analyzed, since in some forms of CNS pathology, uncontrolled hyperactivation of calpains is observed, leading to a disruption of the regulation of neurotransmitter transmission, which can, in turn, become an additional factor for the development of the neurodegenerative process in the brain and the development of seizures. Also are presented the results of studies devoted to the role of ion channels, providing synaptic transmission of excitation from an excited neuron to other cells. It has been shown that molecular defects in ion channels can be one of the factors that create prerequisites for the development of NS. The article shows the prospects for studying the genetic polymorphism of enzymes involved in the pathogenesis of ischemic brain damage, based on ideas about the pathogenesis of cerebral disorders in newborns, which are based on oxidative damage. The concluding part of the article outlines the modern principles of NS therapy, their main goal is to relieve the symptoms of the underlying disease, to ensure the normalization of blood circulation and brain metabolism, to optimize the conditions for the functioning of the preserved brain structures to prevent the formation of severe neurological complications, as well as to maintain optimal parameters of respiration, glucose-electrolyte composition of blood and thermal regime. Based on the data presented, it is concluded that early diagnosis of NS is necessary, which is determined by the fact that seizures in newborns are usually caused by serious damage to the child's brain, and in some cases — by life-threatening conditions, the timely diagnosis of which contributes to the early onset of specific treatment.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: newborn, cerebral ischemia, neonatal seizures.

Сучасні нейрохімічні і молекулярно-генетичні аспекти патогенезу неонатальних судом

Егяна Айдын кизи Гасимова

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

Висвітлено сучасні аспекти патогенезу неонатальних судом (НС). Розглянуто основні механізми розвитку перинатальних ушкоджень головного мозку, визначальних у генезі НС. Наведено перспективи дослідження щодо вивчення можливостей молекулярно-генетичного прогнозування індивідуального ризику ішемії й розвитку НС. Детально описано механізми ішемічного ушкодження мозку в період новонародженості, а також роль глутамату — основного збудливого нейромедіатора, що діє на NMDA-рецептори, які регулюють електричну активність нейронів. Акцентовано увагу на участь металлопротеїнази, насамперед ММП-9, яка руйнує колаген IV типу (головний компонентом базальної мембрани церебрального ендотелію) і створює умови для міграції клітин через гематоенцефалічний бар'єр, що викликає цитокиновий шторм і розвиток запалення, яке призводить до НС.

Проаналізовано можливу роль кальційзалежних протеїназ — кальпаїнів у розвитку НС, оскільки при деяких формах патології центральної нервової системи спостерігається неконтрольована гіперактивація кальпаїнів, яка призводить до зриву регуляції нейромедіаторної передачі, що може, своєю чергою, стати додатковим фактором розвитку нейродегенеративного процесу в головному мозку і судом. Також наведено результати досліджень щодо ролі іонних каналів, які забезпечують синаптичну передачу збудження від збудженого нейрона на інші клітини. Показано, що молекулярні дефекти іонних каналів можуть бути одним із факторів розвитку неонатальних судом. Висвітлено перспективи вивчення генетичного поліморфізму ферментів, що беруть участь у патогенезі ішемічного ураження мозку, кризь призму уявлять про патогенез церебральних порушень, в основі яких лежить окислювальне uszkodження, у новонароджених дітей. Викладено сучасні принципи терапії НС, їх головна мета — купірування симптомів основного захворювання, забезпечення нормалізації кровообігу і метаболізму головного мозку, оптимізація умов функціонування структур мозку, що збереглися, для попередження формування тяжких неврологічних ускладнень, а також підтримка оптимальних параметрів дихання, глюкозо-електролітного складу крові й теплового режиму. На підставі наведених даних зроблено висновок про необхідність ранньої діагностики НС, яка визначається тим, що судоми в новонародженого зазвичай обумовлені серйозними uszkodженнями його мозку, а в ряді випадків — станами, що загрожують життю, своєчасна діагностика яких дає змогу вчасно розпочати специфічне лікування.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджений, ішемія мозку, неонатальні судоми.

Проблема перинатальних пошкоджень Головного мозга является ведущей в неонатологии и неврологии детского возраста. Осложнением, а иногда единственным клиническим проявлением повреждений головного мозга, а также целого ряда неврологических заболеваний и патологических состояний у новорожденных являются неонатальные судороги (НС) [12]. Неонатальные судороги — генерализованная реакция нервной системы новорожденного на различные неврологические, соматические, эндокринные и метаболические расстройства, возникающие в первые 4 недели жизни. По данным зарубежных исследований, частота НС колеблется в разных странах от 0,7% до 14%. Наиболее частое время дебюта НС — первая неделя жизни (80%), приступы могут быть проходящими, кратковременными, однако отражают степень тяжести повреждения незрелого головного мозга [1,12]. У недоношенных детей риск развития НС выше по сравнению с доношенными (1,1–8,6 на 1000 живорожденных) — от 57,5 до 132 на 1000 живорожденных (масса тела при рождении — <1500 г).

Критерии НС как наиболее частого и угрожающего жизни состояния в перинатологии до сих пор не определены. Немногим клиницистам известно, что для новорожденных более типичны скрытые судороги — так называемые, «электрографические приступы» [14]. Большинство электрических приступов не сопровождаются клиническими проявлениями, в то же время не все клинические припадки коррелируют с изменениями на электроэнцефалограмме.

Актуальность исследования НС определяется не только их недостаточной изученностью, но и в большей степени тяжелыми неврологическими последствиями, а именно — двигательными нарушениями, когнитивным дефицитом, социальной дезадаптацией и формированием поздней эпилепсии [1,10]. В настоящее время среди методов оценки функциональных аспек-

тов церебрального повреждения для определения объема и оптимизации лечебных и реабилитационных мероприятий у новорожденного с неонатальными судорогами в качестве наиболее перспективных в клинической практике рассматриваются два основных направления — методы изучения мозгового кровотока и нейробиохимические методы. Несмотря на то, что идеальные маркеры НС как признака повреждения головного мозга так и не найдены, повышение содержания нейроспецифических белков в крови и других биологических жидкостях, факторы повреждения эндотелия сосудистой стенки, а также нарушения гемостаза могут ассоциироваться с признаками ранних неврологических нарушений, с частотой развития судорог, объемом повреждений головного мозга, ранними клиническими ухудшениями, прогностическими признаками исхода заболевания [12,14]. Хотя определение отдельных маркеров может не обладать достаточной диагностической значимостью для точной диагностики НС, однако одновременное комплексное определение нескольких маркеров может быть диагностически значимым [1,12,15].

Несмотря на клинически обоснованное использование методов нейровизуализации для диагностики большинства неврологических заболеваний у новорожденных, даже в современных условиях в 3–10% случаев не удается установить причину НС. Причинами НС являются многие патологические процессы у матери и ребенка, в том числе метаболические нарушения, врожденные корковые мальформации, инфекции [11,12].

Патогенез НС в целом сложен и не до конца изучен. По данным литературы последних десятилетий, большинство авторов склоняются к гипоксически-ишемическим поражениям мозга в перинатальном периоде как основной причине возникновения НС. Считается, что все перинатальные поражения центральной нервной системы, по сути, представляют собой

цереброваскулярные расстройства [6,11]. Так, по мнению J.M. Rennie, судороги представляют собой общий ответ мозга на произошедший инсульт [9]. D. Evans и M. Levene особое внимание обращают на значение гипоксии-ишемии средней степени тяжести и тяжелой, когда НС появляются в первые 24 часа жизни ребенка и имеют неблагоприятный прогноз [3].

Одним из механизмов ишемического повреждения является вовлечение в патологический каскад системы выделения и рецепции глутамата — основного возбуждающего нейромедиатора, действующего на NMDA-рецепторы — основные возбуждающие нейрорецепторы, регулирующие электрическую активность нейронов. Эти рецепторы локализируются на поверхности эпителия микрососудов, формирующих гематоэнцефалический барьер и участвуют в регуляции функции микрососудов [6,12,15]. Открытие влияний NMDA-рецепторов на функционирование церебральных сосудов значительно приблизило нас к пониманию механизмов развития ишемии. Дегградация NMDA-рецепторов вследствие процессов нейротоксичности, которые лежат в основе ишемического повреждения мозга, позволяет судить о степени поражения церебральных сосудов [4,14,10].

В последние годы в экспериментальных исследованиях по раскрытию механизмов гипоксических повреждений гематоэнцефалического барьера у новорожденных изучаются матриксные металлопротеиназы (ММП) — семейство ферментов, разрушающих белки внеклеточного матрикса [6,11]. Гипоксия и ишемия нервной ткани приводит к активации перекисного окисления липидов, повышению образования свободных радикалов и активности матриксных металлопротеиназ — протеолитических ферментов, основная роль которых заключается в дегградации соединительно-тканного матрикса тканей [1,10]. Один из ферментов этого семейства ММП-9 разрушает коллаген IV типа (главный компонент базальной мембраны церебрального эндотелия) и создает условия для миграции клеток через гематоэнцефалический барьер, вызывая тем самым цитокиновый шторм и воспаление, вследствие чего могут возникать судороги у новорожденных детей [6,14].

Роль кальцийзависимых протеиназ — кальпаинов в развитии НС остается малоизученной. Кальпаины — это семейство внутриклеточных цистеиновых кальцийзависимых

протеаз, имеющих максимальную протеолитическую активность при нейтральных значениях pH. Физиологические функции кальпаинов полностью обусловлены их протеолитической активностью. Субстратами кальпаинов являются рецепторы, киназы, фосфатазы, белки цитоскелета и синаптосомальные белки [4,10]. Некоторые из них расщепляются до аминокислот, хотя большинство подвергается ограниченному протеолизу, что приводит к изменению функциональной активности белков, появлению у них новых свойств. Кальпаины принимают участие в регуляции многих физиологических функций, в том числе в модуляции синаптической передачи. Благодаря своей способности к ограниченному протеолизу белков и пептидов, кальпаины вовлечены в процессы синтеза, упаковки, высвобождения и обратного захвата некоторых нейромедиаторов, а также способны модифицировать рецепторы к ним. При некоторых формах патологии центральной нервной системы наблюдается неконтролируемая гиперактивация кальпаинов, приводящая к срыву регуляции нейромедиаторной передачи, что может, в свою очередь, стать дополнительным фактором для развития нейродегенеративного процесса в головном мозге и возникновения судорог [4,10,12].

Особое внимание следует уделить физиологическим процессам, происходящим в клетках мозга — нейронах, а именно в ионных каналах (ИК) клеточной мембраны, которые имеют огромное значение для жизни клеток. Именно ИК обеспечивают обмен клетки с окружающей средой веществом, энергией и информацией, с них начинаются и ими поддерживаются процессы возбуждения и торможения в нервной системе и мышцах, они (вместе и другими молекулярными рецепторами) обеспечивают восприятие клеткой внешних сигналов [1,8,11]. С помощью ИК происходит передача в клетку управляющих сигналов из окружающей её среды и обеспечивается синаптическая передача возбуждения от возбужденного нейрона на другие клетки. По мнению некоторых авторов, идентификация молекулярных дефектов, имеющих отношение к патологии ИК, — важный шаг в понимании эпилептогенеза [13,15].

В настоящее время активно проводятся исследования по поиску генов-кандидатов развития многофакторной сосудистой патологии во всех возрастных группах. Гены, принимающие участие в патогенезе ишемического поражения мозга, можно разделить на следующие

щие категории: гены факторов риска ишемии; гены, влияющие на сосудистую реактивность; гены, определяющие устойчивость вещества мозга к ишемии [2,8]. Эти категории не являются взаимоисключающими. На современном этапе изучение генетической изменчивости ферментов и определение их роли в развитии перинатальных заболеваний у новорожденных детей приоритетно. Учитывая патогенез церебральных нарушений у новорожденных, в основе которого лежит окислительное повреждение и ишемия, разумно предположить, что полиморфизм генов влияет на развитие и исход неонатальных судорог [2,4]. В связи с этим в последние годы одним из возможных подходов к решению данной проблемы считается выделение и изучение групп генов, потенциально вовлеченных в патогенез заболевания [2,5].

Риск неблагоприятных неврологических исходов у пациентов с НС достаточно высок. Это диктует необходимость своевременной диагностики НС и определения их рациональной терапевтической тактики [5,10]. Терапия НС зависит, прежде всего, от причины их возникновения. Поэтому главная цель — это купирование симптомов основного заболевания, обеспечение нормализации кровообращения и метаболизма головного мозга, оптимизация условий функционирования сохранившихся

структур мозга для предупреждения формирования тяжелых неврологических осложнений, а также поддержание оптимальных параметров дыхания, глюкозо-электролитного состава крови и теплового режима [4,7]. Недооценка тяжести состояния новорожденных может быть причиной гиподиагностики судорожного синдрома, позднего начала лечения и, соответственно, возрастания риска развития стойкого неврологического дефицита [1,7].

Таким образом, очевидно, что в основе НС лежат сложные патогенетические механизмы, обуславливающие гетерогенность нейрохимических маркеров и их роли в дифференциальной диагностике данных состояний. Необходимость ранней диагностики НС определяется следующими аспектами: судороги у новорожденных обычно обусловлены серьезными повреждениями мозга ребенка, а в ряде случаев — жизнеугрожающими состояниями, своевременная диагностика которых способствует раннему началу специфического лечения. При этом особое внимание следует уделять диагностике не визуализируемых НС в комплексе с установлением этиологии, что является важным клиническим критерием прогноза когнитивного развития детей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abend NS, Jensen FE, Inder TE, Volpe JJ. (2018). Neonatal seizures. In: Volpe's Neurology of the newborn. Eds Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, Perlman JM. Elsevier: 275–324.
2. Baumer FM, Wusthoff CJ. (2018). Neonatal seizures: evaluation, treatment and prognosis. In: Fetal and neonatal brain injury. Eds Stevenson DK, Benitz WE, Sunshine Ph, Hintz SR, Druzin ML. 5th ed. Cambridge University Press: 655–681.
3. Evans D, Levene M. (1998, Jan). Neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 78 (1): F70-F75. doi: 10.1136/fn.78.1.f70.
4. Fox CK, Glass HC, Sidney S, Smith SE, Fullerton HJ. (2016). Neonatal seizures triple the risk of a remote seizure after perinatal ischemic stroke. Neurology. 86: 1–8.
5. Lai YH, Ho CS, Chiu NC et al. (2013). Prognostic factors of developmental outcome in neonatal seizures in term infants. Pediatr Neonatol. 54 (3): 166–172. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.01.001.
6. Malinina EI, Chernysheva TV, Rychkova OA, Mazalova MV, Yuzhakova NYu. (2019). Koncentraciya matriksnyh metalloproteinaz-2,9 u novorozhdennyh s perinatal'noj gipoksiej. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya: 2. [Малинина ЕИ, Чернышова ТВ, Рычкова ОА, Мазалова МВ, Южакова НЮ (2019). Концентрация матричных металлопротеиназ-2,9 и новорожденных с перинатальной гипоксией. Современные проблемы науки и образования: 2]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28636>.
7. Pisani F, Facini C, Pavlidis E, Spagnoli C, Boylan G. (2015). Epilepsy after neonatal seizures: literature review. Eur J Paediatr Neurol. 19: 6–14. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.
8. Pisani F, Percesepe A, Spagnoli C. (2018). Genetic diagnosis in neonatal-onset epilepsies: back to the future. European journal of paediatric neurology. 22 (2): 354–357. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.02.006.
9. Rennie JM. (1997, Feb). Neonatal seizures. Eur J Pediatr. 156 (2): 83–87. doi: 10.1007/s004310050559.
10. Rodriguez-Yanez M, Castillo J. (2008). Role of inflammatory markers in brain ischemia. Curr Opin Neurol. 21 (3): 353–357.
11. Siddharth VJ, Amit M, Srinivasakumar P, Wallendor M, Culver JP, Zempel JM. (2017, May). Prediction of Neonatal Seizures in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Using Electroencephalograph Power Analysis. Pediatric Neurology: 64–70e2.
12. Silverstein FS, Jensen FE. (2007, Aug). Neonatal seizures. Ann Neurol. 62 (2): 112–120.
13. Spagnoli C, Cilio MR, Pavlidis E, Pisani F. (2014). Symptomatic Neonatal Seizures Followed by Febrile Status Epilepticus: The two-Hit Hypothesis for the Subsequent Development of Epilepsy. Journal of Child Neurology. 30 (5): 615–618.
14. Thibeault-Eybalin M-P, Lortie A, Carmant L. (2009). Neonatal seizures: do they damage the brain? Pediatr Neurol. 40 (3): 175–180. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.026.
15. Vasudevan C, Levene M. (2013). Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. Seminars in Fetal&Neonatal Medicine. 18 (4): 185–191.

Відомості про авторів:

Гасимова Егяна Айдын кызы — доктор философии по медицине, научный руководитель отделения Анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Научно-исследовательский Институт Педиатрии им. К. Фараджевой, Баку, Азербайджан, ул. Б. Багировой, 15.

Статья надійшла до редакції 28.07.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 р.

I.С. Лісецька, М.М. Рожко

Паління, як чинник ризику виникнення захворювань тканин пародонту

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 36-43. doi 10.15574/SP.2020.110.36

For citation: Lisetska IS, Rozhko MM. (2020). Smoking as a risk factor for periodontal disease. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 36-43. doi 10.15574/SP.2020.110.36

Проведено огляд літератури щодо механізму виникнення захворювань тканин пародонту під впливом паління. Проаналізовано дані про поширення шкідливої звички людства — паління як традиційних сигарет, так і альтернативних його видів. Паління — найпоширеніша шкідлива звичка в світі, що набула характеру епідемії. На сьогодні сигарети розглядаються як наркотичні речовини, тому що з кожною випаленою сигаретою людина отримує певну дозу нікотину, яка з часом викликає залежність організму і розвиток наркоманії, це найрозповсюдженіший вид побутової наркоманії, що становить серйозну соціальну та медичну проблему. Крім того, ще в 2002 р. тютюновий дим було офіційно оголошено канцерогеном, що не має безпечного рівня навантаження ним. Однаково шкідливо діє на організм активне й пасивне куріння, яке підриває здоров'я людини та загрожує її життю. Ротова порожнина (РП) — це перший бар'єр на шляху тютюнового диму в організмі людини. Вплив тютюнопаління на органи і тканини РП, як і на весь організм, насамперед визначається інтенсивністю та тривалістю хімічної, фізичної та термічної дії, а також індивідуальними морфофункціональними особливостями слизової оболонки ротової порожнини (СОРП). Паління негативно впливає на органи РП, викликаючи специфічні для курців стоматологічні захворювання, такі як онкологічні новоутворення, лейкоплакія Таппейнера, меланоз курців, а також поглиблює та сприяє прогресуванню стоматологічних захворювань, що вже існують, наприклад тканин пародонту. Встановлено, що існує кореляційна залежність між інтенсивністю і стажем паління та виникненням і розвитком патологічних змін у різних органах та системах. Вивчення механізмів впливу традиційного та альтернативних видів паління на тканини пародонту та СОРП в осіб підліткового та юнацького віку залишається не завершеним. У зв'язку з цим дослідження, спрямовані на уточнення клінічних особливостей розвитку і перебігу основних стоматологічних захворювань у курців, особливо підліткового та юнацького віку, а також пошук ефективних лікувальних-профілактичних програм залишаються актуальними.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: паління, сигарети, тютюн, захворювання тканин пародонту.

Smoking as a risk factor for periodontal disease

I.S. Lisetska, M.M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

A review of the literature on the mechanisms of periodontal disease under the influence of smoking. The data on the spread of the harmful habit of mankind — smoking both traditional cigarettes and alternative types of smoking — are analyzed. Smoking is the most common epidemic in the world. Today, cigarettes are considered drugs because with each cigarette burned, a person receives a certain dose of nicotine, which over time causes addiction and the development of addiction, the most common type of domestic addiction, which is a serious social and medical problem. In addition, back in 2002, tobacco smoke was officially declared a carcinogen that does not have a safe level of exposure to it. Active and passive smoking are equally harmful to the body, undermining a person's health and threatening his life. The oral cavity (RP) is the first barrier to tobacco smoke in the human body. The effect of smoking on the organs and tissues of the RP, as well as on the whole body, is primarily determined by the intensity and duration of chemical, physical and thermal action, as well as individual morphofunctional features — oral mucosa (SORP). Smoking adversely affects the organs of RP, causing smoker-specific diseases such as cancer, Tappeiner's leukoplakia, smoker's melanosis, and deepens and promotes the progression of pre-existing dental diseases, such as periodontal tissue. It is established that there is a correlation between the intensity and experience of smoking and the occurrence and development of pathological changes in different organs and systems. The study of mechanisms of traditional and alternative types of smoking on periodontal tissues and SORP in adolescents and adolescents remains incomplete. In this regard, research aimed at clarifying the clinical features of the development and course of major dental diseases in smokers, especially adolescents and adolescents, as well as the search for effective treatment and prevention programs remain relevant. The study of the mechanisms of influence of traditional and alternative types of smoking on periodontal tissues and SORP in adolescents and adolescents remains incomplete. In this regard, research aimed at clarifying the clinical features of the development and course of major dental diseases in smokers, especially adolescents and adolescents, as well as the search for effective treatment and prevention programs remain relevant.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: smoking, cigarettes, tobacco, periodontal disease.

Курение, как фактор риска возникновения заболеваний тканей пародонта

И.С. Лисецкая, М.М. Рожко

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Проведен обзор литературы о механизме возникновения заболеваний тканей пародонта под влиянием курения. Проанализированы данные о распространении вредной привычки человечества — курение как традиционных сигарет, так и альтернативных его видов. Курение — самая распространенная вредная привычка в мире, которая приобрела характер эпидемии. Сегодня сигареты рассматриваются как наркотические вещества, потому что с каждой выкуренной сигаретой человек получает определенную дозу никотина, которая со временем вызывает зависимость организма и развитие наркомании. Это самый распространенный вид бытовой наркомании, который представляет серьезную социальную и медицинскую проблему. Кроме того, еще в 2002г. табачный дым было официально объявлено канцерогеном, не существует безопасного уровня нагрузки ним. Однако вредно действует на организм активное и пассивное курение, которое подрывает здоровье человека и угрожает ее жизни. Ротовая полость (РП) — это первый барьер на пути табачного дыма в организме людини. Влияние курения на органы и ткани РП, как и на весь организм, прежде всего определяется интенсивностью и продолжительностью химического, физического и термического воздействия, а также индивидуальными морфофункциональными особенностями слизистой оболочки ротовой полости (СОРП). Курение негативно влияет на органы РП, вызывая специфические для курильщиков заболевания, такие как онкологические новообразования, лейкоплакия Таппейнера, меланоз курильщиков, а также углубляет и способствует прогрессированию стоматологических заболеваний, которые уже существуют, например тканей пародонта. Установлено, что существует корреляционная зависимость между интенсивностью и стажем курения и возникновением и развитием патологических изменений в различных органах и системах. Изучение механизмов влияния традиционного и альтернативных видов курения на ткани пародонта и СОРП у лиц подросткового и юношеского возраста продолжается. В связи с этим исследования, направленные на уточнение клинических особенностей развития и течения основных стоматологических заболеваний у курильщиков, особенно подросткового и юношеского возраста, а также поиск эффективных лечебно-профилактических программ остаются актуальными.

Автори заявляють об отсутствиі конфлікту інтересів.

Ключевые слова: курение, сигареты, табак, заболевания тканей пародонта.

На сьогодні паління, найпоширеніша шкідлива звичка в світі, що набула характеру епідемії, широко поширеної серед чоловіків, жінок і дітей [38]. Європа посідає серед усіх регіонів ВООЗ перше місце з розповсюдження щоденного паління серед дорослих (10–38%, у залежності від країни) та підлітків, експерти оцінюють ситуацію з палінням в Україні як критичну, оскільки до цієї звички щорічно долучаються понад 500 тисяч молодих людей [18]. За даними МОЗ України 19 млн населення палять сигарети, із кожним роком цей показник стрімко зростає, за споживанням сигарет країна посідає 17-е місце у світі. Загалом, число курців серед населення за останні 10 років збільшилося у п'ять разів [31,32,46]. На сьогодні сигарети розглядаються як наркотичні речовини, тому що з кожною випаленою сигаретою людина отримує певну дозу нікотину, яка з часом викликає залежність організму і розвиток наркоманії, це найрозповсюдженіший вид побутової наркоманії, що становить серйозну соціальну та медичну проблему [1,31]. Крім того, ще в 2002 р. тютюновий дим було офіційно оголошено канцерогеном, що не має безпечного рівня навантаження ним. Щорічно паління вбиває 7 млн людей, 890000 з яких є пасивними курцями. Пасивне й активне паління однаково негативно впливає на здоров'я людини. Активні і пасивні курці вдихають однакову кількість токсинів. За приблизними оцінками ВООЗ (2016), близько 40% дитячого населення пасивно палять внаслідок активного паління їх батьків. Дослідниками було встановлено, що концентрація головного маркера навантаження тютюновим димом — котиніна у 55% дітей підвищена [12,33,43].

Викликає занепокоєння той факт, що паління тютюну є дуже поширеним серед підлітків та дітей, у яких досить швидко виникає звикання до нікотину: кожний третій підліток 12–14 років і кожний другий підліток старший за 15 років палить сигарети. Біля 80% людей починають палити сигарети у віці до 18 років. [26,31].

Разом з тим, за останні роки в нашій країні спостерігається позитивна тенденція до зниження рівня поширеності паління традиційних сигарет серед підлітків та молоді, але водночас відбувається зростання популярності альтернативних видів паління, а саме електронних сигарет (Е-сигарети, вейпи), пристроїв для нагрівання тютюну (IQOSi), а подекуди — виробів зі зниженим вмістом тютюну (нюхальний, жувальний тютюн тощо). Так, наприклад,

кількість вейперів швидко зростає: якщо у 2013 році їх було 2,8 млн осіб, то у 2015 році — вже 5,1 млн. Частка підлітків, що палили електронні сигарети, становила 18,4% (хлопці — 22,6%, дівчата — 14,0%, $p < 0,05$), що у 2 рази перевищує частку щоденних курців традиційних сигарет — 9,2% опитаних (10,8% хлопців і 7,7% дівчат) [9,16,19].

Через це в усьому світі паління залишається важливою проблемою всебічного та глибокого вивчення механізмів патогенетичного впливу екзо- та ендогенних факторів, а саме, шкоди паління на функціональний стан органів і систем організму, на здоров'я людини в цілому та розробку на основі цього необхідних діагностичних критеріїв і оптимальних методів профілактики та лікування захворювань, що виникають під їх дією [22,23,34].

Численними дослідженнями було вивчено склад тютюнового диму і механізм токсичної дії його компонентів. У димі сигарет міститься біля 1900 компонентів, під впливом яких можлива токсична, мутагенна та канцерогенна дія на організм людини. До його складу входять нікотин, аміак, піримідинові основи, діоксин, оксид вуглецю, сірководень, ціаніди, синильна, оцтова й мурашина кислоти, поліфеноли, частинки нікелю, кадмію, полонію та інші токсичні речовини, що потрапляють в організм людини під час затягування з димом. Наприклад, одна сигарета містить близько 1 г тютюну та від 1,2 до 2,5 мкг кадмію; в одній пачці (20 сигарет) міститься 100 мг нікотину, 32 мг аміаку, 0,8 мг синильної кислоти, 0,4 мг оксиду вуглецю та багато інших речовин [31].

Електронна сигарета — це пристрій для куріння на акумуляторі з катриджом. Рідина катриджу містить пропіленгліколь і рослинний гліцерин у ролі розчинника, нікотин і ароматизатори; при цьому пропіленгліколь може підлягати термічній дегідратації й утворювати такі продукти, як ацетальдегід, формальдегід, пропіленоксид, ацетол, аліловий спирт, гліюксаль і метилгліюксаль, що володіють мутагенними властивостями. Більшість рідин, що входять до складу катриджів, ароматизовані, що можуть містити спирт, суміші терпенів і альдегідів, а також такі токсичні хімічні речовини, як діацетол і бензальдегід, що здатні викликати пошкодження легень. Крім того, при застосуванні електронних сигарет неможливо контролювати дозу нікотину, як при палінні традиційних (наприклад, 1–2 сигарети на добу). Було встановлено, що в клітинах епіте-

лію ясен відбувається процес вивільнення медіаторів запалення, що викликають каскад судинних реакцій або загибель клітин епітелію [4,7,9,11].

IQOS — це принципово новий спосіб вживання тютюну, що з'явився у відповідь на тренд здорового способу життя. Технологічно IQOS — пристрій для нагрівання тютюну, розроблений *Philip Morris International*. Його відмінність від сигарет в тому, що в сигареті тютюн підпалюється, а в IQOS — ні. Хоча експертний комітет, скликаний Агенцією з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) при Міністерстві охорони здоров'я і соціальних служб США, підтвердив, що система нагрівання тютюну виділяє значно менше шкідливих речовин у порівнянні зі звичайними сигаретами. Але при цьому не підтвердив, що при переході з сигарет на альтернативні системи отримання нікотину має місце довгострокове зниження захворюваності і смертності, що пов'язані з палінням. Крім того, було встановлено, що стіки для новітніх систем паління містять тютюн і викликають залежність. Відмовитися від їх вживання може бути так само складно, як і від паління звичайних сигарет, вони не допомагають відмовитися від паління. Бракує незалежних досліджень про їхній вплив на здоров'я, у тому числі — довгостроковий. Дослідження, проведені індустрією, не повинні братися до уваги, оскільки є маніпулятивними. Результати деяких останніх незалежних досліджень свідчать про те, що при використанні тютюнових виробів для нагрівання рівень деяких токсичних речовин, що виділяються, є в рази вищим, ніж у сигаретах [6,14,25].

Отже, наразі масштабних досліджень і переконливих результатів, які б свідчили на користь безпеки або небезпеки електронних пристроїв, немає. Існують поодинокі дослідження, проведені Міжнародним агентством з дослідження раку, які говорять про те, що бездимний тютюн є канцерогеном, викликає рак РП й підшлункової залози [9]. Ще менше досліджень щодо безпеки або небезпеки пристроїв для нагрівання тютюну (IQOSi).

Загалом паління відноситься до найпоширеніших етіопатогенетичних причин, що загрожує як загальному стану людини, так і стану РП і є фактором ризику більш ніж 20 хвороб, які становлять майже 75% у структурі причин смертності населення [13,23,37,43]. Тютюнопаління — однією з провідних причин ризику розвитку хронічних захворювань серцево-су-

динної, бронхолегеневої, шлунково-кишкової систем, онкологічних захворювань населення. Встановлено, що існує кореляційна залежність між інтенсивністю і стажем паління та виникненням і розвитком патологічних змін у різних органах та системах [7,24,28,42].

Відомо, що первинний вплив на організм людини, в тому числі і на стан РП, шкідливих компонентів диму тютюну відбувається безпосередньо через слизову оболонку ротової порожнини (СОРП) — перший бар'єр на шляху тютюнового диму в організмі людини, яка характеризується високим ступенем проникності, після чого продукти тютюнопаління після ряду хімічних перетворень потрапляють у кров'яне русло і таким чином досягають органів-мішеней, наприклад, потрапляють в слинні залози з кров'ю і виділяються зі слиною в РП. При цьому зміни, що виникають в ротовій рідині, СОРП, тканинах пародонту, слинних залоз, зубах можуть бути першими симптомами для діагностики захворювань, зумовлених тютюнопалінням [27,38,44]. Вплив тютюнопаління на органи і тканини РП, як і на весь організм, насамперед визначається початком паління, інтенсивністю і тривалістю хімічного, фізичного і термічного впливу, а також індивідуальними морфофункціональними особливостями СОРП. Чим більший стаж паління, тим інтенсивніше виражено запалення та деструкція тканин РП. Встановлено, що паління негативно впливає на органи РП, викликаючи специфічні для курців захворювання, такі, як онкологічні новоутворення, лейкоплакія Таппейнера, меланоз курців, а також поглиблює та сприяє прогресуванню стоматологічних захворювань, що вже існують, наприклад, захворювань тканин пародонту. Однак питання про стан тканин РП, в тому числі тканин пародонту, у осіб, що палять, як традиційні сигарети, так і альтернативні види паління, все ще залишається суперечливим і не всебічно вивченим [23,35,38,39].

Доведено, що температурні показники значно більше шкодять тканинам та органам РП. Дим, що має температуру 300°C, проходячи крізь шар тютюнового наповнювача, хоча і встигає охолоднути, але температура його коливається в межах 55–60°C, що у свою чергу, може призвести до запального процесу в тканинах пародонту і до розвитку захворювань СОРП [1,35]. Крім того, температура повітря, що потрапляє в РП при палінні, на 35–40°C нижче температури, що знаходиться поза

димом. За час випалювання однієї сигарети РП піддається різким коливанням температури 15–20 разів. Як наслідок, на зубній емалі з'являються мікроскопічні тріщини [46].

Часто курці стикаються з проблемами галітозу, утворення специфічного щільного зафарбованого нальоту на зубах і під'ясенного зубного каменя, сухістю в РП і смаковими інверсіями [38]. Причинами виникнення галітозу в курців вважають:

- смоли, нікотин, продукти згорання тютюну мають власний неприємний запах;
- при палінні знижується кількість кисню в РП, що сприяє життєдіяльності анаеробів і катаболізму білків;
- для курців характерні зміни слизової оболонки: сухість і дегенерація;
- паління сприяє розвитку запальних захворювань тканин пародонту та відкладанню зубного каменя [41,45].

Було встановлено, що для курців характерний високий ступінь генералізації і тяжкості запалення тканин пародонту, порівняно з некурцями. Ясна у курців фібринізовані й потовщені, захворювання виникає в 2,5–6 разів частіше, ніж у некурців. Захворювання тканин пародонту в такому випадку виникає внаслідок декількох механізмів, а саме: первинного контакту з токсинами та канцерогенами; відбувається пригнічення механізмів імунного захисту, що призводить до зниження фагоцитарної функції. Доведено, що у пацієнтів, які палять, знижується життєздатність поліморфноядерних нейтрофілів і їх здатність до фагоцитозу, порушена і сповільнена трансміграція нейтрофілів через періодонтальну мікросудинну систему, має місце супресія поширення нейтрофілів, порушення хемокінезу, хемотаксису і фагоцитозу поліморфно-клітинних нейтрофілів у тканинах пародонту в залежності від кількості випалених сигарет. Найбільше зниження кількості поліморфноядерних лейкоцитів було відзначено у злісних курців (які палять більше 15 цигарок на день) [20,30]. Дослідниками було встановлено порушення Т- і В-системи імунітету: підвищення активності супресорної субпопуляції Т-лімфоцитів [2].

Крім того, ураження тканин пародонту в курців зумовлено резорбтивною дією нікотину на мікроциркуляторне русло тканин пародонту. Було доведено наявність стійкої вазоконстрикції мікроциркуляторного русла тканин ясен, про що свідчить різке уповільнення кровотоку в мікроциркуляторному руслі й зни-

ження пружноеластичних властивостей мікросудин, що призводить до погіршення трофіки ясен і зниження її резистентності до інфекції ясен [45]. Знижується здатність фібробластів до синтезу колагену, що призводить до руйнування зубоясенного прикріплення і подальшої резорбції альвеолярної кістки [15,38,41]. Під час паління розвивається гіпоксія тканин, що має, на думку деяких авторів, провідне значення в патогенезі захворювань тканин пародонту в курців.

Патогенез уражень органів РП при хронічній тютюновій інтоксикації вивчений недостатньо. Разом з тим добре відомо, що зміни біохімічних показників та хімічного складу слини відображають зсуви, що відбуваються в тканинах РП. Тому дослідження біохімічних показників у слині при інтоксикації тютюном, дозволяє висвітлити деякі сторони патогенезу уражень органів РП, в тому числі тканин пародонту, що пов'язані з дією тютюну. Відомості про зміну швидкості секретії та складу слини, що виникає під впливом тютюну, нечисельні. Зміни складу слини при палінні впершу чергу характеризуються підвищенням концентрацією аніона тіоціанату, причому в слині концентрація тіоціанату приблизно на порядок вище, ніж в сировотці крові [8].

Відомо, що тіоціанат є потужним каталізатором ендогенної нітрозації амінів, внаслідок чого утворюються канцерогенні нітрозаміни. Наявність тіоціаната в слині пришвидшує процес нітрозації. Враховуючи, що рівень тіоціанату при палінні значно зростає, було зроблено висновок, що в організмі, і впершу чергу в РП у хронічних курців, створюються сприятливі умови для утворення нітрозамінів та реалізації їх канцерогенного ефекту [10]. Канцерогенні нітрозаміни, що утворилися, всмоктуються в кишківнику та розносяться кров'ю в різні органи, частково декретуються слинними залозами. Було встановлено, що утворення нітритів у слині контролює нітратредуктаза, причому відомості про зміну активності цього ферменту в тканинах і рідких середовищах організму людини в нормі та при різних патологічних станах у літературі практично відсутні [46].

Дослідниками було виявлено атрофію ацинарних відділів малих слинних залоз і розвиток інших морфологічних змін, характерних для прогресуючого хронічного сіалоденіту [15]. Крім того, встановлено порушення рН слини до паління і відразу після нього в лужний бік [20]. Також виявлено пряму кореляційну залежність між ступенем мікрокристалізації

слини, наявністю соматичної патології та палінням, а також наявні дані про зниження активності протеїнази і лізоциму при хронічній тютюновій інтоксикації. Відомо, що під впливом тютюнового диму в дихальному апараті накопичуються поліморфноядерні лейкоцити та альвеолярні макрофаги, які є важливим джерелом протеолітичних ферментів, що здатні розщеплювати білки, включаючи колаген і еластин, полісахариди. Нефракційний тютюновий дим містить пероксидні та супероксидні аніони, які окислюючи молекули інгібітора протеїнази, позбавляють його властивості пригнічувати активність еластази, що декретується як підшлунковою залозою, так і поліморфноядерними лейкоцитами і альвеолярними макрофагами [46].

Нині доведено негативний вплив тютюнопаління на мікрофлору РП. Під впливом паління тютюну змінюються фізико-хімічні, імунологічні, біохімічні показники слини, що відображається на місцевому мікробіоценозі [38,46]. Ряд дослідників встановили зміну мікрофлори РП в залежності від тривалості паління. При цьому в 91% курців виявили зміну рівня загального мікробного обсіменіння, кількісного вмісту окремих видів бактерій і частоти їх виявлення, порушення співвідношення аеробних і анаеробних мікроорганізмів у залежності від стажу паління. Спостерігається порушення співвідношення аеробних та анаеробних бактерій у 68,4% обстежених, що активно палять. Зниження окислювально-відновного потенціалу РП зумовлює збільшення кількості анаеробів, оскільки створюються оптимальні умови для їх життєдіяльності, що, у свою чергу, обтяжує перебіг запальних захворювань тканин пародонту [17,21,29]. У дослідженнях було показано, що СОРП пацієнтів-курців у порівнянні з групою пацієнтів, що не палять, колонізована великою кількістю селективних *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* за рахунок зниження числа нормальних бактерій [5]. Вважають, що таке збільшення носійства потенційних патогенів є наслідком підвищеної адгезії опортуністичних бактерій до епітеліальних клітин у курців при низькому рівні *Streptococcus-haemolyticus* [36].

Відомо, що тютюновий дим містить феноли і ціаніди, які можна віднести до антибактеріальних та токсичних властивостей. Курці мають вищі рівні й більш високі ризики зараження бактерією *Tannerella forsythensis*, ніж некурці. У курців спостерігається більш виражений ступінь тяжкості захворювання тканин

пародонту, спричинений інфікуванням *Porphyromonas gingivalis*, ніж у некурців, однак різниці між ризиком зараження цією бактерією не було виявлено [38].

У курців визначається висока частота виділення патогенних стафілококів, зеленящого стрептокока, дріжджоподібних грибів роду *Candida* та бактероїдів. Відсоток гемолітичних і негемолітичних стрептококів, що персистують в РП здорової людини у 100% обстежених контрольної групи і представляють основну її флору, були різко знижені у всіх курців. Було висунуто припущення, що паління сигарет може, теоретично, збільшувати ризик інфекції патогенних або опортуністичних бактерій згідно індукуванню фізіологічних і структурних змін у людини, змін вірулентності бактерій і порушень регуляції імунних функцій організму [3].

Аналіз літературних даних показав, що свідчення про вплив паління на накопичення зубної бляшки, відкладання зубного каменю, розвиток гінгівіту та пародонтиту різняться. Якщо одні автори [21] вважають, що у курців тютюну більше бляшок і зубного каменю та спостерігається більш важке ураження тканин пародонту, то інші не виявили достовірної різниці в середніх індексах накопичення бляшок у курців та некурців [46]. Разом з тим відомо, що паління призводить до специфічних змін, таких як жовто-коричневі відкладення на поверхні зубів і коренів, нікотиновий стоматит, порушення репаративних процесів, збільшення інтенсивності току ясенної рідини в момент куріння [38,44].

Численні дослідження виявили підвищену частоту виникнення виразково-некротичного гінгівіту Венсана у курців, при цьому встановлено кореляцію між інтенсивністю паління та важкістю гінгівіту Венсана. Однак механізм впливу складових сигарет на розвиток даної форми гінгівіту остаточно не вивчений. Доведено токсичний вплив тютюну на нейтрофільні лейкоцити, що мігрують в РП, імуносупресорна роль паління, а також ураження при палінні мікросудин пародонту та мікроциркуляторні порушення. Встановлено, що у курців відбувається збільшення агрегації тромбоцитів, за рахунок підвищення утворення тромбоксану в тромбоцитах. Нікотин впливає на синтез простагліну [10,20,40,46].

Отже, відомо, що перший удар хвороботворного ефекту впливу аміачних і фенолових з'єднань, нікотину та дьогтю, що входять до складу тютюнового диму, приймають на себе червона

облямівка губ, СОРП, тканини пародонту. Хронічна хімічна, термічна травма, збільшення гіпоксії тканин, зниження на цьому фоні місцевих і загальних факторів імунного захисту сприяють виникненню стоматологічних захворювань. Окремо приділяється увага стану здоров'я органів РП у молодих курців. Нікотинова залежність у підлітків, молоді формується достатньо швидко, але боротьба з цією залежністю в цій категорії є важким завданням. Дослідження впливу тютюнопаління на тканини пародонту в цій віковій категорії обмежені та потребують подальшого вивчення. Разом з тим доведено, що паління навіть з невеликим стажем у молодих осіб є достатньо сильним фактором ризику виникнення патології тканин пародонту, причому ступінь прояву запальної реакції ясен, кровоточивість зростає, але скарг на кровоточивість ясен під час обстеження від пацієнтів не надходило. Було виявлено, що особливості запальних реакцій тканин пародонту в курців молодого віку є поетапне втягнення в патологічний процес тканинних структур пародонту, яке залежить від тривалості тютюнопаління. У курців з тривалістю від 2 до 5 років формуються початкові стадії запальних процесів у СОРП і тканинах пародонту без деструктивних змін. Відмова від паління на цьому етапі буде найбільш ефективною мірою зниження шкідливого впливу тютюну на стан СОРП і тканини пародонту. Збільшення стажу тютюнопаління від 6 до 10 років призводить до виражених клінічних проявів порушень функцій СОРП і тканин пародонту, сприяє розвитку в них запальних і деструктивних процесів. Ступінь ураження тканин пародонту має пряму залежність від тривалості негативної

дії паління. Паління тютюну має ранній негативний вплив на мікроциркуляцію в тканинах пародонту, про що свідчить зниження на 18–27% лінійних і 23–24% об'ємних характеристик кровотоку в молодих курців із середнім стажем тютюнопаління від 2 до 5 років, що слід розцінювати в якості предиктора хронічного генералізованого пародонтиту. Зі збільшенням стажу паління від 6 років у молодих курців відмічаються ще більш важкі порушення мікроциркуляції тканин пародонту [39,45].

Висновок

Таким чином, тютюнопаління це одна із важливих проблем охорони здоров'я в Україні та усьому світі, оскільки воно широко поширене і доступне. Однаково шкідливо діє на організм активне і пасивне куріння, яке підриває здоров'я людини та загрожує її життю. Вплив тютюнопаління визначається інтенсивністю та тривалістю хімічної, фізичної та термічної дії, а також морфофункціональними особливостями СОРП. Крім того, мало відомостей про шкідливий вплив альтернативних видів паління (вейпи, айкоси). Вивчення механізмів впливу традиційного та альтернативних видів паління на тканини пародонту та СОРП у осіб підліткового та юнацького віку залишається відкритим. У зв'язку з цим дослідження, спрямовані на уточнення клінічних особливостей розвитку і перебігу основних стоматологічних захворювань у курців, особливо підліткового та юнацького віку, а також пошук ефективних лікувально-профілактичних програм особливо актуальні та перспективні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al-Tabib MM, Gerasimova LP, Kabirova MF, Usmanova IN, Farkhutdinov RR. (2014). Features of dental status in young smoking patients. Medical Bulletin of Bashkortostan. 9 (1): 57–60. [Аль-Табиб ММ, Герасимова ЛП, Кабировва МФ, Усманова ИН, Фархутдинов РР. (2014). Особенности стоматологического статуса у курящих пациентов молодого возраста. Медицинский вестник Башкортостана. 9(1): 57–60].
- Andersen P. (1998). Tobacco or health — WHO program. Nizhny Novgorod Medical Journal. 1: 5–7. [Андерсен П. (1998). Табак или здоровье — программа ВОЗ. Нижегородский медицинский журнал. 1: 5–7].
- Bagaitkar J, Demuth D, Scott DA. (2008). Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. Tobacco Induced Diseases. 4:12.
- Bold KW, Kong G, Camenga DR et al. (2018, Jan). Trajectories of E-Cigarette and Conventional Cigarette Use Among Youth. Pediatrics. 141(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203523/>.
- Brook I, Gober AE. (2007). Effect of smoking cessation on the microbial flora. Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 133(2): 135–138.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). About Electronic Cigarettes (E-Cigarettes). https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/about-e-cigarettes.html.
- Comer DM, Elborn JS, Ennis M. (2014). Inflammatory and cytotoxic effects of acrolein, nicotine, acetaldehyde and cigarette smoke extract on human nasal epithelial cells. BMC Pulm Med. 14: 32. <https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-14-32>.
- Danilevsky NF, Leontiev VK., Nesin AF et al. (2001). Diseases of the oral mucosa. M. 271. [Данилевский НФ, Леонтьев ВК., Несин АФ и др. (2001). Заболевания слизистой оболочки полости рта. М. 271].
- Dobryanskaya OV. (2018). Smoking e-cigarettes as a risk factor for the health of modern adolescents. Child health. 5(13): 456–461. [Добрянська ОВ. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров'я сучасних підлітків. Здоров'я ребенка. 5(13): 456–461].

10. Elovikova TM, Ron GI, Malchikov IV et al. (2005). Change in biophysical parameters of oral fluid in catarrhal gingivitis in smokers. *Modern dental technologies: Sat. scientific Tr. Barnaul.* 125–131. [Еловицова ТМ, Ронь ГИ, Мальчиков ИВ и др. (2005). Изменение биофизических параметров ротовой жидкости при катаральном гингивите у курильщиков. *Современные стоматологические технологии: Сб. науч. Тр. — Барнаул.* 125–131].
11. Gabdulgalieva SM, Kobzeva YA, Parfenova SV, Arinina LV. (2017). Influence of electronic cigarettes on the oral mucosa (short report). *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 7(1): 398–399. [Габдулгалиева СМ, Кобзева ЮА, Парфенова СВ, Аринина ЛВ. (2017). Влияние электронных сигарет на слизистую оболочку полости рта (короткое сообщение). *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 7(1): 398–399].
12. Gavarkovs AG, Rasaca PM, Parker DR, Jennings E, Mello J, Phipps M. (2018). Self-Reported Environmental Tobacco Smoke Exposure and Avoidance Compared with Cotinine Confirmed Tobacco Smoke Exposure among Pregnant Women and Their Infants. *Int. J. Environ Res Public Health.* 15(5): 871.
13. Gerasimova LP, Al-Tabib MM, Kabirova MF et al. (2014). Treatment of inflammatory periodontal diseases in young smokers. *Basic research.* 7: 463–467. [Герасимова ЛП, Аль-Табиб ММ, Кабилова МФ и др. (2014). Лечение воспалительных заболеваний пародонта у курящих лиц молодого возраста. *Фундаментальные исследования.* 7: 463–467].
14. Gideon St.Helen, Peyton Jacob, Natalie Nardone, Neal L Benowitz. (2018). IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *BMJ Journals. Tob. Control.* 27: 30–36. https://tobaccocontrol.bmj.com/content/27/Suppl_1/s30.
15. Golub AA, Chemiksova TS, Gulyaeva OA. (2011). Influence of smoking and the presence of somatic pathology on the condition of the oral mucosa. *Periodontology.* 3(16): 66–69. [Голубь АА, Чемикосова ТС, Гуляева ОА. (2011). Влияние курения и наличия соматической патологии на состояние слизистой оболочки полости рта. *Пародонтология.* 3(16): 66–69].
16. Kinnunen JM, Ollila H, El-Amin ST. (2015). Awareness and determinants of electronic cigarette use among Finnish adolescents in 2013: a population-based study. *Tob Control.* 24: 264–270.
17. Kochieva IV, Mkrtychyan SN, Khetagurov SK. (2015). Influence of tobacco smoking on microcirculation in periodontal tissues. *Journal of Scientific Articles «Health and Education in the XXI Century».* 1(17): 57–58. [Кочиева ИВ, Мкртчян СН, Хетагуров СК. (2015). Влияние табакокурения на микроциркуляцию в тканях пародонта. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».* 1(17): 57–58].
18. Korolyova ND, Chorna VV, Humeniuk NI, Angelska VYU, Khlestova SS. (2019). Prevalence of smoking among medical students. *Environment and Health.* 3: 28–30. [Корольова НД, Чорна ВВ, Гуменюк НІ, Ангельська ВЮ, Хлестова СС. (2019). Поширеність паління серед студентів-медиків. *Environment and Health.* 3: 28–30].
19. Krivenko LS, Tishchenko OV, Lepilina KM. (2020). Influence of alternative smoking methods on the features of objective and subjective indicators of oral health. *Problems of continuing medical education and science.* 2(38): 20–23. [Кривенко ЛС, Тищенко ОВ, Лепіліна КМ. (2020). Вплив альтернативних методів паління на особливості об'єктивних та суб'єктивних показників здоров'я ротової порожнини. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки.* 2(38): 20–23].
20. Kuritsina I.Yu. (2004). Condition of the mucous membrane of the oral cavity and small salivary glands in tobacco smokers: author's ref. dis. *Sand. honey. Science. СПб:* 23. [Курицина И.Ю. (2004). Состояние слизистой оболочки полости рта и малых слюнных желез у курильщиков табака: автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб: 23.].
21. Latysheva SV, Zastenchnik NA, Astapenko YAP. (2009). Condition of the oral cavity in smokers. *Healthcare.* 2(1): 28–29. [Латышева СВ, Застенчик НА, Астапенко ЯП. (2009). Состояние полости рта у курящих. *Здравоохранение.* 2(1): 28–29].
22. Lei Ch, Greenin VM, Tsarev VN. (2012). Multifactor analysis to determine the level of dental health in tobacco smokers. *Russian dental journal.* 3: 41–44. [Лэй Ч, Гринин ВМ, Царев ВН. (2012). Многофакторный анализ определения уровня стоматологического здоровья у курильщиков табака. *Российский стоматологический журнал.* 3: 41–44].
23. Mammadov FYU, Safarov DA, Aleskerova SM. (2017). Pathogenetic aspects of the influence of smoking on the condition of organs and tissues of the oral cavity. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2(136): 367–372. [Мамедов ФЮ, Сафаров ДА, Алескерова СМ. (2017). Патогенетические аспекты влияния курения на состояние органов и тканей полости рта. *Вісник проблем біології і медицини.* 2(136): 367–372].
24. McEachern EK, Hwang JH, Sladewski KM et al. (2015). Analysis of the effects of cigarette smoke on staphylococcal virulence phenotypes. *Infect Immun.* 83: 2443–2452.
25. Ministry of Health of Ukraine. (2019, May 05). Why tobacco products for heating are not safe. [Міністерство охорони здоров'я України. 2019, Трав, 06. Чому тютюнові вироби для нагрівання не є безпечними]. <https://moz.gov.ua/article/health/chomu-tjuttjunovivirobi-dlja-nagrivannja-ne-e-bezpechnimi>.
26. Nesterov YU, Akinina MV, Primkulova MV, Basis AA. (2006). Tobacco smoking: prevalence among students and schoolchildren, motivation, prevention and treatment options. *Medicine in the Kuzbass.* 2: 28–30. [Нестеров ЮИ, Акинина МВ, Примкулова МВ, Основа АА. (2006). Табакокурение: распространенность среди студентов и школьников, мотивация, профилактика и возможности лечения. *Медицина в Кузбассе.* 2: 28–30].
27. Norina AL, Milchakov DE. (2014). The role of tobacco in cancer, periodontal disease and oral lesions (literature review). *International Research Journal.* 4(23): 15–19. [Норина АЛ, Мильчаков ДЕ. (2014). Роль табака в возникновении рака, заболеваний пародонта и поражений полости рта (обзор литературы). *Международный научно-исследовательский журнал.* 4(23): 15–19].
28. Nurieva NS. (2012). Assessment of dental status and the influence of concomitant exogenous factors on the development of tumors of the oropharyngeal area. *Russian dental journal.* 1: 52–54. [Нуриева НС. (2012). Оценка стоматологического статуса и влияния сопутствующих экзогенных факторов на развитие новообразований орофарингеальной зоны. *Российский стоматологический журнал.* 1: 52–54].
29. Orekhova LYU, Osipova MV. (2011). Clinical features and tendencies of change of the periodontal status of smokers. *Periodontology.* 1(58): 47–50 [Орехова ЛЮ, Осипова МВ. (2011). Клинические особенности и тенденции изменения пародонтологического статуса курильщиков. *Пародонтология.* 1(58): 47–50].
30. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. (2005). Mechanisms of action of environmental factors tobacco smoking. *J. Clin. Periodontol.* 32(6): 180–195.
31. Picasso OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 1(126): 48–52. [Пікасс ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. *Вісник проблем біології і медицини.* 1(126): 48–52].
32. Prevalence of tobacco smoking. *Global Health Observatory (GHO) data.* <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>
33. Review of progress. (2017). *Tobacco control in the WHO European Region in 2017 Copenhagen: WHO Regional Office for Europe* [Обзор

- прогресса. (2017). Борьба против табака в Европейском регионе ВОЗ в 2017 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2017/taking-stock-tobacco-control-in-the-who-euro-pean-region-in-20172017>
34. Ritchie H, Roser M. (2019). Smoking. Our World in Data. <https://our-worldindata.org/smoking>.
35. Romanova YUG, Zolotukhina OL. (2018). Influence of exogenous factor — smoking and concomitant pathology of the stomach on the condition of periodontal tissues (literature review). *Experimental and clinical dentistry*. 1(2): 14–17. [Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. (2018). Вплив екзогенного фактору — тютюнопаління та супутньої патології шлунка на стан тканин пародонта (огляд літератури). *Експериментальна та клінічна стоматологія*. 1(2): 14–17].
36. Salaspuro V, Salaspuro M. (2004). Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on on vivo acetaldehyde concentration in saliva. *Int. J. Cancer*. 111(4): 4809.
37. Severe OB, Vankhanova TO. (2012). Passive smoking of young children. *Transport medicine of Ukraine*. 1: 93–99.
38. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). *Clinical dentistry*. 2: 27–33. [Щербань ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2: 27–33].
39. Soldatova YuO, Bulgakova AI, Zubairova GS. (2014). Clinical characteristics of the oral cavity in persons with tobacco dependence. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 1(9): 60–63. [Солдатова ЮО, Булгакова АИ, Зубаирова ГШ. (2014). Клиническая характеристика состояния полости рта у лиц с табакозависимостью. *Медицинский вестник Башкортостана*. 1(9): 60–63].
40. Soldatova YuO, Zubairova GS, Bulgakova AI. (2012). Influence of smoking duration on the dental status of the patient. *International Journal of Experimental Education*. 6: 47–48. [Солдатова ЮО, Зубаирова ГШ, Булгакова АИ. (2012). Влияние длительности курения на стоматологический статус пациента. *Международный журнал экспериментального образования*. 6: 47–48].
41. Tokmakova SI, Lunitsyna SE. (2012). The effect of smoking on the oral mucosa. *ENI Transbaikal Medical Bulletin*. 1: 124–130. [Токмакова СИ, Луницына ЮВ. (2012). Влияние табакокурения на слизистую оболочку полости рта. *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. 1: 124–130].
42. US Department of Health and Human Service. (2015). Biological and physiological effects of e-cigarette aerosol mixtures (RO1): funding opportunity announcement. <https://jada.ada.org/article/S0002-8177%2815%2900713-8/pdf>.
43. Vankhanova TO. (2019). Passive smoking during pregnancy and its consequences for the newborn. The current state of the problem (literature review). *Modern pediatrics. Ukraine*. 4(100): 53–59. [Ванханова ТО. (2019). Пасивне паління під час вагітності та його наслідки для новонародженої дитини. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*. 4(100): 53–59].
44. Yanushevich OO, Vertkin AL, Naumov AV, Vyshivanyuk VA. (2012). Methods of prevention of chronic periodontitis in nicotine dependence at a young age in terms of hemodynamic disorders in the periodontium. *Modern dentistry*. 3(62): 41–47. [Янушевич ОО, Верткин АЛ, Наумов АВ, Вышиванюк ВА. (2012). Методы профилактики хронического пародонтита при никотиновой зависимости в молодом возрасте с точки зрения гемодинамических нарушений в пародонте. *Современная стоматология*. 3(62): 41–47].
45. Yurkevich VY. (2013). Dental health problems in smokers at a young age. Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them. 1(8): 108–116. [Юркевич ВЮ. (2013). Проблемы стоматологического здоровья у курильщиков в молодом возрасте. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 1(8): 108–116]. <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-stomatologicheskogo-zdorovya-u-kurilshchikov-v-molodom-vozhraste>.
46. Zhadko SI, Gerasimenko FI, Kolyuchkina EA, Kolbasin PN, Severinova IV, Mironova IV. (2012). Influence of chronic nicotine intoxication on the condition of the oral mucosa. *Taurian Medical and Biological Bulletin*. 1(57): 80–83. [Жадько СИ, Герасименко ФИ, Колючкина ЕА, Колбасин ПН, Северинова ИВ, Миронова ИВ. (2012). Влияние хронической никотиновой интоксикации на состояние слизистой оболочки полости рта. *Таврический медико-биологический вестник*. 1(57): 80–83].

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к.мед.н., асистент каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.

Стаття надійшла до редакції 28.05.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 р.

О.Я. Мищенко

Раціональний вибір мукоактивних фітопрепаратів у педіатрії: комплексна фармакологічна дія, ефективність, безпечність

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 44-50. doi 10.15574/SP.2020.110.44

For citation: Mishchenko OYa. (2020). Rational choice of mucoactive phytopreparations in pediatrics: complex pharmacological action, efficacy, safety. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 44-50. doi 10.15574/SP.2020.110.44

Кашель є одним із найчастіших симптомів гострих респіраторних вірусних інфекцій у дитячому віці. У лікуванні гострих респіраторних інфекцій, що супроводжуються кашлем у дітей, основним завданням є купірування кашлю за рахунок поліпшення реологічних властивостей бронхіального секрету для якнайшвидшого його виведення. Ефективно лікувати кашель можна тільки шляхом поліпшення відходження мокротиння з дихальних шляхів. З цією метою застосовують мукоактивні препарати: секретолітики, здатні розріджувати мокротиння (муколітична дія), і секретомоторні, які поліпшують її виведення (відхаркувальний ефект). Серед багатьох мукоактивних препаратів у педіатрії перевагу надають засобам рослинного походження, яким притаманні м'якший порівняно із синтетичними препаратами відхаркувальний ефект та краща переносимість.

На фармацевтичному українському ринку представлений сироп Гедерин Плющ — препарат з екстрактом плюща. Серед комплексу ефектів екстракту з листя плюща (відхаркувального, секретолітичного, протизапального), найунікальнішим, який відрізняє його від інших рослинних та синтетичних препаратів, є бронхоспазмолітичний. У зв'язку з цим препарати з екстрактом плюща можна рекомендувати і при респіраторних інфекціях, що супроводжуються обструкцією. Це можуть бути як гострі, так і хронічні стани, що перебігають з оборотним звуженням дихальних шляхів. Завдяки натуральному складу препарат безпечний. Побічні ефекти внаслідок застосування сиропу Гедерин Плющ дуже рідкі. У пацієнтів із підвищеною чутливістю до компонентів препарату можливі алергічні реакції (переважно висипання), а також шлунково-кишкові розлади. Не слід призначати препарат пацієнтам, які страждають на непереносимість фруктози. Сорбіт, що входить до складу сиропу, може спричинити незначну послаблювальну дію.

Отже, поєднання таких ефектів екстракту плюща в препараті Гедерин Плющ, як відхаркувального (мукокінетичного та секретолітичного), бронхоспазмолітичного і протизапального, зумовлює його виразну клінічну ефективність у лікуванні кашлю, а також добру переносимість. А це дає змогу широко застосовувати його в комплексній терапії бронхітів у педіатричній практиці.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: мукоактивні фітопрепарати, діти, лікування, екстракт плюща, ефективність, безпечність.

Rational choice of mucoactive phytopreparations in pediatrics: complex pharmacological action, efficacy, safety

O. Ya. Mishchenko

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Cough is one of the most common symptoms of acute respiratory viral infections in childhood. In the treatment of acute respiratory infections accompanied by cough in children, the main task is to stop the cough by improving the rheological properties of bronchial secretions for their early withdrawal. Cough can be effectively treated only by improving the discharge of mucus from the respiratory tract. For this purpose, mucoactive drugs are used: secretolytics, capable of thinning mucus (mucolytic action), and secretomotor drugs, which improve its output (expectorant effect). Among the many mucoactive drugs in pediatrics, preference is given to herbal drugs, which have a milder expectorant effect compared to synthetic drugs, and are better tolerated.

On the Ukrainian pharmaceutical market there is Gederin Ivy Syrup, a preparation with ivy extract. Among the complex of effects of the ivy leaf extract (expectorant, secretolytic, anti-inflammatory), the unique action that distinguishes it from other herbal and synthetic drugs is bronchospasmolytic one. Taking this into account, preparations with ivy extract can be recommended for respiratory infections accompanied by obstruction. These can be both acute and chronic conditions occurring with reversible narrowing of the airways. Due to its natural composition, the drug is safe. Side effects from Gederin Ivy syrup are very rare. In patients with hypersensitivity to the components of the drug some allergic reactions (mainly rash), as well as gastrointestinal disorders are possible. It should not be administered to patients suffering from fructose intolerance. Sorbitol, which is a component of the syrup, can cause a slight laxative effect.

Thus, the combination of such effects of ivy extract in the preparation Gederin Ivy – expectorant (mucokinetic and secretolytic), bronchospasmolytic and anti-inflammatory – predetermines its expressive clinical efficacy in the treatment of cough, as well as good tolerance. And this allows it to be widely used in the complex therapy of bronchitis in pediatric practice.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Mucoactive phytopreparations, children, treatment, ivy extract, efficacy, safety.

Раціональний вибір мукоактивних фітопрепаратів в педіатрії: комплексное фармакологическое действие, эффективность, безопасность

О.Я. Мищенко

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, г. Харків, Україна

Кашель являється одним із найбільш частих симптомів острих респіраторних вірусних інфекцій в дитячому віці. У лікуванні острих респіраторних інфекцій, супроводжуваних кашлем у дітей, основною задачею являється купірування кашлю за рахунок поліпшення реологічних властивостей бронхіального секрету для більш швидкого його виведення.

Ефективно лікувати кашель можна тільки шляхом поліпшення відходження мокротиння з дихальних шляхів. З цією метою застосовують мукоактивні препарати: секретолітики, здатні розріджувати мокротиння (муколітична дія), і секретомоторні, які поліпшують її виведення (відхаркувальний ефект). Серед багатьох мукоактивних препаратів у педіатрії перевагу надають засобам рослинного походження, яким притаманні м'якший порівняно із синтетичними препаратами відхаркувальний ефект та краща переносимість.

На фармацевтичному українському ринку представлений сироп Гедерин Плющ — препарат з екстрактом плюща. Серед комплексу ефектів екстракту з листя плюща (відхаркувального, секретолітичного, протизапального), найунікальнішим, який відрізняє його від інших рослинних та синтетичних препаратів, є бронхоспазмолітичний. У зв'язку з цим препарати з екстрактом плюща можна рекомендувати і при респіраторних інфекціях, що супроводжуються обструкцією.

Это могут быть как острые, так и хронические состояния, протекающие с обратимым сужением дыхательных путей. Благодаря натуральному составу препарат безопасен. Побочные эффекты в результате применения сиропа Гедерин Плющ случаются очень редко. У пациентов с повышенной чувствительностью к компонентам препарата возможны аллергические реакции (преимущественно сыпь), а также желудочно-кишечные расстройства. Не следует назначать пациентам, страдающим непереносимостью фруктозы. Сорбит, входящий в состав сиропа, может вызвать незначительное слабительное действие.

Таким образом, сочетание таких эффектов экстракта плюща в препарате Гедерин Плющ, как отхаркивающего (мукокинетического и секретолитического), бронхоспазмолитического и противовоспалительного, предопределяет его выразительную клиническую эффективность в лечении кашля, а также хорошую переносимость. А это позволяет широко применять его в комплексной терапии бронхитов в педиатрической практике. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: мукоактивные фитопрепараты, дети, лечение, экстракт плюща, эффективность, безопасность.

Кашель є одним із найчастіших симптомів гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дитячому віці, а також однією з найпоширеніших скарг, з приводу якої батьки дітей звертаються до лікаря. Кашель викликає серйозну тривогу в дітей, їхніх батьків та лікарів і в окремих випадках потребує тривалої діагностики [6,23,29].

Найчастіше кашель виникає в пацієнтів із бронхолегеневою патологією, але може спостерігатися і при деяких захворюваннях серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, ураження центральної нервової системи, метаболічних порушеннях та інших клінічних ситуаціях. Крім того, причиною кашлю можуть бути лікарські препарати (побічна дія, наприклад, сухий кашель на тлі застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту), токсичний та механічний вплив (інгаляція токсичних речовин; вдихання подразнювальних речовин — дим, пил; сторонній предмет у бронхах; аспірація).

Кашель — унікальний захисний механізм, що забезпечує евакуацію секрету та патологічних агентів із дихальних шляхів. Цей симптом виникає внаслідок подразнення кашльових рецепторів носа, задньої стінки глотки, трахеї, бронхів, чутливих закінчень блукаючого нерва (*n. vagus*), іннервуючих зовнішнє вухо, плевру, діафрагму, перикард, стравохід і шлунок [2,5,21,23,29].

Кашльові рецептори представлені двома типами нервових закінчень: іритантними рецепторами і С-волоконками. Іритантні рецептори реагують на зовнішні (механічні, термічні і хімічні) подразники та розташовані в проксимальних відділах дихальних шляхів. До іритантних факторів належать: запальні (набряк слизової оболонки, патологічний секрет), механічні (сторонній предмет, збільшені лімфовузли і об'ємні утворення в середостінні), хімічні і температурні. С-рецептори знаходяться переважно в дистальних відділах респіраторного тракту і стимулюються різними прозапальними медіаторами (простаглан-

динами, брадикініном, субстанцією Р тощо), [2,5,21,23,29].

Подразнення кашльових рецепторів призводить до передавання нервових імпульсів до кашльового центру довгастого мозку, і через подразнення кашльового центру формується відповідна реакція — глибокий вдих, а потім синхронне скорочення м'язів гортані, бронхів, грудної клітки, живота і діафрагми при закритій голосовій щілині з подальшим її відкриттям і коротким, форсованим поштовховидним видихом [2,5,21,23,29].

Кашель може мати і центральне походження: при кашлюку, психічних порушеннях.

Як відомо, механізми виникнення кашлю, а також його клінічні прояви багато в чому схожі в дітей і дорослих, але є деякі розбіжності, обумовлені незрілістю дихальних шляхів, дихальної мускулатури, будовою грудної клітки, особливостями регуляції дихання, незрілістю респіраторних рефлексів у дітей раннього віку [2,5].

Однак слід пам'ятати, що кашель може спостерігатися в абсолютно здорових дітей, оскільки є фізіологічним рефлексом. Доведено, що здорові діти мають у середньому 10 коротких кашльових поштовхів упродовж доби, переважно вдень. При ГРВІ число їх може зростати, а також подовжується тривалість кашльового періоду до 2–3 тижнів [5,21].

Класифікація кашлю:

- за характером — продуктивний (його ще називають вологим, із виділенням мокротиння) і непродуктивний (сухий);
- за тривалістю — епізодичний, короткочасний, нападopodobний і постійний;
- за перебігом — гострий, затяжний, хронічний.

Прийнято вважати, що гострий кашель триває від 1 до 3 тижнів, затяжний — від 3 тижнів до 3 місяців, хронічний — від 3 місяців.

Під час збору анамнезу в пацієнта з кашлем необхідно звертати увагу на час виникнення симптому, на больові відчуття, які супроводжують кашель, а також на зв'язок

із фізичним навантаженням, контактом з алергенами.

Наявність мокротиння при кашлі є важливим показником, оскільки неефективність кашлю може бути обумовлена зниженням кашльового рефлексу, великою в'язкістю мокротиння, недостатньо глибоким диханням, порушенням бронхіальної прохідності та іншими причинами. Характер і колір мокротиння при вологому кашлі часто патогномічні для тієї чи іншої хвороби. Для інфекцій дихальних шляхів, викликаних бактеріальною флорою, як правило, характерне гнійне (жовто-зелене) мокротиння; при бронхіальній астмі — мокротиння тягуче, склоподібне; при серцевій недостатності — зазвичай іржавого кольору; а при абсцесі легень й бронхоектазіях — гнійне, смердюче, у великій кількості.

Необхідно диференційовано підходити до виявлення причин кашлю в дітей. При гострому кашлі, як правило, діагностика не становить великих труднощів, нерідко вичерпну інформацію дають огляд і фізикальне обстеження дитини, тоді як хронічний кашель потребує розширеного і комплексного обстеження [2,5,21,23,29,31].

Причиною гострого кашлю найчастіше є ГРВІ верхніх та нижніх дихальних шляхів, тоді як хронічний кашель може бути симптомом ряду захворювань, різноманітних за патогенезом: бронхіальної астми, хронічного бронхіту, пухлини бронхів, інтерстиціальних захворювань легень, туберкульозу, раку легень, метастатичних пухлин, пухлини середостіння, мітрального стенозу, аневризми аорти, лівошлуночкової недостатності, рефлюксу, постназального синдрому, психічних порушень тощо [29]. Затяжний кашель після перенесеної ГРВІ може бути обумовлений гіперреактивністю бронхів унаслідок постінфекційного бронхіального запалення.

Частота й інтенсивність кашлю залежать не тільки від сили подразника, але й від порога подразнення рецепторів, який знижується при респіраторних інфекціях, при цьому навіть мінімального впливу подразника досить для виникнення кашльового рефлексу. Слід зазначити, що в дітей раннього віку через анатомо-фізіологічні особливості будови респіраторного тракту кашльовий рефлекс недосконалий, тому при запальних захворюваннях органів дихання в новонароджених і дітей перших місяців життя часто може й не бути кашлю, але водночас він може супрово-

джуватися блюванням або відрижками, оскільки кашльовий і блювотний центри головного мозку розташовані дуже близько [17].

Продуктивність кашлю залежить як від характеру захворювання, так і від фази запального процесу. Непродуктивність його може бути обумовлена вираженою гіперреактивністю бронхіального дерева, великою в'язкістю мокротиння, поверхневим диханням, порушенням бронхіальної прохідності.

У маленьких дітей з гострим бронхітом навіть незначна кількість слизу може спричинити виражене звуження дихальних шляхів. Тому рекомендують застосовувати такі препарати, які не тільки поліпшують відхаркування мокротиння, але й виявляють клінічно доведений бронхоспазмолітичний ефект, що дає змогу, на додаток до полегшення кашлю, усунути звуження дихальних шляхів та запобігти застою мокротиння і задишці.

Найбільш актуальна проблема кашлю для дітей віком до 14 років. Причому найуразливішою віковою групою є діти дошкільного віку, які протягом року переносять гострі респіраторні інфекції в середньому від 4 до 8 разів. У лікуванні гострих респіраторних інфекцій, що супроводжуються кашлем у дітей, основним завданням є купірування кашлю за рахунок поліпшення реологічних властивостей бронхіального секрету для якнайшвидшого його виведення.

Лікування кашлю слід починати з усунення його причин. При цьому необхідно пам'ятати, що лікування не зводиться до придушення кашлю. Ефективно лікувати кашель можна тільки шляхом поліпшення відходження мокротиння з дихальних шляхів. З цією метою застосовують мукоактивні препарати: секретолітики, здатні розріджувати мокротиння (муколітична дія), і секретомоторні, які поліпшують її виведення (відхаркувальний ефект).

Секретомоторні препарати, своєю чергою, поділяють на 2 підгрупи:

- рефлекторної дії (препарати термопсису, алтеї, плюща й інших лікарських рослин, натрію бензоату, терпінгідрату);
- резорбтивної дії (йодид натрію й калію, гідрокарбонат натрію).

Відхаркувальні препарати рефлекторної дії — це засоби, що містять алкалоїди або сапоніни. Вони помірно подразнюють рецептори в шлунку з наступною активацією центрів блювоти і кашлю в довгастому мозку і розвитком гастропульмонарного рефлексу, сприяють

просуванню й виведенню мокротиння з просвіту трахеобронхіального дерева за рахунок посилення фізіологічної активності миготливого епітелію й перистальтичних рухів бронхіол. Крім того, зменшують в'язкість мокротиння, стимулюючи секрецію бронхіальних залоз. У разі застосування всередину засобів рефлекторної дії посилюється секреція слинних залоз і слизових залоз бронхів через порушення в блювотному центрі продовгуватого мозку [1,3,12,20,22].

Препарати резорбтивної дії (йодиди, гідрокарбонат натрію), всмоктуючись у шлунково-кишковому тракті, виділяються слизовою оболонкою дихальних шляхів, стимулюючи бронхіальні залози і викликаючи безпосереднє розрідження (гідратацію) мокротиння. У разі застосування цих препаратів значно збільшується обсяг мокротиння. Крім того, вони (особливо йодиди) досить часто спричиняють алергічні реакції та зазвичай неприємні на смак. Останніми роками рідко використовують препарати цієї групи.

Обмеженнями для застосування подібних препаратів є підвищений блювотний рефлекс, непереносимість йоду, алергічні реакції на нього, незручність частого застосування тощо [27]. Застосовуючи відхаркувальні лікарські засоби, слід пам'ятати, що їх не можна приймати разом із препаратами, які гальмують кашльовий рефлекс, тобто протикашльовими засобами, наприклад кодеїном або декстрометорфаном, а також необхідно обережно використовувати при гастриті або виразці шлунка [3,6,17].

Серед багатьох мукоактивних препаратів у педіатрії перевагу надають засобам рослинного походження, яким притаманні м'якший порівняно із синтетичними препаратами відхаркувальний ефект та краща переносимість. Безпечність — головний критерій вибору препарату патогенетичної терапії кашлю в дітей [30,32].

Однією з головних особливостей рослинних препаратів від кашлю є їх політерапевтичний вплив, тобто здатність компонентів рослини виявляти комплексну дію, відновлюючи і коригуючи порушені функції організму [5]. Результати наукових досліджень підтверджують, що фітопрепарати мають найменшу кількість побічних ефектів порівняно із синтетичними [7]. Перевага препаратів рослинного походження полягає в тому, що різні біологічно активні речовини рослинних компонентів здатні посилювати бажані ефекти

і нівелювати побічні [4]. Сьогодні в медицині і, зокрема, у фармакології простежується чітка тенденція — перехід від синтетичних препаратів до рослинних. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, у лікуванні 75% хворих доцільно застосовувати препарати рослинного походження [30,32].

Завдяки багатому складу біологічно активних речовин рослинні препарати від кашлю чинять комплексний вплив, коригуючи порушені фізіологічні функції організму, що є одним із важливих критеріїв вибору препарату в педіатричній практиці.

Серед численних відхаркувальних рослинних засобів, представлених на фармацевтичному українському ринку [15], тільки декілька, зокрема, препарати чебрецю звичайного, алтеї та плюща звичайного виявляють найбільш широкую комплексну дію:

- підвищують секрецію слизу;
- посилюють моторику;
- знижують тонус дихальних шляхів;
- пригнічують запалення.

Препарати алтеї та плюща серед інших є найбезпечнішими (табл.).

Плющ звичайний (*Hederis folia*) — рослина, яку здавна застосовують у народній медицині для лікування кашлю. В Європі широко використовують офіційні препарати з екстрактом плюща. Вони належать до відхаркувальних засобів, лікувальний ефект яких обумовлений як розрідженням і виведенням патологічного секрету, так і усуненням спазму дихальних шляхів.

Основними біологічно активними речовинами екстракту листя плюща звичайного є сапоніни, дубильні речовини, пектини, смоли, ефірні олії.

Сапоніни екстракту плюща виявляють протизапальну, відхаркувальну (муколітичну та мукокінетичну) і спазмолітичну дію. Виявляючи мукокінетичну і секретолітичну дію, виразність якої зіставна з такою в мукоактивних препаратах інших фармакологічних груп. Сухий екстракт листя плюща виявляє ще й унікальний бронхоспазмолітичний ефект за рахунок специфічного метаболіту альфа-гедерину, що утворюється із сапонінів. Доведено, що альфа-гедерин оптимізує процеси рециклізації бета-2-адренорецепторів і збільшення їх числа на поверхні міоцитів, підвищує кількість активних бета-2-адренорецепторів і підсилює їх чутливість до адреноміметиків [10,13,25]. Секретолітична дія препарату обумовлена наявними в екстракті сапонінами,

Фармакологічна характеристика відхаркувальних рослинних засобів, представлених на українському фармацевтичному ринку

Ефекти Препарати	Підвищення секреції	Посилення моторики	Бронхолітичний	Проти-запальний	Антибак-теріальний	Можливі побічні реакції	Протипока-зання	З якого віку дозволено застосування
Плюща звичайного	+	+	+	+	-	АР, нудота, блювання, діарея	ПЧ	з 2 років
Алтеї кореня	+	+	+	+	-	АР	ПЧ	з 3 років
Подорожника листя	+	+	-	+	+	АР	ПЧ	з 2 років
Чебрецю звичайного трави	+	+	+	+	+	АР, нудота, блювання	ПЧ, БА, порушення функції печінки та нирок	з 2 років (сироп); з 6 років (пастилки)
Солодки кореня	+	+	-	+	-	АР, порушення водно-електролітного балансу, набряки, гіпокаліємія, підвищення АТ	ПЧ, порушення функції печінки та нирок; гіпокаліємія; артеріальна гіпертензія; ожиріння	від 1 року
Анісу плодів	+	+	+	-	+	АР, бронхоспазм, шлунково-кишкові розлади	ПЧ	з 12 років
Багна зви-чайного пагони	-	+	-	-	-	АР, підвищена збудливість	ПЧ	з 12 років
Мати-й-мачухи листя	+	+	-	+	-	АР	ПЧ	від 3 років
Оману кореневищ і коренів	+	+	-	+	+	АР, печія, біль у животі, головний біль	ПЧ	від 3 років

Примітки: АР – алергічні реакції; ПЧ – підвищена чутливість до препарату, БА – бронхіальна астма.

що викликають стимуляцію блукаючого нерва і збільшення вироблення секрету келихоподібними клітинами.

Муколітичний ефект обумовлений впливом препарату на рецептори альвеолоцитів другого типу, які стимулюють вироблення сурфактанту, що знижує в'язкість бронхіального слизу [10,26].

Слиз нормальної консистенції відіграє важливу роль у змащенні та заспокоєнні подразнених поверхонь у дихальних шляхах і сприяє зменшенню таких респіраторних симптомів, як сухість і подразнення. Поліпшення ускладнень дихання відбувається шляхом розслаблення дихальних шляхів і розширення бронхіол під впливом альфа-гедерину [10].

Протизапальний ефект екстракту плюща, пов'язаний з наявністю сапонінів, дубильних речовин, ефірних олій, доведений в експериментальних дослідженнях [11,14,28].

Важливим критерієм обґрунтування доцільності застосування препарату в педіатрич-

ній практиці є наявність доказів клінічної ефективності та доброї переносимості (безпеки).

Докази клінічної ефективності та безпеки екстракту плюща в лікуванні кашлю в дітей. Результати багатьох клінічних досліджень свідчать, що екстракти плюща є ефективними для зменшення симптому кашлю при захворюваннях верхніх дихальних шляхів [9], у тому числі в дітей [8,19,24]. Результати великого фармакоепідеміологічного дослідження [8], проведеного на 9 657 пацієнтах, серед яких 5 181 дітей з бронхітом (гострим або хронічним), свідчать, що через 7 днів терапії з екстрактом плюща у 95% пацієнтів спостерігалось поліпшення стану або зникнення симптомів хвороби. Переносимість терапії була дуже доброю: загальна частота побічних явищ – 2,1% (1,5% серед яких – переважно шлунково-кишкові розлади). Серйозні побічні реакції відсутні. Важливим результатом є те, що додаткове застосування антибіотиків не сприяло підвищенню ефек-

тивності терапії, але призвело до збільшення відносного ризику або виникнення побічних ефектів на 26% [8]. Тому дуже важливо уникати необгрунтованого застосування антибіотиків при запальних респіраторних захворюваннях неінфекційної етіології.

Результати порівняльного клінічного дослідження, проведеного Крючко та ін. [18], свідчать, що близько 80% дітей з гострим обструктивним бронхітом при легкому ступені тяжкості бронхообструкції при ранньому призначенні препаратів, що містять у своєму складі екстракт плюща, не потребували додаткової бронхолітичної терапії. Серед комплексу ефектів екстракту з листя плюща (відхаркувального, секретолітичного, протизапального) а найбільш унікальним, який відрізняє його від інших рослинних та синтетичних препаратів, є бронхоспазмолітичний. У зв'язку з цим препарати з екстрактом плюща можна рекомендувати і при респіраторних інфекціях, що супроводжуються обструкцією. Це можуть бути як гострі, так і хронічні стани, що перебігають з оборотним звуженням дихальних шляхів. Проте слід враховувати, що бронхолітичний ефект, на відміну від дії бета-2-адреноміметиків, відстрочений і розвивається через 24–48 год від початку терапії, попереджаючи подальше прогресування бронхообструкції.

Можливості застосування препаратів з екстрактом плюща разом з іншими ліками. При одночасному застосуванні препаратів екстракту плюща з іншими лікарськими засобами небажаної дії не встановлено, тому їх можна застосовувати разом з іншими ліками, наприклад з антибіотиками, у комплексному лікуванні запальних захворювань дихальних шляхів. Препарати з екстрактом плюща також використовують у монотерапії так званого непродуктивного кашлю (тобто за наявності густого, в'язкого і погано відокремлюваного мокротиння) і при продуктивному кашлі для полегшення відходження мокротиння.

Завдяки натуральному складу препарати з екстрактом плюща безпечні, а за ефективністю часто перевершують синтетичні аналоги, оскільки чинять комплексну дію. Побічні реакції внаслідок застосування таких засобів трапляються дуже рідко, тому їх можна використовувати протягом тривалого часу. Це особливо важливо в лікуванні хронічного кашлю, а також у дітей.

Сироп Гедерин Плющ – препарат з екстрактом плюща, зручний у застосуванні у дітей та доступний на українському фармацевтичному ринку.

Особливості застосування препарату Гедерин Плющ:

- дітям віком від 2 до 6 років – по 2,5 мл сиропу 3 рази/добу;
- дітям віком від 6 до 10 років – по 5 мл сиропу 3 рази/добу;
- дорослим і дітям віком від 10 років – по 5–7,5 мл сиропу 3 рази/добу за допомогою дозувальної скляночки, що додається в упаковці [16].

Побічні ефекти внаслідок застосування сиропу Гедерин Плющ дуже рідкі. У пацієнтів із підвищеною чутливістю до компонентів препарату можливі алергічні реакції (переважно висипання), а також шлунково-кишкові розлади. Не слід призначати препарат пацієнтам, хто страждає на непереносимість фруктози. Сорбіт, що входить до складу сиропу, може спричинити незначну послаблювальну дію [16].

Отже, поєднання таких ефектів екстракту плюща в препараті **Гедерин Плющ**, як відхаркувального (мукокінетичного та секретолітичного), бронхоспазмолітичного і протизапального, зумовлює його виразну клінічну ефективність у лікуванні кашлю, а також добру переносимість. А це дає змогу широко застосовувати його в комплексній терапії бронхітів у педіатричній практиці.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Antypkin YuH, Chumachenko NH, Lapshyn VF, Umanets TR. (2016). Dynamika zakhvoriuvanosti ta poshyrenosti bronkholehenevoi patolohii u ditei. *Sovremennaya pediatriya*. (74): 73–77. [Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР. (2016). Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей. *Современная педиатрия*. (74): 73–77].
2. Baranov AA, Namazova LS. (2007). Effektivnost metodov alternativnoy terapii u detey. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 4 (1): 37–41. [Баранов АА, Намазова ЛС. (2007). Эффективность методов альтернативной терапии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 4 (1): 37–41].
3. Bolbot YuK. (2015). Mukoliticheskaya terapiya respiratornykh zbolevaniy u detey. (60): 98–102. [Болбот ЮК. (2015). Муколитическая терапия респираторных заболеваний у детей. (60): 98–102].
4. Celimzyanova LR, Promyislova EA, VishnYova EA. (2013). Fitoterapiya kashlya u detey. *PF*. 4 (128–130). [Селимзянова ЛР, Промышлова ЕА, Вишнёва ЕА. (2013). Фитотерапия кашля у детей. *ПФ*. 4 (128–130)].
5. Chernikov VV. (2012). Primenenie preparatov rastitelnogo proishozhdeniya dlya lecheniya kashlya u detey. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 9 (6): 100–104. [Черников ВВ. (2012). Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей. *Педиатрическая фармакология*. 9 (6): 100–104].

- тельного происхождения для лечения кашля у детей. Педиатрическая фармакология. 9 (6): 100–104].
6. Davyidova IV. (2012). Fitoterapiya kashlya v rannem detskom vozraste. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 9 (2): 107–109. [Давыдова ИВ. (2012). Фитотерапия кашля в раннем детском возрасте. Педиатрическая фармакология. 9 (2): 107–109].
 7. Ernst E. (2007). Herbal medicines: balancing benefits and risks. *Novartis Found Symp.* 282: 154–167; discussion 167–172, 212–218. doi: 10.1002/9780470319444.ch11.
 8. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G et al. (2009). Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine*. 16 (1): 17–24.
 9. Felix Holzinger, Jean-Francois Chenot. (2011). Systematic Review of Clinical Trials assessing the effectiveness of Ivy Leaf (*Hedera Helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Article ID 382789. doi:10.1155/2011/382789.
 10. Greunke C, Hage-Hulsmann A, Sorkalla T, Keksel N, Haberlein F, Haberlein H. (2015). A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the β_2 -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 31: 92–98.
 11. Hocaoglu AB, Karaman O, Erge DO et al. (2012). Effect of *Hedera helix* on lung histopathology in chronic asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 11: 316–323.
 12. Hofmann D, Hecker M, Volp A. (2003, Mar). Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma — a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. 10 (2–3): 213–220. doi: 10.1078/094471103321659979.
 13. Janka Schulte-Michels, Anne Wolf, Stefan Aatz et al. (2016). α -Hederin inhibits G-protein-coupled receptor kinase 2-mediated phosphorylation of β_2 -adrenergic receptors. *Phytomedicine*. 23: 52–57.
 14. Janka Schulte-Michels, Christina Keksel, Hanns Haberlein, Sebastian Franken. (2018). Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NF κ B. *Inflammopharmacology*. 27 (2): 339–347. URL: <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0494-9>.
 15. Compendium. (2019). АТС-класифікація. Лікарські препарати. [Компендіум. (2019). АТС-класифікація. Лікарські препарати]. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>.
 16. Compendium. (2019). Hederyn Pliushch HEDERIN. Instruksiya do zastosuvannya. ООО «ДКР «Farmatsevticheskaya fabrika». [Компендіум. (2019). Гедерин Плющ HEDERIN. Інструкція до застосування. ООО «ДКР «Фармацевтическая фабрика»]. URL: <https://compendium.com.ua/info/171272/gederin/>.
 17. Korovina NA. (2000). *Kashel u detey: posobie dlya vrachev*. Moskva: Posad: 48. [Коровина НА. (2000). Кашель у дітей: посібник для лікарів. Москва: Посад: 48].
 18. Kryuchko TA, Tkachenko OYa, Vovk YuA. (2014). Lechenie kashlya u detey: ot raznoobraziya podhodov k logicheskomu vyvodu. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa*. 3: 131–140. [Крючко ТА, Ткаченко ОЯ, Вовк ЮА. (2014). Лечение кашля у детей: от разнообразия подходов к логическому выводу. Педиатрия. Восточная Европа. 3: 131–140].
 19. Marquardt P, Kaft K, Nieber K. (2015). Clinical trials with herbal medicinal products in children: a literature analysis. *Wien Med Wochenschr.* 165 (11–12): 236–242.
 20. Marushko YuV, Hracheva MG. (2015). Therapy in bronchopulmonary diseases associated with increased secretion of viscous sputum and impaired mucus transport. *Zdorov'e rebenka*. 1 (60): 135–139. doi: 10.22141/2224-0551.1.60.2015.74978.
 21. Petrova SI, Panyutina YaV. (2006). *Kashel u detey. Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 1 (1): 94–98. [Петрова СИ, Панютина ЯВ. (2006). Кашель у дітей. Вопросы практической педиатрии. 1 (1): 94–98].
 22. Prokhorova MP. (2015). Differentiated approach to the treatment of cough in children. *Immunology and Allergology: Science and Practice*. (1): 112–118.
 23. Promyslova EA, Selimzyanova LR, VishnYova EA. (2013). Preparaty rastitelnogo prois-hozhdeniya pri kashle u detey. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 10 (1): 74–76. [Промыслова ЕА, Селимзянова ЛР, Вишнёва ЕА. (2013). Препараты растительного происхождения при кашле у детей. Педиатрическая фармакология. 10 (1): 74–76].
 24. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. (2012). Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res.* 26 (12): 1942–1947.
 25. Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, Wolf A, Jakobs D, Runkel F, Haberlein H. (2009). α -Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behaviour, dynamics and regulation of β_2 -adrenergic receptors. *Biochemistry*. 48: 3477–3482.
 26. Soroka ND, Korshunova EV, Ryabiyh OV, Balatskaya GM, Kuznetsova NV, Belan EYu. (2010). Effektivnost i bezopasnost ingalyatsionnogo metoda lecheniya suhim ekstraktom listev pluscha ostryyh respiratornykh zabolovaniy u detey rannego vozrasta. *Lechaschiy vrach*. 6: 14–17. [Сорока НД, Коршунова ЕВ, Рябых ОВ, Балацкая ГМ, Кузнецова НВ, Белан ЕЮ. (2010). Эффективность и безопасность ингаляционного метода лечения сухим экстрактом листьев плюща острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста. Лечащий врач. 6: 14–17].
 27. Soroka ND. (2008). Mukolitcheskaya terapiya zatyazhnykh variantov techeniya zabolovaniy organov dyhaniya u detey. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 7 (4): 111–114. [Сорока НД. (2008). Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей. Вопросы современной педиатрии. 7 (4): 111–114].
 28. Suleyman H, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. (2003). Acute and chronic antiinflammatory profile of the ivy plant, *Hedera helix*, in rats. *Phytomedicine*. 10: 370–374. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00260>.
 29. Tatchenko VK. (2001). *Prakticheskaya pulmonologiya detskogo vozrasta. Spravochnik*. Moskva: 268. [Таточенко ВК. (2001). Практическая пульмонология детского возраста. Справочник. Москва: 268].
 30. Tumanov VA, Pokanevich VV, Garnik TP, Frolov VM, Peresadin NA. (2012). Phytotherapy: application modern lines in medical practice and perspectives of the further development. *Phitoterapiya*. (1): 4–11.
 31. VishnYova EA, Torshhoeva RM, Alekseeva AA, Volkov KS. (2011). *Vrachebnaya taktika pri kashle u rebenka. Pediatricheskaya farmakologiya*. 8 (3): 95–97. [Вишнёва ЕА, Торшхоева РМ, Алексеева АА, Волков КС. (2011). Врачебная тактика при кашле у ребенка. Педиатрическая фармакология. 8 (3): 95–97].
 32. World Health Organization. (2010). *WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS)*. Geneva: WHO-Press: 464.

Відомості про авторів:

Мищенко Ольга Яківна — д.фарм.н., проф., зав. каф. клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Стаття надійшла до редакції 11.07.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 р.

УДК 616-007+613.95+616-07+616-071+616-08

О.Л. Цимбаліста¹, Б.М. Зіняк², О.О. Курташ², В.П. Вальчишин², М.Р. Шелест¹

Синдром Пруне-Беллі: випадки з клінічної практики

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна²КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 51-56. doi 10.15574/SP.2020.110.51

For citation: Tsymbalista OL, Ziniak BM, Kurtash OO, Valchyshyn VP, Shelest MR. (2020). Prune Belly syndrome: a case report. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 51-56. doi 10.15574/SP.2020.110.51**Мета:** ознайомити лікарів різних спеціальностей з клінікою, ранньою діагностикою і тактикою лікування дітей з казуїстично рідкісним вродженим захворюванням — синдромом Пруне-Беллі.**Матеріали і методи:** карти стаціонарного хворого комунального неприбуткового підприємства (КНП) «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня (ОДКЛ) Івано-Франківської обласної ради».**Результати дослідження.** В статті викладено клініку рідкісного вродженого захворювання — синдрому Пруне-Беллі у двох дітей. Захворювання зустрічається переважно у хлопчиків, множинні вроджені вади розвитку: дефект або аплазія м'язів живота, вади розвитку нирок і сечовидільних шляхів (гідронефроз, мегауретер, гідроуретер, мегацистис, везикоуретральний рефлекс), двобічний крипторхізм. Синдром Пруне-Беллі, окрім цього, може поєднуватись з патологією уретри, вадами розвитку скелету, серцево-судинної, дихальної систем, шлунково-кишкового тракту.**Висновок.** Для лікарів різних спеціальностей викладено сучасні погляди на розвиток, клініку і діагностику рідкісного вродженого захворювання з множинними вадами розвитку — синдром Пруне-Беллі. Пренатальна діагностика, надалі після народження уточнення можливих вроджених вад розвитку дає можливість вибрати правильний алгоритм моніторингу функцій життєво важливих органів, посиндромної терапії та своєчасної постановки питання про трансплантацію внутрішніх органів.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом КНП «Івано-Франківська ОДКЛ Івано-Франківської обласної ради». На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, синдром Пруне-Беллі, діагностика, терапія.

Prune Belly syndrome: a case report

O.L. Tsymbalista¹, B.M. Ziniak², O.O. Kurtash², V.P. Valchyshyn², M.R. Shelest¹¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine²Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine**Objective:** to acquaint doctors of various specialties with clinical course, early diagnostics, and treatment strategy for a rare congenital anomaly — Prune Belly syndrome in children.**Materials and methods.** Inpatient medical records of municipal non-profit enterprise «Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital» of Ivano-Frankivsk Regional Council.**Results.** The paper presents the clinical course of a rare congenital anomaly — Prune Belly syndrome in two children. The disease occurs chiefly among boys manifesting itself as multiple congenital malformations including deficiency or aplasia of abdominal muscles, congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (hydronephrosis, megaureter, hydroureter, megacystis, vesicoureteral reflux), bilateral cryptorchidism. In addition, Prune Belly syndrome can coexist with urethral pathology, as well as skeletal, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal malformations.**Conclusion.** Modern views on the development, clinical course, and diagnosis of a rare congenital disease with multiple organ malformations — Prune Belly syndrome have been presented for doctors of various specialties. Prenatal diagnosis, detection of potential congenital malformations after birth allows selecting the correct algorithm for monitoring vital organ functions, syndromic treatment and making timely decision on internal organ transplantation.

The study was carried out in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of municipal non-profit enterprise «Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital» of Ivano-Frankivsk Regional Council. The informed consent to participate in the research study was obtained from all the children's parents.

Conflict of Interest. The authors declare they have no conflict of interest.

Key words: children, Prune Belly syndrome, diagnosis, therapy.

Синдром Пруне-Беллі: случаи из клинической практики

О.Л.Цимбаліста¹, Б.М.Зіняк², О.А.Курташ², В.П.Вальчишин², М.Р.Шелест¹¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна²КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Україна**Цель:** ознакомить врачей разных специальностей с клиникой ранней, диагностикой и тактикой лечения детей с казуистически редким врожденным заболеванием — синдромом Пруне-Белли.**Материалы и методы:** карты стационарного больного комунального неприбыльного предприятия «Ивано-Франковская областная детская клиническая больница Ивано-Франковского областного совета».**Результаты исследования.** В статье изложено клинику очень редкого врожденного заболевания с множественными пороками развития — синдрома Пруне-Белли у двоих детей. Заболевание встречается преимущественно среди мальчиков, множественные врожденные пороки развития: дефекты или аплазия мышц живота, пороки развития почек и мочеточников (гидронефроз, мегауретер, гидроуретер, мегацистиз, везикоуретральный рефлюкс), двухсторонний крипторхизм. Синдром Пруне-Белли также может считаться с патологией уретры, пороками развития скелета, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта.**Выводы.** Для врачей разных специальностей изложены современные взгляды на развитие, клинику и диагностику очень редкого врожденного заболевания с полиорганными пороками развития — синдром Пруне-Белли. Пренатальная диагностика, после рождения уточнение пороков развития дает основание выбора правильного алгоритма мониторинга функций жизненно важных органов, синдромальной терапии и своевременного решения вопроса о трансплантации внутренних органов.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом всех учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, синдром Пруне-Белли, диагностика, терапия.

Вступ

Синдром Пруне—Беллі — казуїстично рідкісне захворювання, спостерігається переважно в осіб чоловічої статі, якому притаманними є множинні вроджені вади розвитку, насамперед дефект або аплазія м'язів живота, вади розвитку нирок і сечовидільних шляхів (мегауретер, гідроуретер, гідронефроз, мегацистис, везикоуретральний рефлюкс), двобічний крипторхізм. Окрім перерахованих вад черевних м'язів та крипторхізму, синдром Пруне—Беллі може поєднувати патологію уретри, скелету, серцево-судинної, а також дихальної системи, шлунково-кишкового тракту [18,20].

Уперше синдром Пруне—Беллі описав Frolich у 1839 році. У 1901 р. Osler дав назву захворюванню, для якого характерним є зморшкуватий, великий, розпластаний живіт у результаті аплазії або недорозвитку м'язів передньої черевної стінки. Звідси походить назва захворювання — Пруне—Беллі (живіт-чорнослив), а також синдром Eagle—Barret (Орла—Баррета), синдром Obrinsky (Обрінського) та синдром тріади [15].

Частота синдрому Пруне—Беллі складає 1:30–40 тис. живонароджених немовлят, причому переважно у хлопчиків і тільки 3–5% усіх випадків захворювання складають немовлята жіночої статі. Синдром Бруне—Беллі спостерігається у 4% випадків серед двійнят [18]. Синдром Пруне—Беллі може бути представлений різною важкістю вад розвитку: від важких легеневих та уrogenітальних, які є несумісними з життям і призводять до мертвонародження плода, до незначних аномалій нирок, органів сечовиділення, репродуктивної системи, які не потребують спеціальних методів лікування, окрім орхіпексії. Відповідно, прогноз у пацієнтів із синдромом Пруне—Беллі є різним, а смертність складає майже 20% випадків [5,20].

Етіологія синдрому Пруне—Беллі не визначена: може бути спорадичний епізод, родинні випадки захворювання, а також поєднання його з хромосомними дефектами, зокрема з трисомією 21 пари і великими дефектами на довгому плечі 6 хромосоми. Окрім цього, є окремі повідомлення, що синдром Пруне—Беллі спостерігається як у близнят, так і у рідних братів і сестер не близнюків та в наступних поколіннях у цій родині.

Існує декілька гіпотез і про *патофізіологічні механізми* синдрому Пруне—Беллі: внутрішньоутробна недостатність сечового міху-

ра, його розтягнення і розширення сечоводів внутрішньоутробно і надалі вторинна атрофія м'язів черевної стінки з наступними клінічними проявами; функціональна обструкція в результаті гіпоплазії простати і подальшої зміни передміхурової залози під час сечоспускання. Найновіші гіпотези ґрунтуються на непрохідності на стику передміхурової та перетинчастої частини уретри. Це пояснює високу частоту мегауретри при синдромі Пруне—Беллі. Існує гіпотеза, що розширена сечовидільна система або облітерація пахових каналів ускладнюють нормальне опускання яєчок або вони можуть бути прикріплені до сечоводу. Однак крипторхізм не спостерігається у дітей із розширеним сечовим міхуром іншої етіології [2,15,25].

Інші дослідники вважають порушення сечовиділення вторинним щодо неповного розвитку м'язів живота. Внаслідок цього може відбуватися неповне спорожнення сечового міхура, що призводить до затримки сечі та інфікування [1]. Закрепи та симптоми порушеного травлення — додаткові можливі ускладнення. Оскільки м'язи живота приймають участь в диханні, то деформацію грудної клітки можна пояснити їх відсутністю. Причиною може бути дефект нервової системи, який призводить до ранніх порушень функцій м'язів живота. Вроджений відкритий спинномозковий канал (*spina bifida*) у деяких дітей, наявність клишоногості також досить часто асоціюються із синдромом Пруне—Беллі [12,21].

Клініка. Синдром Пруне—Беллі характеризується аплазією деяких або більшості м'язів живота, що спричиняє зморшкуватий його вигляд або вигляд чорносливу. Часто наявне прикріплення м'язів до кісток, які зменшені в розмірах і стоншені над сечовим міхуром. Живіт здається великим і в'ялим, черевна стінка тонка і кишкові петлі видно через неї. Збільшення живота зумовлює також і гідронефротична трансформація нирок. Шкірні складки можуть утворюватися радіально від пупка або виникати як поперечні складки на шкірі живота. У деяких випадках може спостерігатися складка середньої лінії від області пупка до лобка. Пупок може виглядати як вертикальна щілина або як лінійний центральний рубець, але може мати нормальний вигляд. Іноді пупок з'єднується з сечовим міхуром через канал (урахус) або кістку. Грудна клітка часто деформована. Підйом ребер або горизонтальне заглиблення під грудьми (канавка

Гаррісона) може бути у багатьох дітей із синдромом Пруне—Беллі. Також може спостерігатися звуження грудної клітки у поперечному напрямку (килевидна деформація грудної клітки) [2,25].

Заслугує уваги характеристика окремих вад розвитку внутрішніх органів.

Дихальна система. Легені гіпоплазовані, горизонтальний хід нижніх ребер. Об'єм легень зменшений через зменшення об'єму грудної клітки у результаті збільшення черевної порожнини. У немовлят із синдромом Пруне—Беллі може розвинутися важкий респіраторний дистрес, як наслідок обмеження рухомості грудної клітки.

Серцево-судинна система. У пацієнтів із синдромом Пруне—Беллі спостерігається підвищена частота тетради Фалло та дефектів міжшлуночкової перегородки. Про вади серця повідомляють у 10% випадків серед пацієнтів. Alhawsawi та співавтори повідомляли про рідкісну аневризму печінкової артерії у пацієнта з синдромом Пруне—Беллі [1,26].

Шлунково-кишковий тракт: вади розвитку, до яких належить мальротация, атрезія, стеноз та заворот кишок, зустрічаються у 30% випадків серед пацієнтів. Усе це може бути пов'язано з персистенцією широкої брижі ембріона, з відсутністю фіксації до задньої черевної стінки. Цей же дефект дозволяє селезінці вільно рухатись і може призвести до її перекруту. Атрезія ануса, аноректальна агенезія, омфалоцеле та гастрошизис є рідкістю. Слабі м'язи живота призводять до закріпів через неможливість виконати маневр Вальсальви, що допомагає виштовхувати випорожнення з прямої кишки під час дефекації [21].

Нирки і органи сечовиділення. Нирки збільшені в результаті одно- або двобічної гідронефротичної трансформації, чашечки диспластичні. У окремих випадках гідронефроз виникає з одного боку, а друга нирка диспластична. Ниркова паренхіма при УЗД часто гіперехогенна. Часто невеликі кісти спостерігаються в підкапсульній частині нирок. З'єднання між ниркою та сечоводом може бути аномальним, у результаті чого розвивається непрохідність [2,18,24].

Сечоводи видовжені, розширені та звивисті (мегауретери) у більшості випадків серед пацієнтів; ранній виражений двобічний везикоуретральний рефлюкс, дистальний відділ сечоводу дилатований. Часто є обструкція сечоводів. Місце непрохідності може змінюватись від високого (тазостегнове з'єднання) до

низького (передміхурово-перетинчаста частина уретри). Гістологічно сечовід має дефіцит гладких м'язів із фіброзною дегенерацією та поганим кровопостачанням; може бути зменшення нервових сплетінь і переродження немієлінізованих волокон Шванна. Іноді це розширення є тільки з одного боку або знаходиться тільки в нижній третині сечоводу [2,23,24].

Сечовий міхур збільшений майже у всіх пацієнтів. Обструкція шийки сечового міхура є основною проблемою, що призводить до його розширення та затримки сечі. З'єднання між сечовим міхуром та сечоводом може бути аномальним (звуженим або закритим). Сечовий міхур вертикальний та зрідка трабекулярний, із залишком урахуса на куполі, м'язова гіпертрофія мінлива. Основа сечового міхура трикутна, з гіпотонічним внутрішнім сфінктером. Сечовий міхур може бути зафіксований до пупка через урахус, надаючи йому рентгенографічно конфігурацію пісочного годинника [21].

Уретра, зазвичай, є прохідною. У чоловіків у деяких випадках проявляється атрезія уретри. У пацієнтів із синдромом Пруне—Беллі зустрічають передні вади розвитку уретри від її атрезії до мегауретри. Пацієнти з атрезією уретри або з мікроуретрою зазвичай мають наявний урахус (сечова протока), який дозволяє виводити сечу і дає можливість вижити; рання смерть настає у тих, хто не має урахуса. Широка, довга задня уретра. Задня уретра може мати трикутний вигляд внаслідок відсутності задньої частки передміхурової залози [14,18,20,23].

Крипторхізм: яєчка знаходяться в животі або пахових каналах. Часто яєчка виявляються гіпоплазованими, хоча вони можуть мати й нормальний розмір [12].

Скелет. Ортопедичні вади спостерігаються у половини пацієнтів: сколіоз, килевидна деформація грудної клітки, вроджені вивихи стегна, рідше — клишоногість (до 20%) [26].

Діагностика. За вадами розвитку нирок і сечовидільних шляхів, синдром Пруне—Беллі діагностується на 11–12 тижні гестації під час пренатального УЗД: олігогідроамніон, дилатація сечоводів, мегацистис, двобічний гідроуретеронефроз, а також аплазія черевних м'язів. Для підтвердження синдрому Пруне—Беллі у дитини спочатку проводять оглядову рентгенографію живота та грудної клітки, УЗД нирок та мікційну цистоуретерографію [25].

Диференційна діагностика. Синдром псевдо-Пруне—Беллі (*Pseudo-prune belly syndrome*): нормальна будова черевної стінки та непов-

ний або відсутній крипторхізм. У окремих випадках у дітей із цим синдромом (63%) розвинулась ниркова недостатність [5,14].

Пруне—Беллі — подібний варіант (Prune-belly-like variante): дефекти внутрішніх і зовнішніх косих, поперечних м'язів черевної стінки можуть бути без урологічних аномалій. М'язи прямої кишки не задіяні. Цей дефект викликає слабкість бокових відділів черевної стінки, з опуклістю її дещо нижче грудної клітки та може бути пов'язаний із внутрішньоутробним розширенням черевної порожнини [3,5].

Спостереження за дітьми із синдромом Пруне—Беллі поєднує насамперед контроль показників гемограми, функцій печінки, нирок, електролітів, рН крові та контроль діурезу [2,18,24].

Лікування дітей з синдромом Пруне—Беллі визначається характером і тяжкістю вад розвитку нирок і сечовидільних шляхів, клінічними проявами. Окремим дітям необхідні більш прості хірургічні втручання: створення невеликого отвору в сечовому міхурі через живіт (везикостомія), що полегшить випорожнення сечі або орхіопексія [10,17,27,28].

Лікування дітей із синдромом Пруне—Беллі, які мають везикоуретральний рефлюкс, передбачає періодичну антибактеріальну терапію. Деякі урологи вважають, що хірургічне втручання не є обґрунтованим для цих пацієнтів, поки немає мікробно-запальних захворювань нирок і сечових шляхів. Після виникнення інфекційних ускладнень проводять хірургічну корекцію рефлюксу [4].

Хірургічне лікування синдрому Пруне—Беллі включає пластику черевної стінки та сечовидільних шляхів: реконструкція сечового міхура (цистопластика), хірургічне розширення уретри та збільшення м'язів, які скорочують сечовий міхур (збільшення детрузора) за допомогою парних трансплантантів м'язів стегна (*rectus femoris*) [6,8,13].

Ці операції можна виконувати в рамках одного комплексного підходу або в декілька етапів. Однак багато пацієнтів потребують повторного операційного втручання через ускладнення або прогресування захворювання [4, 9,11,19,26].

При порушенні функції нирок проводять посиндромну (інфузійну) терапію, перитонеальний діаліз, трансплантацію нирки [7,9,11,22].

Мета: ознайомити лікарів різних спеціальностей із клінікою, ранньою діагностикою і тактикою лікування дітей з казуїстично рідкісним вродженим захворюванням — синдромом Пруне—Беллі.

Матеріалами дослідження були карти стаціонарного хворого КНП «Івано-Франківська ОДКЛ Івано-Франківської обласної ради».

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Опис клінічних випадків

Клінічний випадок 1

01.02.20 р. бригадою швидкої медичної допомоги доставлений у приймальне відділення комунального неприбуткового підприємства (КНП) «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня (ОДКЛ) Івано-Франківської обласної ради» хлопчик 4 років 9 місяців зі скаргами від мами на блювоту, в'ялість, сонливість та втрату свідомості у дитини.

Анамнез хвороби: останні два тижні у дитини спостерігалась блювота, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, наростала інтоксикація. У зв'язку з погіршенням стану (з'явилась в'ялість, сонливість, втрата свідомості), госпіталізований у відділення інтенсивної терапії (ВІТ).

Анамнез життя: дитина народилась від III вагітності, яка протікала на фоні прееклампсії I–II ст., анемії I–II ст. При УЗД у терміні 29–30 тижнів гестації у плода діагностовано вроджену ваду розвитку сечовидільної системи — мегауретер, двобічний крипторхізм. Хлопчик народився з масою тіла 3750 г, оцінкою за шкалою Апгар — 8–8 балів. Через 11 годин після народження дитина доставлена у ВІТ новонароджених дітей ОДКЛ. *Діагноз:* Синдром Пруне—Беллі (аплазія м'язів передньої черевної стінки, двобічний мегауретер, зліва — гідроуретеронефроз, справа — мультикістоз нирки). Функціонуюча артеріальна протока (мінімальна). Широке функціональне овальне вікно 6 мм. У віці 3 років хлопчик оперований із приводу крипторхізму (орхіпексія зліва).

Об'єктивно: стан хлопчика тяжкий. Свідомість чітко не визначається, реагує на тактильні подразники, відкриває очі, є уповільнене зорове зосередження. Менінгіальні знаки від'ємні. Судом не було. Вогнищевих змін немає. Шкіра бліда, суха, тургор збережений, підшкірно-жирова клітковина на животі стоншена. Слизова рота суха, запах сечовини з рота, тріщини по кутах рота. Проявів дихаль-

ної недостатності (ДН) та порушень гемодинаміки немає. Живіт м'який, збільшений, відсутність м'язів передньої черевної стінки, видима перистальтика кишківника. Печінка +2 см, селезінка не пальпується. Діурез по катетеру з часу поступлення 250 мл/4 год. Сеча мутна. Через дві доби розвинулась пневмонія. По тяжкості стану дитина переведена на керовану вентиляцію легень. У загальному аналізі крові: анемія тяжкого ступеня, тромбоцитопенія, лейкопенія. Біохімічний аналіз крові: гіпопротеїнемія (53,8 г/л; 54,7 г/л), підвищений рівень креатиніну (618 мкмоль/л; 584 мкмоль/л; 663 мкмоль/л) і сечовини (55,1 ммоль/л; 49,1 ммоль/л; 11,3 ммоль/л), гіперкаліємія (7,05 ммоль/л), гіпокальціємія (1,89 ммоль/л; 1,78 ммоль/л). Функціональні проби печінки в межах норми. Гіперкоагулябельність крові.

Діагноз: Синдром Пруне–Беллі – аплазія м'язів передньої черевної стінки, двобічний мегауретер, зліва – гідроуретеронефроз, мультикістоз правої нирки. Правобічний крипторхізм. Хронічна хвороба нирок. Гостре пошкодження нирок. Госпітальна пневмонія, ускладнена токсичним синдромом, гострий перебіг, ступінь тяжкості V, ДН III ст. Анемія тяжкого ступеня.

Дитині проводилася посиндромна, інфузійна, антибактеріальна терапія, перитонеальний діаліз. При стабілізації стану і відсутності порушень гемодинаміки та ДН дитина переведена у Національну дитячу спеціалізовану лікарню МОЗ України «ОХМАТДИТ» для вирішення питання подальшої тактики лікування.

Клінічний випадок 2

У віці 16 років хлопчика госпіталізували повторно в хірургічне відділення ОДКЛ зі скаргами на періодичні болі в поперековій ділянці, сечопуск малими порціями протягом дня, великими зранку, інколи мимовільний під час сну, загальну слабкість. Хворіє з народження (діагноз синдром Пруне–Беллі верифіковано в неонатальному віці), неодноразово лікувався в НДІ урології (м. Київ), у 3 роки оперований з приводу двобічного обструктивного мегауретера, двобічного крипторхізму. При поступленні стан середньої важкості за рахунок інтоксикації. Порушень гемодинаміки, симптомів ДН немає. Кілевидна деформація грудної клітки. Великий, розпластаний живіт, аплазія м'язів передньої черевної стін-

ки (синдром «сливового живота»). Моніторинг артеріального тиску – показники в межах вікової норми.

Результати обстеження. Аналіз сечі: питома вага – 1011–1016, лейкоцити – 18–20 у полі зору, сліди білка, добовий діурез відповідає віку і масі тіла, співвідношення денний/нічний діурез – в межах норми.

ЕКГ: ритм синусовий, порушення процесів реполяризації в міокарді. УЗД: двобічний гідронефроз, нефроптоз справа. Порожниста система обох нирок поширена, дрібні конкременти 1 мм; 2 мм; 3 мм в мисках обох нирок. У сечовому міхурі осад. Екскреторна урографія: двобічний гідронефроз, нефроптоз справа. Двобічний мегауретер. Сечоводи у проксимальних відділах у 1,6 рази ширші, ніж у дистальних. Комп'ютерна томографія нирок: двобічний гідроуретеронефроз, незарощений урахус.

Діагноз. Синдром Пруне–Беллі: аплазія м'язів передньої черевної стінки (синдром «сливового живота»). Двобічний гідронефроз, стан регресії після оперативного лікування. Двобічний мегауретер, обструктивний зліва, рефлюксуючий справа. Двобічний крипторхізм, стан після операції з різкою гіпоплазією обох яєчок. Вторинний пієлонефрит. Кілеподібна деформація грудної клітки.

Лікування: антибіотики, уростептики, посиндромна терапія.

Висновок

Для лікарів різних спеціальностей викладено сучасні погляди на розвиток, клініку і діагностику рідкісного вродженого захворювання з поліорганными вадами розвитку – синдром Пруне–Беллі. Пренатальна діагностика, надалі після народження уточнення можливих вроджених вад розвитку дає можливість вибрати правильний алгоритм моніторингу функцій життєво важливих органів, посиндромної терапії та своєчасної постановки питання про трансплантацію внутрішніх органів.

Перспективи подальших досліджень. Моніторинг функції життєво важливих органів за допомогою лабораторно-інструментальних методів дослідження для посиндромної терапії в повному об'ємі і своєчасного скерування пацієнтів на трансплантацію внутрішніх органів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alhawsawi AM, Aljiffry M, Walsh MJ, Peltekian K, Molinari M. (2009, Jan-Feb). Hepatic artery aneurysm associated with prune belly syndrome: a case report and review of the literature. *J Surg Educ.* 66(1): 43–47.
- Arlen AM, Nawaf C, Kirsch AJ. Pr Arlen AM, Nawaf C, Kirsch AJ. (2019). Prune belly syndrome: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther.* 10: 75–81.
- Bellah RD, States LJ, Duckett JW. (1996, Dec). Pseudoprune-Belly syndrome: imaging findings and clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 167(6): 1389–1393.
- Biard JM, Johnson MP, Carr MC, Wilson RD, Hedrick HL, Pavlock C et al. (2005, Sep). Long-term outcomes in children treated by prenatal vesico-amniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol.* 106(3): 503–508.
- Boghossian NS, Sicko RJ, Giannakou A, Dimopoulos A, Caggana M, Tsai MY et al. (2018, Mar). Rare copy number variants identified in prune belly syndrome. *Eur J Med Genet.* 61(3): 145–151.
- Ehrlich RM, Lesavoy MA. (1993, Mar). Umbilicus preservation with total abdominal wall reconstruction in prune-belly syndrome. *Urology.* 41(3): 231–232.
- Franco I. (2005, Jul). Laparoscopic assisted modification of the Firlit abdominal wall plication. *J Urol.* 174(1): 280–283.
- Furness PD 3rd, Cheng EY, Franco I, Firlit CF. (1998, Sep). The prune-belly syndrome: a new and simplified technique of abdominal wall reconstruction. *J Urol.* 160(3): 2: 1195–1197. discussion 1216.
- Lesavoy MA, Chang EI, Suliman A, Taylor J, Kim SE, Ehrlich RM. (2012, Jan). Long-term follow-up of total abdominal wall reconstruction for prune belly syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 129(1): 104e-109e.
- Lindgren BW, Franco I, Blick S, Levitt SB, Brock WA, Palmer LS et al. (1999, Sep). Laparoscopic Fowler-Stephens orchiopexy for the high abdominal testis. *J Urol.* 162(3): 2: 990–993. discussion 994.
- Lopes RI, Tavares A, Srouti M, Denes FT. (2015, Oct). 27 years of experience with the comprehensive surgical treatment of prune belly syndrome. *J Pediatr Urol.* 11 (5): 276.e1-277.
- Massad CA, Cohen MB, Kogan BA, Beckstead JH. (1991, Dec). Morphology and histochemistry of infant testes in the prune belly syndrome. *J Urol.* 146(6): 1598–1600.
- Monfort G, Guys JM, Bocciardi A, Coquet M, Chevallier D. (1991, Aug). A novel technique for reconstruction of the abdominal wall in the prune belly syndrome. *J Urol.* 146(2): 2: 639–640.
- Noh PH, Cooper CS, Winkler AC, Zderic SA, Snyder HM 3rd, Canning DA. (1999, Oct). Prognostic factors for long-term renal function in boys with the prune-belly syndrome. *J Urol.* 162(4): 1399–1401.
- Nunn IN, Stephens FD. (1961, Dec). The triad syndrome: a composite anomaly of the abdominal wall, urinary system and testes. *J Urol.* 86: 782–794.
- Passerini-Glazel G, Araguna F, Chiozza L, Artibani W, Rabinowitz R, Firlit CF. (1988, Nov). The P.A.D.U.A. (progressive augmentation by dilating the urethra anterior) procedure for the treatment of severe urethral hypoplasia. *J Urol.* 140(5 Pt 2): 1247–1249.
- Philip J, Mullassery D, Craigie RJ, Manikandan R, Kenny SE. (2011, Jul) Laparoscopic orchidopexy in boys with prune belly syndrome--outcome and technical considerations. *J Endourol.* 25(7): 1115–1117.
- Prune Belly Syndrome. (2017, January 10). National Organization for Rare Disorders. Available at <https://rarediseases.org/rare-diseases/prune-belly-syndrome/>.
- Saxena AK, Brinkmann OA. (2007, Aug). Unique features of prune belly syndrome in laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg.* 205(2): 217–221.
- Seidel NE, Arlen AM, Smith EA, Kirsch AJ. (2015, Jan). Clinical manifestations and management of prune-belly syndrome in a large contemporary pediatric population. *Urology.* 85 (1): 211–215.
- Smith CA, Smith EA, Parrott TS, Broecker BH, Woodard JR. (1998, May). Voiding function in patients with the prune-belly syndrome after Monfort abdominoplasty. *J Urol.* 159(5):1675–1679.
- Smith EA, Srinivasan A, Scherz HC, Tracey AJ, Broecker B, Kirsch AJ. (2017, Oct.). Abdominoplasty in prune belly syndrome: Modifications in Monfort technique to address variable patterns of abdominal wall weakness. *J Pediatr Urol.* 13 (5): 502.e1-502.e6.
- Snyder HM, Harrison NW, Whitfield HN, Williams INNES. (1976). Urodynamics in the prune belly syndrome. *Br J Urol.* 48(7): 663–670.
- Stephens FD. (1983). Four valves in prune belly syndrome. *Congenital Malformations of the Urinary Tract.* Philadelphia, Pa: Praeger Press.
- Waldbaum RS, Marshall VF. (1970, May). The prune belly syndrome: a diagnostic therapeutic plan. *J Urol.* 103(5): 668–674.
- Weiser A, Schoor RA, Franco I. (2003, Nov). Annual Meeting Section of Urology of American Academy of Pediatrics. Health Related Quality of Life, Social and Sexual Function In Patients with Prune Belly Syndrome.
- Woodhouse CR, Kellett MJ, Williams DI. (1979, Dec). Minimal surgical interference in the prune belly syndrome. *Br J Urol.* 51(6): 475–480.
- Woodard JR, Parrott TS. (1978, Aug). Orchiopexy in the prune belly syndrome. *Br J Urol.* 50(5): 348–351.
- Woodard JR, Parrott TS. (1978, Jun). Reconstruction of the urinary tract in prune belly uropathy. *J Urol.* 119(6): 824–828.

Відомості про авторів:

Цимбаліста Ольга Леонтівна — д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-3038-7050>.

Зіняк Богдан Михайлович — лікар-уролог вищої кваліфікаційної категорії «Дитяча урологія» КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132.

Курташ Олег Олександрович — лікар-анестезіолог вищої кваліфікаційної категорії «Дитяча анестезіологія» КНП «Івано-Франківська ОДКЛ Івано-Франківської обласної ради».

Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132.

Вальчишин Володимир Петрович — лікар-анестезіолог вищої кваліфікаційної категорії «Дитяча анестезіологія» КНП «Івано-Франківська ОДКЛ Івано-Франківської обласної ради».

Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132.

Шелест Мар'яна Романівна — інтерн другого року навчання за спеціальністю «Педіатрія» Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

Стаття надійшла до редакції 19.07.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 р.

УДК 616-007.1-053.2

Д.С. Хапченкова, С.О. Дубина

PFAPA-синдром: літературний огляд та власне клінічне спостереження

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 57-61. doi 10.15574/SP.2020.110.57

For citation: Khapchenkova DS, Dubyna SO. (2020). PFAPA- syndrome: a literature review and own clinical observation. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 57-61. doi 10.15574/SP.2020.110.57

Практичну та наукову зацікавленість в останні часи викликають аутозапальні захворювання або синдроми (АЗС). Цю групу патологій об'єднує схожа клінічна симптоматика у вигляді періодичної лихоманки, системного запалення та ряду інших клінічних синдромів. Одним із найпоширенішим представником цієї групи захворювань є PFAPA — синдром або синдром Маршалла. PFAPA — синдром (синдром Маршалла) вважають аутозапальним захворюванням із невідомою етіологією та не до кінця вивченим патогенезом. У якості причин розвитку розглядають генні мутації, сімейне наслідування, модифікуючу роль персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій. У патогенезі синдрому Маршалла відіграють роль генетично детерміновані реакції імунітету та нейтрофільного запалення, наявність імунної дисрегуляції. Частота захворюваності та поширеність цього стану в дитячій популяції невідомі. Патологія характерна для раннього дитячого віку, проявляється періодичним виникненням атак лихоманки, афтозним стоматитом, фарингітом або тонзилітом та шийним лімфаденітом. Хворі не мають порушень самопочуття між епізодами, патогномонічних лабораторних змін, мають нормальні показники зросту та розвитку. Патологія виникає у дітей до 5 років, зникає у підлітковому віці, вважається доброякісною хворобою, лікувальними заходами при якій є введення глюкокортикоїдів. Патологія не має специфічних біологічних маркерів, тому діагноз встановлюється на підставі клінічних проявів, ретельного аналізу анамнезу та виключення інших можливих причин повторення лихоманки.

Мета роботи: висвітлити питання, щодо складності діагностики PFAPA-синдрому.**Клінічний випадок.** У статті описаний клінічний випадок дитини раннього віку зі встановленим синдромом Маршалла. Рецидивні атаки лихоманки з конкретною періодичністю у поєднанні з афтозним стоматитом, фарингітом та шийним лімфаденітом, відсутність специфічних лабораторних змін та позитивний ефект від введення глюкокортикоїдів дали змогу встановити вищезазначений діагноз.**Висновок.** Дані літератури та наведений клінічний випадок вказують на складність діагностики цього синдрому, довготривале нераціональне медикаментозне лікування без клінічного ефекту. Тому лікарям багатьох спеціальностей потрібно пам'ятати про необхідність докладного опитування пацієнтів та батьків, приділяти увагу часу і періодичності виникнення описаних вище симптомів, та їх комбінації, при підозрі на синдром Маршалла не боятися призначати з лікувальною та профілактичною метою глюкокортикоїди.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром Маршалла, діти, періодична лихоманка, глюкокортикоїди.

PFAPA — syndrome: a literature review and own clinical observation

D. S. Khapchenkova, S. O. Dubyna

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Autoinflammatory diseases or syndromes (HAIDS) have attracted practical and scientific interest. This group of pathologies is united by similar clinical symptoms in the form of periodic fever, systemic inflammation and other clinical syndromes. PFAPA — syndrome or Marshall's syndrome is one of the most common representatives of this group of diseases. PFAPA syndrome (Marshall's syndrome) is considered an autoinflammatory disease of unknown etiology and not fully studied pathogenesis. Gene mutations, family inheritance and the modifying role of persistent intracellular infections are considered as the causes of development. Genetically determined immune responses and neutrophilic inflammation, the presence of immune dysregulation play a role in the pathogenesis of Marshall's syndrome. The incidence and prevalence of this condition in the pediatric population are unknown. The pathology is characteristic of early childhood, the syndrome is characterized periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis or tonsillitis and cervical adenitis. Patients do not have disturbances in well-being between episodes, pathognomonic laboratory changes, have normal growth and development indicators. The syndrome occurs in children under 5 years, disappears in adolescence, has good-quality current, the treatment of which is the administration of corticosteroids. The pathology has no specific biological markers, so the diagnosis is made on the basis of clinical manifestations, a thorough analysis of the history and the exclusion of other possible causes of recurrence fever.

Purpose: to highlight the complexity of the diagnosis of PFAPA- syndrome.**Clinical case.** The article describes own clinical case of a child with Marshall's syndrome. Recurrent attacks of fever with a specific frequency in combination with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis, the absence of specific laboratory changes and the positive effect of the corticosteroids treatment it possible to diagnose the above diagnosis.**Conclusion.** Literature data and the above clinical case indicate the difficulty of diagnosing this syndrome, long-term irrational drug treatment without clinical effect. So physicians in many specialties need to remember the need for a detailed survey of patients and parents, pay attention to the time and frequency of symptoms described above, and their combinations, if Marshall's syndrome is suspected do not be afraid to prescribe glucocorticosteroids for therapeutic and prophylactic purposes.

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.

Keywords: Marshall's syndrome, children, periodic fever, corticosteroids.

PFAPA — синдром: литературный обзор и собственное клиническое наблюдение

Д.С. Хапченкова, С.А. Дубина

Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Практический и научный интерес в последние годы вызывают аутовоспалительные заболевания или синдромы (АВЗ). Эту группу патологий объединяет схожая клиническая симптоматика в виде периодической лихорадки, системного воспаления и ряда других клинических синдромов. Одним из наиболее распространенных представителей этой группы заболеваний является PFAPA-синдром или синдром Маршалла. PFAPA-синдром (синдром Маршалла) считают аутовоспалительным заболеванием с неизвестной этиологией и не до конца изученным патогенезом. В качестве причин развития рассматривают генные мутации, семейное наследование, модифицирующую роль персистирующих внутриклеточных инфекций. В патогенезе синдрома Маршалла играют роль генетически детерминированные реакции иммунитета и нейтрофильное воспаление, наличие иммунной дисрегуляции. Частота заболеваемости и распространенность данного состояния в детской популяции неизвестны. Патология характерна для раннего детского возраста, проявляется периодическим возникновением атак лихорадки, стоматитом, фарингитом или тонзиллитом и шейным

лимфаденитом. Больные не имеют нарушений самочувствия между эпизодами, патогномичных лабораторных изменений, имеют нормальные показатели роста и развития. Патология возникает у детей до 5 лет, исчезает в подростковом возрасте, считается болезнью с доброкачественным исходом, лечебными мероприятиями при которой является введение глюкокортикоидов. Патология не имеет специфических биологических маркеров, поэтому диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, тщательного анализа анамнеза и исключения других возможных причин повторяющейся лихорадки.

Цель: осветить вопросы, касающиеся трудности диагностики PFAPA-синдрома.

Клинический случай. В статье описан клинический случай ребенка раннего возраста с установленным синдромом Маршалла. Рецидивирующие атаки лихорадки с конкретной периодичностью в сочетании с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом, отсутствие специфических лабораторных изменений и положительный эффект от введения кортикостероидов позволили установить вышеупомянутый диагноз.

Выводы. Данные литературы и клинический случай указывают на сложность диагностики этого синдрома, длительное нерациональное медикаментозное лечение без клинического эффекта. Поэтому врачам многих специальностей нужно помнить о необходимости подробного опроса пациентов и родителей, уделять внимание времени и периодичности возникновения описанных выше симптомов, и их комбинации, при подозрении на синдром Маршалла не бояться назначать с лечебной и профилактической целью глюкокортикоиды.

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 ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: синдром Маршалла, дети, периодическая лихорадка, глюкокортикоиды.

Вступ

В останні десятиліття особливу зацікавленість у клініцистів викликають аутозапальні синдроми або захворювання людини (АЗС). Усі відомі АЗС мають періодичний характер лихоманки з проявами системного запалення та клінічними синдромами. Одним з таких синдромів є PFAPA-синдром або синдром Маршалла, або синдром періодичної лихоманки, афтозного стоматиту, фарингіту і шийного лімфаденіту [14]. Уперше вказана патологія була описана в 12 спостереженнях у 1987 році G.S. Marshall et al. [12].

Назва синдрому є аббревіатурою його основних клінічних симптомів: *periodic fever* (періодична лихоманка), *aphthous stomatitis* (афтозний стоматит), *pharyngitis* (фарингіт) і *cervical adenitis* (шийний лімфаденіт) [2,8].

PFAPA-синдром вважається одним з найбільш поширених варіантів АЗС у дітей, при цьому вказати точну розповсюдженість захворювання в дитячій популяції неможливо, внаслідок відсутності даних про нього. Синдром Маршалла відносять до панепідемічних патологій із невеликими гендерними розбіжностями (від 55–75% хворіючих складають хлопці), не має сезонності та географічних переваг. Епізоди лихоманки найчастіше виникають у віці від двох до п'яти років [7,10].

Вважають, що PFAPA-синдром зустрічається частіше, ніж діагностується, тому що незнання його клінічних ознак виключає своєчасну діагностику. У реальній практиці такі діти можуть багато років спостерігатися в групі з рекурентними захворюваннями та необґрунтовано отримувати масивну медикаментозну терапію [7].

До теперішнього часу причина синдрому Маршалла залишається невідомою. Проте наявність синдрому Маршалла протягом

декількох років, без динаміки, свідчить проти його інфекційної етіології. Патогенез синдрому Маршалла досі мало вивчений, однак швидко відповідь на лікування кортикостероїдами пояснюють наявністю імунної дисрегуляції [15]. Механізм розвитку PFAPA-синдрому пов'язаний з високим цитокиновим профілем, зумовленим дисрегуляцією вродженого та адаптивного імунітетів [2,14].

На відміну від аутоімунних захворювань в запуску аутозапальних хвороб відіграють роль, головним чином, генетично детерміновані реакції імунітету та нейтрофільного запалення, а не механізми, пов'язані з антиген-індукованим синтезом антитіл або активацією Т-лімфоцитів [6,10,14].

Стосовно патогенезу викликають інтерес дані Y. Berkun et al. [4], в яких представлені результати досліджень мутацій MEFV гена у 124 дітей, переважно єврейської національності, що страждають на синдром Маршалла. При цьому порівнювали демографічні дані, клінічні характеристики та перебіг захворювання у 65 хворих із синдромом Маршалла, з виявленими мутаціями MEFV гена та 59 пацієнта без мутацій MEFV гена (M+ і M- відповідно). За результатами, мутації MEFV гена були виявлені в 52,4% обстежених із синдромом Маршалла, тоді як в Ізраїлі мутації MEFV гена виявляються лише в 27% у загальній популяції [4].

Діагноз PFAPA-синдрому побудовано на клінічних критеріях, сформульованих Маршаллом [2,12]: *періодичні епізоди лихоманки, що дебютують у віці до 5 років і повторюються з регулярними інтервалами від 26 до 30 днів; загальні симптоми порушення стану за відсутності ознак гострої респіраторної вірусної інфекції в поєднанні з одним із нижче зазначених симптомів: афтозний стоматит, шийний*

лімфаденіт, тонзиліт (фарингіт); позитивні лабораторні маркери гострого запалення (лейкоцитоз; збільшена швидкість осідання еритроцитів, високий рівень С-реактивного протеїну); швидка відповідь на кортикостероїдну терапію; повна відсутність симптомів захворювання між лихоманками; нормальні фізичний і нервово-психічний розвиток дитини; одужання до підліткового віку. Атаки лихоманки виникають раптово, майже завжди їх супроводжують прояви стоматиту, шийного лімфаденіту та тонзиліту. Можуть мати місце такі супутні симптоми як біль у животі та суглобах, висип, головний біль, діарея [8,10].

Згодом були виділені ще дві особливості, необхідні для встановлення діагнозу синдрому Маршалла. Перша — це періодичність епізодів лихоманки з інтервалом менше 4 тижнів та раптовим початком і швидким підвищенням температури до високих цифр ($>39^{\circ}\text{C}$), яка зберігається понад 3–6 днів і не супроводжується респіраторними симптомами. Примітним є те, що навіть при температурі 40°C діти активні. Друга особливість — це відновлення нормального самопочуття, вікових фізичних показників дитини між епізодами [9].

На сучасному етапі специфічних діагностичних тестів для синдрому Маршалла немає, діагноз встановлюється на підставі скарг, клінічних проявів синдрому [5,6,16].

Диференційну діагностику синдрому Маршалла треба проводити з циклічною нейтропенією. На відміну від синдрому остання характеризується наявністю, окрім атак лихоманки та афтозного стоматиту, гнійних інфекцій, нейтропенією, відсутністю ефекту від введення кортикостероїдів. При синдромі гіперімунноглобулінемії D, окрім періодичної лихоманки, має місце висипка та домінування симптомів пошкодження травної системи, збільшення рівня сироваткового Ig D та A, відсутність стоматиту. Синдром сімейної середземноморської лихоманки відрізняється від PAPA-синдрому, раптовим запаленням серозних або синовіальних оболонок, як наслідок нападами болю, а лихоманка не є постійною та циклічною [11,13].

Найефективнішим способом лікування вважається застосування глюкокортикостероїдів у момент атаки в дозі 1–2 мг/кг (за преднізолоном). Кортикостероїди не тільки переривають епізод PAPA-синдрому з високою ефективністю та інколи можуть скорочувати інтервали між приступами [1,17].

Синдром Маршалла вважають таким, що проходить без лікування. Спонтанне одужання настає до підліткового віку. Зростання та розвиток дітей — нормальні, без ускладнень та наслідків [3,8,10,14].

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хлопчик 4 роки 2 місяці єврейської національності. Батьки дитини звернулися до педіатра зі скаргами на періодичні різкі підйоми температури, афтозний стоматит та збільшення шийних лімфатичних вузлів. Контакт із інфекційними хворими виключають. З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від першої вагітності, від перших нормальних пологів, з масою тіла 3100,0 г, довжиною при народженні 50 см, із оцінкою за шкалою Апгар 8–9 балів. Знаходився на грудному вигодовуванні до одного року. Догодовування було введено вчасно. Щеплення проведені вчасно відповідно до Календаря профілактичних щеплень в Україні. Захворювання на першому році життя: ринофарингіт у 8 місяців. Після 1 року в дитини діагностовано анемію середнього ступеня, отримував препарати заліза у краплях. Алергологічний та спадковий анамнез не обтяжливий.

Під час детального опитування батьки зазначали з 1,7 років періодичні (приблизно один раз на 30 днів) підйоми температури у дитини до 39°C на тлі гарного самопочуття напередодні, збільшення лімфатичних вузлів шийної групи, білі плівки у роті (аналіз мазку на ВЛ — негативний, посів вмісту плівок — зросту не дав). Лікарі розцінювали симптоми у дитини як прояви вірусної інфекції, інколи з бактеріальними ускладненнями, однак призначене комплексне медикаментозне лікування було неефективним (противірусні препарати, антипіретики, антибіотики різних груп (пеніцилінового ряду, бета-лактамі препарати III покоління, макроліди). Стан нормалізувався самостійно на 5-й день. У період між атаками стан дитини був задовільний, скарг і порушень самопочуття батьки не відмічали.

З двох років дитина взята на облік щодо наявності рекурентних захворювань, обстежена ЛОР-лікарем, ревматологом. У висівах з піднебінних мигдаликів — *Staphylococcus*

aureus (7×10^5), обстеження щодо наявності внутрішньоклітинної інфекції, гострофазові показники — отримані негативні результати. Регулярно проводилася санація піднебінних мигдаликів антисептичними розчинами, призначалися топічні фіто пастилки, однак лікувальні заходи не впливали на частоту виникнення епізодів лихоманки, афтозного стоматиту та шийного лімфаденіту. За допомогою додаткових лабораторних та інструментальних методів обстеження системна патологія сполучної тканини та ревматичні захворювання були виключені.

Під час об'єктивного обстеження стан дитини середнього ступеня тяжкості. Дитина правильної статури, фізичний розвиток відповідав віковим показникам. Ознак гострого вірусного захворювання на момент огляду немає. При пальпації виявлено збільшення передніх та задніх груп лімфатичних вузлів, щільно-еластичної консистенції, рухливі, трохи болючі при пальпації, за розмірами 1–3 см. Шкіра чиста, звичайного кольору, гаряча на дотик, температура тіла в пахвовій ямці $38,7^\circ\text{C}$. На слизовій оболонці ротової порожнини білі афти, зернистість та почервоніння задньої стінки глотки, гіпертрофія піднебінних мигдаликів II ступеня. Носове дихання утруднене за рахунок набряку слизової оболонки. У легенях везикулярне дихання. Межі серця у вікових діапазонах. Тони серця гучні, прискорені, частота серцевих скорочень 110 за хвилину, систолічний шум на верхівці та V точці. Серцева діяльність ритмічна. Живіт м'який при пальпації, безболісний, печінка та селезінка не збільшені. У клінічному аналізі крові: нейтрофільний лейкоцитоз $15 \times 10^3/\text{л}$, з паличкоядерним зсувом (сегмен-

тоядерні нейтрофіли — 65%, паличкоядерні — 10%), швидкість осідання еритроцитів — 20 мм/год); ревматоїдний фактор, антистрептолізін-О, С-реактивний протеїн — негативні.

Вивчивши скарги, анамнез пацієнта, був встановлений попередній діагноз: синдром Маршалла та прийняте рішення для внутрішньом'язової ін'єкції преднізолону в дозі 1,5 мг/кг маси тіла, що в невдовзі (приблизно через 1 годину) призвело до зниження температури тіла та покращення самопочуття пацієнта. Рекомендована також обробка афт у ротовій порожнині 3% розчином перекису водню, преднізолон *per os* впродовж 3 днів. Під час огляду через 6 днів стан пацієнта був задовільний, без усіляких клінічних проявів, дитина активна. Було рекомендовано продовження прийому преднізолону в таблетках для зниження рецидивів захворювання. Дитина з батьками змінили місце проживання, але в телефонному режимі через 12 місяців, повідомили про зменшення атак до 3 разів за останній рік.

Обговорення та висновки

Дані літератури та наведений клінічний випадок вказують на складність діагностики синдрому Маршалла, довготривале нераціональне медикаментозне лікування без клінічного ефекту. Тому лікарям багатьох спеціальностей потрібно пам'ятати про необхідність докладного опитування пацієнтів та батьків, приділяти увагу часу і періодичності виникнення описаних вище симптомів та їх комбінації, при підозрі на синдром Маршалла не боятися призначати з лікувальною та профілактичною метою глюкокортикостероїди.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alam F, Hammoudeh M. (2018). An overlooked cause of periodic fever (PFAPA) in an adult patient with no response to tonsillectomy. *Case Rep Rheumatol.* 6580835.
2. Batu ED. (2019). Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int. Jun.* 39(6): 957–970. doi: 10.1007/s00296-019-04257-0.
3. Batu ED, Batu HB. (2019). Recurrence of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome after tonsillectomy: case-based review. *Rheumatol Int. Jun.* 39(6): 1099–1105. doi: 10.1007/s00296-019-04310-y.
4. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S. (2011). The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 40(5): 467–472. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.009.
5. Feder HM, Salazar JC. (2010). A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 99(2): 178–184. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
6. Gattorno M, Hofer M, Federici S et al. (2019). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 78: 1025–1032.
7. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. (2010). Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 140(6): 784–790. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
8. Kuznecova SA, Zrjachkin NI, Careva JuA, Elizarova TV, Zaharova GR. (2018). PFAPA syndrome: modern paradigm and case description. *Almanac of Clinical Medicine.* 46(2): 184–193. [Кузнецова СА, Зрячкин НИ, Царева ЮА, Елизарова ТВ, Захарова ГР. (2018). PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая. Альманах клинической медицины. 46(2): 184–193]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193>.

9. Long SS. (1999). Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) — What it isn't. What is it? *J Pediatr.* 135: 98—101.
10. Maidannyk VG. (2013). Modern aspects of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (Marshall's syndrome) in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. Russian.* 3(3): 63—74. [Майданник ВГ. (2013). Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (Синдром Маршалла) у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. Россия.* 3(3): 63—74].
11. Marques DP, Rocha S, Manso M, Domingos R. (2019). Periodic Fever with Pharyngitis, Aphthous Stomatitis and Cervical Adenitis Syndrome: A rare cause of fever in adults. *Eur J Case Rep Intern Med.* 6:001041.
12. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. (1987). Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 110(1): 43—46. doi: 10.1016/S0022-3476(87)80285-8.
13. Perko D, Debeljak M, Toplak N et al. (2015). Clinical features and genetic background periodic fever syndrome of the aphthous stomatitis with pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm.* 293417.
14. Salugina SO, Kuzmina NN, Fedorov ES. (2012). Auto-inflammatory syndromes as a «new» multidisciplinary problem of pediatrics and rheumatology. *Pediatria. Russian.* 91(5): 120—132. [Салугина СО, Кузьмина НН, Федоров ЕС. (2012). Аутовоспалительные синдромы — «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. *Педиатрия. Россия.* 91(5): 120—132].
15. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P et al. (2011). Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108(17): 7148-7153. doi: 10.1073/pnas.1103681108
16. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. (1999). Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 135(1): 15—21.
17. Wiesik-Szewczyk E, Wolska-Kusnierz B, Jahnz-Rozyk K. (2019). *Reumatologia.* 57(5): 292—296.

Відомості про авторів:

Хапченкова Дар'я Сергіївна — лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог ТОВ «Лікувально-діагностичний центр» м. Слов'янськ; асистент каф. анатомії людини Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5965-9905>.

Дубина Сергій Олександрович — к.мед.н., доц., зав. каф. анатомії людини Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <http://orcid.org/0000-0003-0721-0855>.

Стаття надійшла до редакції 24.07.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 р.

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.

И.Л. Высочина, В.В. Крамарчук

Доказательная база эффективности и безопасности флавоноидов и мнение врачей амбулаторной практики в фокусе выбора подходов лечения ОРВИ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 62-69. doi 10.15574/SP.2020.110.62

For citation: Vysochyna IL, Kramarchuk VV. (2020). Evidence base for the efficacy and safety of flavonoids and the opinion of outpatient doctors in the focus of choice of approaches to treatment of ARI. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 62-69. doi 10.15574/SP.2020.110.62

Многочисленные публикации, метаанализы и систематические обзоры предлагают различные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), поэтому в практике врача, как в Украине, так и в других государствах, существует много разнообразных схем, протоколов, нормативных документов и профессиональных рекомендаций по ведению этих пациентов. Для грамотного, эффективного и безопасного лечения и профилактики ОРВИ врач должен найти среди национальных и мировых стандартов наиболее оптимальный и действенный алгоритм ведения пациентов с вирусными инфекциями респираторного тракта. Данный алгоритм в идеале должен иметь высокий уровень доказательной медицины и может быть использован в конкретной практике с точки зрения ведения и маршрутизации пациента.

Цель — проанализировать уровень осведомленности врачей общей практики — семейной медицины в вопросах о существующей в Украине и мире нормативной базе и национальных протоколах ведения пациентов с ОРВИ; изучить мнение семейных врачей об эффективности и безопасности применения флавоноидов в лечении и профилактике ОРВИ.

Материалы и методы. Проведено анонимное анкетирование 149 семейных врачей г. Днепр и области в 2020 г. Среди респондентов было 55 (37%) врачей с первичной специализацией «Педиатрия», 37 (25%) врачей с первичной специализацией «Внутренняя медицина» и 57 (38%) врачей с первичной специализацией «Семейный врач». Проверка нормальности распределения проведена с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. С учетом того, что 90% данных имели нормальное распределение, использованы методы параметрической статистики. Для оценки связей между бинарными признаками использован ϕ -коэффициент взаимной сопряженности. Критический уровень статистической значимости принят <5% ($p < 0,05$).

Результаты. Семейные врачи осведомлены в вопросах о современных тенденциях стратегии терапии и профилактики ОРВИ. По мнению семейных врачей, препараты с действующим веществом протекфлазид для лечения и профилактики ОРВИ безопасны (отсутствует токсическое действие) и эффективны (по собственным наблюдениям), за счет уменьшения продолжительности и тяжести заболевания, выраженности лихорадки и проявлений интоксикационного синдрома, снижения частоты ОРВИ (кратность за год). Вышеполученные эффекты в практике опрошенных семейных врачей связаны с прямым противовирусным действием, подавлением размножения вирусов и множественными механизмами действия биофлавоноидов протекфлазида. Помимо профессионального мнения семейных врачей, достаточно важным является мнение родителей об эффективности препаратов с действующим веществом протекфлазид для лечения и профилактики ОРВИ (обратная связь с врачом). Получены положительные отзывы и сделаны отметки о том, что родители часто используют эти препараты при самолечении, а такой выбор связан с тем, что препараты линейки протекфлазида сокращают период болезни и, по отзывам родителей, дети меньше болеют ОРВИ.

Выводы. Доказанное в современной мировой практике противовирусное действие флавоноидов как класса полифенольных соединений, а также доказанный механизм противовирусной активности флавоноидов, входящих в состав препарата Флавомир, что в клинической амбулаторной практике подтверждено положительным опытом врачей первичного звена (выраженная клиническая эффективность), позволяет рекомендовать Флавомир сироп для лечения и профилактики гриппа и сезонных ОРВИ детям от рождения.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие врачей. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ОРВИ, флавоноиды, лечение, амбулаторная практика, доказательная медицина.

Evidence base for the efficacy and safety of flavonoids and the opinion of outpatient doctors in the focus of choice of approaches to treatment of ARI

I.L. Vysochyna, V.V. Kramarchuk

SI «Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

Numerous publications, meta-analyses and systematic reviews suggest different approaches to the treatment and prevention of ARI, therefore, in the practice of a doctor both in Ukraine and in other countries, there is a variety of schemes, protocols, regulations and professional recommendations for the management of these patients. Therefore, for competent, effective and safe treatment and prevention of ARI among national and world standards, a doctor needs to find the most optimal and effective algorithm for the management and treatment of viral infections of the respiratory tract, which ideally has a high level of evidence-based medicine and can be used in specific practice with the point of view of patient management and routing.

Purpose — to analyze the knowledge of the existing in Ukraine and the world of the regulatory framework and national protocols for the management of patients with ARI by general practitioners — family medicine, as well as to study the opinion of family doctors about the efficacy and safety of using flavonoids in the treatment and prevention of ARI.

Materials and methods. Anonymous survey of 149 family doctors in the city of Dnipro and the region was conducted in the current 2020. Among the respondents there were 55 doctors with a primary specialization in Pediatrics (37%), 37 doctors with a primary specialization in Internal Medicine (25%) and 57 with a primary specialization in Family Medicine (38%). The distribution normality was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. Considering that 90% of the data were normally distributed, we used parametric statistics methods. To assess relationships between binary features, the ϕ -coefficient of mutual conjugation was used. The critical level of statistical significance was accepted as <5% ($p < 0.05$).

Results. Family physicians are aware of current trends in the strategy of therapy and prevention of ARI. According to family doctors, drugs with the active substance Proteflazid, when prescribed for the treatment and prevention of acute respiratory viral infections, are safe (no toxic effect) and effective (according to our own observations) by reducing the duration and severity of the disease, the severity of fever and manifestations of intoxication syndrome, reducing the frequency of acute respiratory diseases (frequency rate per year), and that the above effects obtained in their own practice are associated with direct antiviral action, suppression of viral reproduction and multiple mechanisms of action of Proteflazid bioflavonoids. In addition to the professional opinion of family doctors, the opinion of parents about the effectiveness of drugs with the active substance Proteflazid for the treatment and prevention of ARI (feedback from a doctor) in the form of their positive feedback and a note that they are often used for self-treatment, and their choice is associated with the fact that Proteflazid preparations shorten the period of illness and, according to parents, children are less ill with ARI.

Conclusions. The presence of the proven antiviral action of flavonoids, as a class of polyphenolic compounds, and the fact that the flavonoids that make up Flavovir have a proven mechanism of antiviral activity, which is confirmed in clinical outpatient practice by the positive experience of primary care physicians (pronounced clinical efficacy) allows you to recommend Flavovir syrup for the treatment and prevention of influenza and seasonal ARI to children from birth.

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 these Institutes. The informed consent of the doctors was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: ARI, flavonoids, treatment, outpatient practice, evidence-based medicine.

Доказова база ефективності та безпеки флавоноїдів і думка лікарів амбулаторної практики у фокусі вибору підходів лікування ГРВІ

І.Л. Височина, В.В. Крамарчук

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Чисельні публікації, метааналізи та систематичні огляди пропонують різні підходи до лікування і профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), тому на сьогодні в практиці лікаря, як в Україні, так і в інших державах, існує багато різноманітних схем, протоколів, нормативних документів та професійних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ГРВІ. Для грамотного, ефективного та безпечного лікування і профілактики ГРВІ лікар має обрати серед національних і світових стандартів найбільш оптимальний та дієвий алгоритм ведення пацієнтів з вірусними інфекціями респіраторного тракту. Такий алгоритм в ідеалі повинен мати високий рівень доказової медицини і може бути використаний у конкретній медичній практиці з точки зору ведення і маршрутизації пацієнта.

Мета — проаналізувати рівень обізнаності лікарів загальної практики — сімейної медицини щодо нормативної бази та національних протоколів ведення пацієнтів із ГРВІ в Україні та світі; вивчити думку сімейних лікарів про ефективність і безпечність застосування флавоноїдів у лікуванні і профілактиці ГРВІ.

Матеріали та методи. Проведено анонімне анкетування 149 сімейних лікарів м. Дніпро і області в 2020 р. Серед респондентів було 55 (37%) лікарів із первинною спеціалізацією «Педіатрія», 37 (25%) лікарів із первинною спеціалізацією «Внутрішня медицина» і 57 (38%) лікарів із первинною спеціалізацією «Сімейний лікар». Перевірка нормальності розподілу проведена з використанням критерію Колмогорова—Смірнова. З урахуванням того, що 90% даних мали нормальний розподіл, застосовано методи параметричної статистики. Для оцінки зв'язків між бінарними ознаками використано ϕ -коефіцієнт взаємної спряженості. Критичний рівень статистичної значущості прийнято <5% ($p < 0,05$).

Результати. Сімейні лікарі обізнані в питаннях про сучасні тенденції стратегії лікування і профілактики ГРВІ. На думку сімейних лікарів, препарати з діючою речовиною протезфлазид для лікування і профілактики ГРВІ безпечні (відсутня токсична дія) та ефективні (за власними спостереженнями), за рахунок зменшення тривалості і тяжкості захворювання, вираження лихоманки і проявів інтоксикаційного синдрому, зниження частоти ГРВІ (кратність за рік). Вищезазначені ефекти у практиці опитаних сімейних лікарів пов'язані з прямою противірусною дією, пригніченням розмноження вірусів і множинними механізмами дії біофлавоноїдів протезфлазиду. Крім професійної думки сімейних лікарів, досить важливою є думка батьків про ефективність препаратів із діючою речовиною протезфлазид для лікування і профілактики ГРВІ (зворотний зв'язок із лікарем). Отримано позитивні відгуки і позначки про те, що батьки часто використовують ці препарати при самолікуванні, а вибір пов'язаний з тим, що препарати протезфлазиду скорочують період хвороби і, за відгуками батьків, діти менше хворіють на ГРВІ.

Висновки. Доведена в сучасній світовій практиці противірусна дія флавоноїдів як класу поліфенольних сполук, а також доведений механізм противірусної активності флавоноїдів, які входять до складу препарату Флавовір, що в клінічній амбулаторній практиці підтверджено позитивним досвідом лікарів первинної ланки (виражена клінічна ефективність), дає змогу рекомендувати Флавовір сироп для лікування і профілактики грипу та сезонних ГРВІ дітям від народження.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду лікарів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ГРВІ, флавоноїди, лікування, амбулаторна практика, доказова медицина.

Введение

История изучения проблемы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у человека в контексте их лечения и профилактики насчитывает не одно столетие. По данным многочисленных публикаций, метаанализов, систематических обзоров, экспериментальных данных, а также по результатам исследования молекулярных механизмов развития вирусного процесса у человека на генетическом уровне, профессиональные сообщества врачей и ученых так и не разработали единого сценария лечения и профилактики ОРВИ. Вследствие вышесказанного в практике врача, как в Украине, так и в других государствах, существует много разнообразных схем, протоколов, нормативных документов и профессиональных рекомендаций по ведению этих пациентов. С другой стороны, на фармацевтическом рынке сегодня представлены тысячи наименований препаратов, рекомендованных для профилактики и лечения ОРВИ.

В связи с этим для грамотного, эффективно и безопасно лечения и профилактики

ОРВИ врач должен найти среди национальных и мировых стандартов наиболее оптимальный и действенный алгоритм ведения пациентов с вирусными инфекциями респираторного тракта. Причем данный алгоритм в идеале должен иметь высокий уровень доказательной медицины и может быть использован в конкретной практике с точки зрения ведения и маршрутизации пациента [3].

В 2014 г. среди нормативных документов Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, регламентирующих работу первичного уровня оказания медицинской помощи, семейные врачи впервые ознакомились с адаптированным клиническим руководством, основанным на лучших европейских практиках и доказательной медицине, — «Грипп и острые респираторные инфекции». На основании этого были предложены два протокола — Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи взрослым и детям «Грипп» и Унифицированный клинический протокол первичной медицинской помощи взрослым

и детям «Острые респираторные инфекции» (приказ МЗ Украины от 16.07.2014 № 499, в регламент действия которого приказом МЗ Украины от 11.02.2016 № 85 были внесены изменения и дополнения).

28 апреля 2017 года вступил в силу приказ МЗ Украины от 29.12.2016 № 1422, позволяющий врачам использовать в своей работе международные клинические протоколы. В частности, в практику Украины рекомендованы протоколы медико-научного общества «Duodecim Medical Publications Ltd», которое специализируется на комплексных решениях в сфере доказательной медицины. Врачам различных специальностей предложены 962 протокола, в перечне которых нет аналога привычного для украинской практики протокола по ОРВИ, протоколы ведения пациентов с тонзиллитом и фарингитом (протокол 00007), заложенностью носа (протокол 00860), отдышкой (протокол 00113), а также протоколы 00015 «Грипп», протокол 01029 «Острые заболевания младенцев», протокол 00594 «Лихорадка у ребенка», протокол 00006 «Инфекции дыхательных путей у взрослых» и некоторые другие, разработанные в сценарии постановки диагноза по наличию симптомов у пациентов.

В свободном доступе можно ознакомиться с рекомендациями ВООЗ и ЮНИСЕФ, европейскими рекомендациями, рекомендациями профильных ассоциаций США, Великобритании, Германии и других практик мира по ведению пациентов с ОРВИ и гриппом. При оценке информационного контента, основанного на принципах доказательной медицины, по запросу «ОРВИ, клинические рекомендации» только поисковая система «PubMed» предлагает 980 результатов для ознакомления, а библиотека Международного Кокрановского сотрудничества по запросу «*acute respiratory viral infections clinical guidelines*» предлагает для анализа 6664 ответа, что, с одной стороны, свидетельствует об актуальности заявленной проблемы, а с другой, — усложняет поиск ответов на поставленный вопрос.

Цель исследования — проанализировать уровень осведомленности врачей общей практики — семейной медицины в вопросах о существующей в Украине и мире нормативной базе и национальных протоколах ведения пациентов с ОРВИ; изучить мнение семейных врачей об эффективности и безопасности применения флавоноидов в лечении и профилактике ОРВИ.

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной задачей проведено анонимное анкетирование 149 семейных врачей г. Днепр и области в 2020 г. Анализ выборки врачей, которые добровольно принимали участие в анонимном анкетировании, показал, что стаж работы в профессии врача составил в среднем 26,5 (SD=12,4) года. Среди респондентов было 55 (37%) врачей с первичной специализацией «Педиатрия», 37 (25%) врачей с первичной специализацией «Внутренняя медицина» и 57 (38%) врачей с первичной специализацией «Семейный врач».

Статистическая обработка и анализ данных выполнены с помощью программы Statistica v.6.1® (StatSoft, США, серийный номер AGAR909E415822FA). Проверка нормальности распределения проведена с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. С учетом того, что 90% данных имели нормальное распределение, использованы методы параметрической статистики. Для оценки связей между бинарными признаками использован ϕ -коэффициент взаимной сопряженности (коэффициент Чупрова—Крамера). Критический уровень статистической значимости принят $<5\%$ ($p < 0,05$).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие врачей.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов анонимного анкетирования показал, что 98% (146) респондентов знают и используют в практической деятельности унифицированный протокол МЗ Украины № 499, владеют информацией по ведению пациентов с ОРВИ и гриппом. При этом только 20% (30) врачей верно указали основные направления лечения согласно данному протоколу, хотя 100% (149) опрошенных утверждали, что знают, какие группы препаратов нужно использовать при лечении гриппа и ОРВИ.

Современный подход в лечении ОРВИ базируется на использовании тех безопасных лекарственных средств с доказательной базой эффективности, которые в первую очередь характеризуются наличием действенного фармакологического контроля ведущих звеньев молекулярных механизмов развития острого инфекционного процесса на слизистых респираторного тракта,

а именно, прямого противовирусного эффекта и, с другой стороны, обладают выраженными антиоксидантными свойствами. Сочетание данных свойств в препарате выбора для лечения ОРВИ, априори, способствует потенцированию двух эффектов — через прямой противовирусный компонент действия контролируется не только процесс дальнейшего развития инфекционного процесса на слизистых, но и усиливается антиоксидантная составляющая препарата, не связанная с инициацией иммунных механизмов усиления антиоксидантной защиты клетки, минимизируется непосредственное влияние самого вируса на продукцию активных кислородсодержащих метаболитов, что влияет на выраженность и течение инфекционного процесса и состояние здоровья ребенка [5,6,7]. Именно таким набором свойств обладают флавоноиды. Флавоноиды (от лат. flavus — желтый) — природные, фенольные соединения растительного происхождения, генетически связанные друг с другом и обладающие различными фармакологическими действиями.

В конце XX столетия были открыты противовирусные свойства флавоноидов. Сегодня доказано, что кверцетин сокращает общее количество дней болезни и уменьшает выраженность симптомов ОРВИ, обладает не только ингибирующим действием в отношении нейраминидазы гриппа, но и связывается с гемагглютинином, препятствует прикреплению вируса к клетке и проникновению в нее, а также гемолизу, опосредуемому гемагглютинином [2]. Последние исследования показали, что кверцетин оказывает прямое действие на аденовирус, РС-вирус, вирус парагриппа и позитивно влияет на развитие тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), (14.02.2020 FDA — 503A Category 1) [4,8].

Для флавоноида ороксиллин показано сочетание ингибирования нейраминидазы с индукцией интерферона, что также важно в опосредовании противовирусных эффектов (Jin J. Et al., 2017). Апигенин — сильный антиоксидант, обладает выраженным противовоспалительным эффектом, доказано его непосредственное влияние на энтеровирусы (Qian S.; Fan W.; Qian P.; et al., 2015; Fahad Ali, Rahul, Falaq Naz, Smita Jyoti, 2017). Лютеолин имеет антинейраминидазную активность, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [1,9].

На украинском фармацевтическом рынке сегодня особое внимание заслуживает линейка препаратов с действующим веществом протек-

флазид. Биофлавоноиды, выделенные из биологически активного вещества (БАВ) протекфлазид (БАВП), имеют химическую чистоту 93,8% и относятся к флавонольным веществам, что подтверждает соответствие заявленным характеристикам — концентрация агликонов флавонола БАВП 0,48 мг/мл сопоставима с концентрацией флавоноидных гликозидов (0,32–0,45 мг/мл).

Противовирусное действие препаратов с действующим веществом протекфлазид: доказательная база

Доказательная база противовирусной эффективности биофлавоноидов протекфлазида — отчеты Института эпидемиологии и инфекционных болезней НАМН Украины, находящиеся в открытом доступе:

- Проведение дополнительных клинических испытаний новых форм препарата Протекфлазид (неофлазид, сироп протекфлазида) (2003).
- Отчет о доклиническом изучении новых (лечебных) форм протекфлазида на моделях вируса гриппа (2006).
- Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции Протекфлазид (2010).
- Анализ антивирусных свойств действующих веществ Протекфлазида и экстраполяция действующих *in vivo* доз на человека (2011); данные отчета НИИ гриппа — Экспериментальное изучение противовирусной эффективности препарата Протекфлазид в отношении возбудителя гриппа А (H1N1) на модели гриппозной пневмонии у животных (Санкт-Петербург, 2010).

По данным отчетов, биофлавоноиды Протекфлазида ингибируют нейраминидазу вируса гриппа, активность обратной транскриптазы в бесклеточной системе, ДНК- и РНК-полимеразную и тимидинкиназную активность, при этом усиливают действие апоптоз-индуцирующих веществ. Изучение антинейраминидазной активности биофлавоноидов Протекфлазида показало, что данный препарат в концентрации 4,8 мкг/мл полностью ингибирует нейраминидазную активность вируса гриппа А (H1N1) и стандартного препарата нейраминидазы *Astrobacterureafacicus* 105, что подтверждено также в опытах *in vivo* на модели гриппозной пневмонии у мышей и по эффективности сравнимо с осельтамивиром.

Из серии различных исследований по изучению антивирусной активности БАВП

in vitro и *in vivo* сделаны следующие обобщающие выводы:

- полученный в исследованиях уровень химиотерапевтического индекса БАВП по отношению к вирусу гриппа, вирусам простого герпеса 1 и 2-го типов и некоторым другим вирусам свидетельствует о высокоселективном действии на репродукцию этих инфектов;
- БАВП, выделенный из Протефлазида, с присутствием углеводных структур, эффективно действует на вирусы гриппа, вирусы простого герпеса 1 и 2-го типов и некоторые другие вирусы.

В отношении ингибирования разных стадий репликативного цикла вирусов, что оценивалось при тестировании Протефлазида в трех ферментативных системах — транскрипции, репликации и релаксации, показало высокую активность биофлавоноидов действующего вещества протефлазид в отношении ингибирования синтеза ДНК-фрагментов вирусов и подтвердило наличие такого механизма антивирусного действия, как способность угнетать в инфицированных клетках РНК- и ДНК- полимеразы.

Антиоксидантные свойства действующего вещества протефлазид: доказательная база

Изучение влияния действующего вещества протефлазид на антиоксидантный статус клеток, проведенное с использованием экспериментально разработанной системы с постоянным генерированием активных форм кислорода с регистрацией и изучением влияния биофлавоноидов на интенсивность свободнорадикальных процессов, показало, что в присутствии протефлазида после двух часов инкубации клеток скорость генерации супероксид-радикал-аниона снижалась на 20–30%, и более чем на 50% — после 4-часовой инкубации, а через 24 часа скорость генерирования этого радикала была близка к нулю. Также в образцах клеток, инкубированных с протефлазидом (хемилюминесцентный метод), развитие свободнорадикальных реакций носило замедленный характер.

Таким образом, подтверждено, что биофлавоноиды действующего вещества протефлазид проявляют доказанные антиоксидантные свойства, которые свидетельствуют о его способности повышать устойчивость клеток по отношению к свободнорадикальному стрессу.

Доказательная база клинической эффективности биофлавоноидов при лечении вирусных инфекций у человека

Проведенный коллективом авторов (Крамарев С.А., Гриневич А.И., Тонковид О.Б., Выгов-

ская О.В.; 2014) метаанализ 30 клинических исследований эффективности флавоноидов при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у 2 699 детей в первую очередь подтвердил безопасность применения и высокую эффективность флавоноидов (Протефлазид, Иммунофлазид, Флавозид) при лечении ОРВИ у детей за счет таких эффектов, как купирование лихорадки, уменьшение интоксикации, нормализации уровней лейкоцитов и лимфоцитов и снижению частоты рецидивов.

Системный анализ эффективности и безопасности применения Иммунофлазида в педиатрии (Бекетова Г.В., Хайтович Н.В., Гриневич А.И.; 2014), также подтвердил, что препарат у детей характеризуется высоким профилем безопасности при его долгосрочном ежедневном применении, а его компоненты — биофлавоноиды оказывают прямое противовирусное действие, повышают уровень неспецифической защиты, уменьшают развитие оксидативного стресса, уменьшают уровень провоспалительных цитокинов, стимулируют Т-хелперную активность и обладают иммуномодулирующими эффектами.

Сироп ФЛАВОВИР® — обновленный Иммунофлазид, действующее вещество — протефлазид, в составе которого комплекс биофлавоноидов (кверцетин, апигенин, лютеолин, трицин, рамназин) находится в матрице вспомогательных веществ — аминокислот, карбоновых кислот, сахаров и полимеров — полисахаров, пектинов, хлорофиллов (а и b), гемицеллюлозы (А и В).

Применение ФЛАВОВИР® сироп при ОРВИ этиологически обосновано, так как на сегодня раскрыты полимишеневые механизмы молекулы протефлазид в серии до- и постклинических исследований. В частности, доказано ингибирование БАВП вирусоспецифических ферментов: ДНК-/РНК-полимераз, тимидинкиназы, обратной транскриптазы, нейраминидазы вируса гриппа, что подтверждает наличие у препарата ФЛАВОВИР® сироп прямого противовирусного действия как по отношению к РНК-содержащим вирусам, в том числе и гриппа, так и ДНК-содержащим вирусам.

Доказательная база эффективности и безопасности линейки лекарственных форм препаратов на основе действующего вещества протефлазид является уникальной — в период 2000–2017 гг. проведено более 230 клинических исследований (контролируемых сравнительных рандомизированных), в которых принимали участие более 22 000 человек (табл. 1).

Таблиця 1

Клиническое портфолио препаратов с действующим веществом протекфлазид

Нозология	Клинические исследования по применению препарата с действующим веществом протекфлазид				
	общее количество клинических исследований	общее количество пациентов в исследованиях	количество пациентов, принимавших препарат	количество детей, принимавших препарат	количество беременных, принимавших препарат
Грипп и ОРВИ	21	2 399	1 719	1 534	0
Герпесвирусная инфекция	89	7 438	4 605	1 532	545
Другие вирусные инфекции	127	12 445	5 882	1 057	829
Всего	237	22 282	12 206	4 123	1 374

Следует отметить, что по использованию БАВП у человека в Украине защищено 9 докторских и 38 кандидатских диссертационных работ, проведен ряд тематических метаанализов и систематических обзоров клинических наблюдений и отдаленных результатов применения препаратов, что опубликовано в научной литературе, а в помощь практическому здравоохранению разработаны 20 методических рекомендаций и 28 информационных писем «О нововведениях в системе охраны здоровья».

По данным анонимного анкетирования, на вопрос «Знают ли семейные врачи линейку препаратов с действующим активным веществом протекфлазид, и если да, то как назначали?» получены следующие ответы. Для профилактики ОРВИ эти препараты в течение 1–2 недель рекомендовал каждый 3–4-й врач, а для лечения ОРВИ — каждый 2-й врач начал от 4–5 дней до 2 недель. При ответе на вопрос «Можно ли препараты с активным действующим веществом протекфлазид назначать беременным?» 121 (81%) врач ответил положительно, 128 (86%) врачей указали, что эти препараты можно назначать детям от рождения, 104 (70%) врача назначали эти препараты взрослым.

При анализе ответов семейных врачей на вопрос «За счет каких механизмов действия, по вашему мнению, препараты с действующим веществом протекфлазид эффективны при ОРВИ?» получены следующие варианты ответов:

- оказывают прямое противовирусное действие;
- подавляют размножение вирусов;
- отсутствует токсическое действие (безопасные);
- обладают различными механизмами действия (полимишеневый препарат).

При этом анализ мнения родителей (обратная связь с врачом) показал следующие варианты ответов, характеризующих эффективность

использования препаратов с действующим веществом протекфлазид для лечения детей с ОРВИ:

- положительные отзывы;
- используют часто;
- сокращается период болезни;
- дети меньше болеют ОРВИ.

Также в этом блоке анкеты врачи амбулаторной практики ответили на вопрос «Какие клинические эффекты препаратов с действующим веществом протекфлазид вы отмечали в собственной практике при лечении пациентов с ОРВИ?». Анализ ответов респондентов (рис.) относительно применения этих препаратов показал следующие результаты: 79 (53%) врачей указали на сокращение продолжительности заболевания; 98 (66%) — на уменьшение тяжести течения заболевания; 63 (42%) — на сокращение сроков и уменьшение интенсивности лихорадки; 84 (56%) — на снижение проявлений интоксикационного синдрома; 82 (55%) — на уменьшение частоты острых респираторных заболеваний (кратность в году).

Для установления достоверных связей между результатами анкетирования семейных врачей, при котором предполагались множественные ответы на один и тот же вопрос и разный выбор респондентов, проведена корреляция бинарных данных с учетом уровня коэффициента сопряженности, получен ряд достоверных результатов ($p < 0,05$), представленных в таблице 2.



Рис. Удельный вес положительных ответов семейных врачей по регистрации клинических эффектов у пациентов, которых лечили препаратами на основе действующего вещества протекфлазид

Таблиця 2

Анализ ϕ -коэффициента сопряженности (связь между бинарными признаками; $p < 0,05$) по результатам анкетирования

Препарат/эффект применения	Педиатр	Семейный врач
Протефлазид	лечение ОРВИ	$\phi=0,43$
	профилактика ОРВИ	$\phi=0,41$
Иммунофлазид	лечение ОРВИ	$\phi=0,49$
	уменьшение тяжести ОРВИ	
Биофлавоноиды (эффекты)	уменьшение тяжести ОРВИ	$\phi=0,37$
	сокращение длительности ОРВИ	$\phi=0,41$
	уменьшение кратности ОРВИ	$\phi=0,48$

По мнению семейных врачей, препараты с действующим веществом протефлазид для лечения и профилактики ОРВИ безопасные (отсутствует токсическое действие) и эффективные (по собственным наблюдениям), за счет уменьшения продолжительности и тяжести заболевания, выраженности лихорадки и проявлений интоксикационного синдрома, снижения частоты острых респираторных заболеваний (кратность за год). Вышеописанные эффекты в практике опрошенных семейных врачей связаны с прямым противовирусным действием, подавлением размножения вирусов и множественными механизмами действия биофлавоноидов протефлазида, кото-

рые подтверждены обширной базой доклинических исследований.

Помимо профессионального мнения семейных врачей, достаточно важным является мнение родителей об эффективности препаратов с действующим веществом протефлазид для лечения и профилактики ОРВИ (обратная связь с врачом). Получены положительные отзывы и сделаны отметки о том, что родители часто используют эти препараты при самолечении, а такой выбор связан с тем, что препараты линейки протефлазида сокращают период болезни и, по отзывам родителей, дети меньше болеют ОРВИ.

Выводы

Доказанное в современной мировой практике противовирусное действие флавоноидов как класса полифенольных соединений, а также доказанный механизм противовирусной активности флавоноидов, входящих в состав препарата Флавовир, что в клинической амбулаторной практике подтверждено положительным опытом врачей первичного звена (выраженная клиническая эффективность), позволяет рекомендовать Флавовир сироп для лечения и профилактики гриппа и сезонных ОРВИ детям от рождения.

Материал подготовлен при содействии компании ООО «НПК «Экофарм».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aziz N, Kim MY, Cho JY. (2018). Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of in vitro, in vivo, and in silico studies. *Journal of ethnopharmacology*. 225: 342–358. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.05.019>.
- Batiha GE, Beshbishy AM, Ikram M, Mulla ZS, El-Hack M, Taha AE, Algammal AM, Elewa Y. (2020). The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods (Basel, Switzerland)*. 9 (3): 374. URL: <https://doi.org/10.3390/foods9030374>.
- Kuznetsova L. (2017). Influence of flavonoids on the cellular immunity indices in children and adolescents with influenza and acute respiratory viral infections before and after treatment. «Laboratory diagnostics. Eastern Europe». 6 (3).
- Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, Liu H, Yin Y. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*. 8 (3): 167. URL: <https://doi.org/10.3390/nu8030167>.
- Mondal S, Rahaman ST. (2020). Flavonoids: A vital resource in healthcare and medicine. *Pharm Pharmacol Int J*. 8 (2): 91–104.
- Mukvich OM, Kaminskaya TM. (2017). Preventive and therapeutic effectiveness of bioflavonoids in children with recurrent respiratory infections. *CHILDS HEALTH*. 12 (2): 124–129.
- Wang L, Song J, Liu A, Xiao B, Li S, Wen Z, Lu Y, Du G. (2020). Research Progress of the Antiviral Bioactivities of Natural Flavonoids. *Natural products and bioprospecting*. 10 (5): 271–283. URL: <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00257-x>.
- Wu W, Li R, Li X, He J, Jiang S, Liu S, Yang J. (2015). Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry. *Viruses*. 8 (1): 6. URL: <https://doi.org/10.3390/v8010006>.
- Yan H, Ma L, Wang H, Wu S, Huang H, Gu Z, Jiang J, Li Y. (2019). Luteolin decreases the yield of influenza A virus in vitro by interfering with the coat protein I complex expression. *Journal of natural medicines*. 73 (3): 487–496. URL: <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01287-7>.

Відомості про авторів:

Височина Ірина Леонідівна — д.мед.н., проф., зав. каф. сімейної медицини факультету післядипломної освіти ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, вул. Бардіна, 1. <https://orcid.org/0000-0003-3532-5035>.
Крамарчук Володимир Вікторович — асистент каф. сімейної медицини факультету післядипломної освіти ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, вул. Бардіна, 1. <https://orcid.org/0000-0002-4224-6493>.
 Стаття надійшла до редакції 28.07.2020 р., прийнята до друку 06.10.2020 р.

ФлавоВір®

ПРОТИВІРУСНИЙ ЗАСІБ

Науковий підхід до лікування і профілактики ГРВІ та грипу

ПРЯМА ПРОТИВІРУСНА ДІЯ
ПРОТИ ВІРУСІВ ГРВІ ТА ГРИПУ



ЗРУЧНО
ЗАСТОСОВУВАТИ

ЛИШЕ ДВІЧІ НА ДОБУ
З ПЕРШОГО ДНЯ ЖИТТЯ

ЗМЕНШУЄ
ІНТОКСИКАЦІЮ^{1,2}

ПРИСКОРЮЄ
ОДУЖАННЯ^{1,2}

ПОЛЕГШУЄ
ПЕРЕБІГ¹

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, сиропу ФЛАВОВІР® (витяг)

(Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA5510/01/01 (наказ МОЗ від 15.09.2016 року №973 зі змінами), дійсне до 15.09.2021 року)

Склад: 1 мл сиропу містить: 0,02 мл рідкого екстракту Протефлазид, отриманого із суміші трав (1:1) Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та Віяника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (розчинник екстракції – етанол 96%), що еквівалентно не менше 0,0035 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин; допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96%, сорбіт (Е 420), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), натрію сульфід (Е 221), вода очищена. **Код АТХ J05A X. Код АТХ L03A X. Спосіб застосування та дози.** Сироп слід дозувати за допомогою дозуючої ємності та приймати перорально за 20-30 хвилин до їди. Дози та тривалість лікування залежать від характеру захворювання та віку пацієнта. Для лікування грипу та ГРВІ (при неускладненому перебігу захворювання) сироп застосовувати протягом 5 днів. Для профілактики грипу та ГРВІ сироп застосовувати протягом від 1 до 4 тижнів в дозі, яка складає половину лікувальної дози. У разі виникнення бактеріальних ускладнень грипу та інших ГРВІ з метою нормалізації показників імунної системи сироп можна застосовувати протягом 4 тижнів і довше. **Діти.** ФлавоВір® застосовувати дітям від народження. **Показання.** Етіотропне лікування та профілактика ГРВІ; етіотропне лікування та профілактика грипу, у тому числі спричиненому вірусами пандемічних штамів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Аутоімунні захворювання. **Побічні реакції.** Алергічні реакції: в осіб із підвищеною чутливістю можуть мати місце реакції гіперчутливості. Можуть виникати алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, гіперемію шкіри. З боку травної системи: спостерігаються випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати сироп через 1,5-2 години після їди). У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом, головний біль. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

Інформація про лікарський засіб для використання виключно у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей, розміщення у спеціалізованих виданнях, а також розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах, круглих столах та інших заходах з медичної тематики. Відпускається без рецепта. П.С. № UA/5510/01/01 (наказ МОЗ від 15.09.2016 року №973 зі змінами), дійсне до 15.09.2021 року.

ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм»
04210, Україна, м. Київ, вул. Оболонська набережна, буд. 19, корпус 1
Тел/факс: (044) 594-05-96
office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua

Заявник (виробник). ТОВ «НВК «Екофарм».
Адреса виробничих потужностей.
Україна, 30070, Хмельницька обл., с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116.

flavovir.com.ua



Від народження

1. Рыбалко С.Л. Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции Протефлазида, 2010 г. 2. Знаменская Т.К., Воробьева О.В. Современные аспекты профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей // Современная педиатрия 6(86)/2017. 3. Токарчук Н.І. Використання Імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності / Н.І. Токарчук, Л.С. Старинець // Современная педиатрия 1/2012.



Н.В. Банадыга

Нова концепція функціонального харчування дітей раннього віку

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 70-78. doi 10.15574/SP.2020.110.70

For citation: Banadyha NV. (2020). A new concept of functional nutrition in early childhood. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 70-78. doi 10.15574/SP.2020.110.70

Педіатричні аспекти проблеми збереження здоров'я кожної людини передусім полягають у забезпеченні малюка функціональною та повноцінною їжею за вмістом основних нутрієнтів для гармонійного розвитку. Нові концепції адекватного вигодовування дітей раннього віку передбачають збалансований склад, біологічну цінність, множинні профілактичні ефекти їжі. Цим вимогам найкраще відповідає грудне вигодовування, яке, попри збалансований вміст основних нутрієнтів, містить суміш біотиків (пре-, про-, синбіотики), серед яких особливе місце посідають постбіотики. Найбільш дослідженими біотиками є пре-, про-, синбіотики, тоді як постбіотики протягом тривалого часу не висвітлювалися в науковій літературі. Постбіотики — відносно новий термін, під яким розуміють біологічно активні компоненти, що утворюються в процесі ферментації, у тому числі мікробні клітини, продукти метаболізму. Функціональне харчування з використанням постбіотиків має певні переваги з огляду на безпечність, біологічні властивості, фармацевтичні ефекти, порівняно із застосуванням живих пробіотиків. При цьому можна уникнути ризику транслокації бактерій з просвіту кишечника у кров, забезпечити належний метаболізм, стабільність. Водночас застосування постбіотиків посилює ефект власної індивідуальної мікрофлори, на противагу введенню чужорідних пробіотиків у просвіт кишків, що слід розглядати як безпечну альтернативу живим пробіотичним мікробам; що мотивує до застосування у складі функціонального харчування в дітей, які не отримують материнського молока. У сучасних умовах є можливість застосовувати суміш Nutrilon Premium+, що містить пробіотики (scGOS/lcFOS), постбіотик (у тому числі 3'GL), збагачена комплексом вітамінів, мінералів, підвищеним вмістом омега-3 та омега-6, а це забезпечує гармонійний розвиток і профілактичний ефект у дітей, позбавлених можливості отримувати грудне молоко.

Висновки. Застосування постбіотиків у харчуванні (молочних сумішах) дітей перших років життя забезпечує гармонійний фізичний та психоемоційний розвиток, чинить профілактичний вплив (щодо функціональних розладів травної системи, інфекційних та алергічних захворювань), має високий рівень безпечності та клінічної ефективності. Комбінація пребіотиків (scGOS/lcFOS) і постбіотика — 3-галактозиллактоза (3'GL) у молочних сумішах нового покоління має добру толерантність, забезпечує множинні профілактичні ефекти, що визначає її функціональність та переваги над іншими молочними формулами.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, функціональне харчування, постбіотики, пребіотики, пробіотики, ферментовані суміші.

A new concept of functional nutrition in early childhood

N.V. Banadyha

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Pediatric aspects of the problem of preservation of each person, above all, are to provide the baby with complete food in terms of the content of essential nutrients necessary for harmonious development, and it must be — functional. New concepts of adequate feeding of young children provide a balanced composition, biological value, multiple preventive effects of food. These requirements are completely presented in breastfeeding, which, despite the balanced content of essential nutrients, contains a mixture of biotics (pre-, pro-, synbiotics), among which a special place is — postbiotics. The most studied biotics are pre-, pro-, synbiotics, while postbiotics have not received adequate coverage in the scientific literature for a long time. Postbiotics — a relatively new term, which means biologically active components that are formed during fermentation, including microbial cells, metabolic products. Functional nutrition with the use of postbiotics has certain advantages in terms of safety, biological properties, pharmaceutical effects, compared with the use of live probiotics. At the same time it is possible to avoid risk of translocation of bacteria from intestine to blood, to provide a proper metabolism, stability. At the same time, the use of postbiotics enhances the effect of their own individual microflora, as opposed to the introduction of foreign probiotics into the intestinal lumen, which should be considered as a safe alternative to living probiotic microbes; which motivates the use of functional nutrition in children who do not receive breast milk. In modern conditions, it is already possible to use a mixture of Nutrilon Premium+, characterized by the content of prebiotics (scGOS/lcFOS), postbiotic (including 3'GL), enriched with a complex of vitamins, minerals, increased content of omega-3 and omega-6, which provides harmonious development and has a preventive effect in children who are deprived of the opportunity to receive breast milk.

Conclusions. The use of postbiotics in food (milk formulas) for children of the first years of life provides harmonious physical and psycho-emotional development, has a preventive effect (on functional disorders of the digestive system, infectious and allergic diseases), has a high level of safety and clinical efficacy. The combination of prebiotics (scGOS/lcFOS) and postbiotic — 3-galactosyllactose (3'GL) in new milk formulas has good tolerance, provides multiple prophylactic effects, which determines its functionality and advantages over other dairy formulas.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: children, functional nutrition, postbiotics, prebiotics, probiotics, fermented formulas.

Новая концепция функционального питания детей раннего возраста

Н.В. Банадыга

Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Украина

Педиатрические аспекты проблемы сохранения здоровья каждого человека, прежде всего, заключаются в обеспечении малыша функциональной и полноценной пищей по содержанию основных нутриентов для гармонического развития. Новые концепции адекватного вскармливания детей раннего возраста предусматривают необходимость сбалансированного состава, биологическую ценность, множественные профилактические эффекты пищи. Этим требованиям полностью соответствует грудное вскармливание, которое, кроме сбалансированного состава по содержанию основных нутриентов, имеет смесь биотиков (пре-, про-, синбиотиков), среди них особое место занимают постбиотики. Постбиотики — относительно новый термин, под которым понимают биологически активные компоненты, образующиеся в процессе ферментации, в том же числе микробные клетки, продукты метаболизма. Функциональное питание с использованием постбиотиков имеет определенные преимущества, учитывая безопасность, биологические свойства, фармацевтические эффекты, по сравнению с применением живых пробиотиков. При этом можно избежать риска транслокации бактерий из просвета кишечника в кровь, обеспечить надлежащий метаболізм, стабильность.

В то же время, использование постбиотиков усиливает эффект собственной полезной микрофлоры, в противовес введению чужеродных пробиотиков в просвет кишечника, что следует рассматривать как безопасную альтернативу; мотивирует к применению в составе функционального питания у детей, которые не получают материнского молока. В современных условиях существует возможность применения смеси Nutrilon Premium+, в состав которой

входять пребіотики (scGOS/lcFOS), постбіотик (3'GL), комплекс вітамінів, мінералів, підвищене содержание омега-3 і омега-6, а це забезпечує гармонічне розвиток і профілактичний ефект у дітей, позбавлених можливості отримувати грудне молоко.

Висновки. Застосування постбіотиків в харчуванні (молочних сумісях) дітей перших років життя забезпечує гармонічне фізичне і психоемоційне розвиток, має профілактичний вплив (передбачає функціональні розлади травної системи, інфекційні і алергічні захворювання), має високий рівень безпеки і клінічної ефективності. Комбінація пребіотиків (scGOS/lcFOS) і постбіотика — 3-галактозиллактоза (3'GL) в молочних сумісях нового покоління має хорошу толерантність, забезпечує багаточисельні профілактичні ефекти, визначає її функціональність і переваги порівняно з іншими молочними формулами.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, функціональне харчування, постбіотики, пребіотики, пробіотики, ферментовані суміші.

Питання збереження здоров'я кожної людини стосується не лише дитячого віку, але й антенатального періоду розвитку людини. XXI століття означилося стрімким зростанням неінфекційної патології (серцево-судинні хвороби, ожиріння, цукровий діабет, остеопороз), яка на тлі пандемії COVID-19 не лише не втрачає своєї актуальності, а, навпаки, визначає тяжкість перебігу і прогноз для пацієнта. Саме з цих міркувань очевидною є потреба запровадити ефективні профілактичні заходи. Існують переконливі докази, що нормалізація способу життя є вагомим фактором у формуванні здоров'я [3,4]. При цьому визначальним є харчування людини. Педіатричні аспекти цієї проблеми полягають у забезпеченні малюка функціональною [6,13,23,25] і повноцінною їжею за вмістом основних нутрієнтів для гармонійного розвитку [1].

Формування метаболічних процесів розпочинається в антенатальному періоді, тому ініціативні програми «1000 Day Partnership» (2010) (<http://thousanddays.org>) і проєкт «Early Life Nutrition» (2012) (https://www.mdpi.com/journal/nutrients/special_issues/Early_Life_Nutrition_Future_Health) започаткували важливе профілактичне спрямування у веденні харчування дитини. Протягом останніх 20 років особливого значення набувають саме функціональні властивості їжі, які визначаються вмістом білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінералів і біоактивних компонентів [21]. Останні мають різні практичні аспекти та біологічні властивості. Зокрема, пре-, про-, синбіотики визначають формування мікробного пейзажу кишківника, реалізації їхніх клінічних ефектів. Становлення кишківної мікробіоти найпотужніше за кількісно-якісними характеристиками саме в перші роки життя, залежить від типу харчування та є ефективним профілактичним засобом як у дитячому, так і в дорослому віці. Ці процеси впливають на формування імунологічної рівноваги.

Отже, інтерес до **концепції функціонального харчування** очевидний, оскільки дитина

від народження отримує материнське молоко, яке є тією «унікальною їжею», що має усі необхідні нутрієнти й біотичні компоненти. Саме останні володіють істотними профілактичними ефектами, що спонукають до пошуку ідентичних продуктів харчування для дітей, які не отримують материнського молока і мають фактори ризику окремої патології. Збагачення їжі пробіотиками, пребіотиками або синбіотиками визначають її нові біологічні властивості.

Біотики створюють специфічні ефекти, що передусім впливають на мікробіом кишківника, стан якого визначає складну імунологічну регуляцію в нормі й при патології. Сімейство біотиків включає **пребіотики** — компоненти їжі, які не перетравлюються (олігосахариди, інулін, харчові волокна, поліненасичені жирні кислоти, фенольні речовини). Пребіотики можуть впливати на склад кишківної мікрофлори, стимулювати ріст окремих видів, що має місцеві та системні ефекти. Прототипом пребіотиків є олігосахариди грудного молока, які мають 1000 різних видів (у 200 із них розшифрована структура). Олігосахариди є поживним субстратом, забезпечують ріст біфідо- і лактофлори [21], при цьому вміст співвідношення олігосахаридів грудного молока залишається індивідуальним. Вони потрапляють до кишківника в незміненому вигляді і там виявляють свої властивості. Однак великий спектр олігосахаридів визначає певні специфічні ефекти, що потребують ретельного вивчення. Це пояснюється їх участю в метаболічних процесах (синтез вітамінів), підвищенні бар'єрних властивостей слизової оболонки кишківника, а також впливом на загальний стан здоров'я [26].

Слід зазначити, що *спектр олігосахаридів досить великий*, однак їхні клінічні ефекти предметно доведені лише стосовно окремих з них. Зокрема, в сучасних умовах *найбільша кількість клінічних досліджень [23,33] стосується суміші галактоолігосахаридів/фруктоолігосахаридів* (у співвідношенні 9:1). Коротколанцюгові галактоолігосахариди

(scGOS) виявляють активність у верхніх відділах травного каналу, довголанцюгові фруктоолігосахариди (lcFOS) — у нижніх відділах. Водночас не всі олігосахариди володіють ідентичними клінічними властивостями. Лише стосовно суміші галакто-/фруктоолігосахаридів (9:1) доведено вплив на зменшення частоти окремих алергічних хвороб (атопічного дерматиту), інфекційної захворюваності; підтверджено імуномодуючий ефект (поліпшення рівня імуноглобулінів у крові, підвищення вмісту секреторного IgA у випорожненнях), зниження рН у просвіті кишок, ріст біфідо- і лактобактерій, які запобігають розмноженню патогенної флори, поліпшення функціональних і бар'єрних властивостей травного каналу [24,33].

Ґрунтовні клінічні та експериментальні дослідження ролі кишкової мікробіоти в запобіганні неінфекційної та інфекційної патології тривають і досі [2,8,15,19,24]. Оскільки кількісно-якісні характеристики мікробіоти кишок у різних вікових періодах життя дитини визначають стан її здоров'я та імунологічної резистентності, то й способи впливу на мікробіоту — у полі підвищеного інтересу.

Нова стратегія в налагодженні харчування дитини — це його функціональність, яка залежить від групи біотичних ефектів. Безумовно, взаємодія організму людини і представників мікробного світу, що заселяють не лише травний канал (але й шкіру, слизові оболонки), визначають стан здоров'я. Завдяки цій концепції можна пояснити чимало профілактичних ефектів, але, попри це, остаточно не з'ясовані їхні механізми, безпечність окремих із них тощо. За результатами дослідження, що підтверджують багатофункціональність кишкової флори, її спектр видозмінюється впродовж життя (під впливом зовнішніх факторів, типу харчування) [4,14]. Доказом цього є дані, що свідчать на користь вагомої участі мікробіоти кишок у формуванні місцевого імунітету, підвищенні бар'єрних властивостей слизової оболонки, переключенні системної імунної відповіді (з підвищеної готовності до реалізації алергічних реакцій на протиінфекційний захист) у малюків. Це має клінічне впровадження: окремі штами мікробіоти застосовують з профілактичною метою, наприклад, у дітей з групи ризику щодо атопічного дерматиту [2,17]. Також виявлено можливості окремих представників кишкової флори запобігати соматичним та інфекційним захворюванням, однак залишається чимало

питань (доцільності та безпечності використання пробіотиків у педіатрії), що потребують ґрунтовних досліджень.

Логічно, що сьогодні увагу приділяють ролі **пробіотиків** у педіатричній практиці в розрізі профілактичного або лікувального ефектів. Пробіотики передусім впливають на формування видового складу мікробіому кишок, що залежить від типу вигодовування дитини; перешкоджають заселенню кишок патогенними бактеріями, поліпшують основні функції травного каналу. Завдяки пробіотичним штамам (здебільшого лакто-, біфідобактеріям) відбувається становлення місцевої імунної відповіді з наступною активацією системної імунної реакції. Окрім того, пробіотики беруть участь у синтезі вітамінів, коферментів, підвищують бар'єрні властивості шлунково-кишкового тракту. Особливе значення має функціональність харчування завдяки вмісту пробіотиків у продуктах харчування для дітей перших років життя. Це обумовлено не лише високою потребою дитини в поживних речовинах, але й швидкими темпами розвитку, анаболічною спрямованістю обміну речовин в умовах низької ферментативної активності органів травлення. Саме тому травна функція пробіотиків може бути додатковим фактором функціональності харчування.

Мікробіом людини (мікроорганізми шкіри, слизової дихальних шляхів, шлунково-кишкового та уrogenітального тракту) формується під впливом факторів зовнішнього середовища, які протягом життя змінюються. Важливо, що найбільш вивченим є мікробіом кишок, який максимально формується в перші три роки життя. З перинатального періоду розвитку дитини відстежується зв'язок між станом мікробіоти кишок, характером харчування і перенесеними хворобами матері, у тому числі призначенням антибіотиків, стресом. Саме ці фактори спричиняють у дитини виникнення алергічних та аутоімунних захворювань [4,37].

Дотепер не встановлена доцільність використання пробіотиків із профілактичною та лікувальною метою. Існуючі результати оприлюднених наукових досліджень дають підстави застосовувати пробіотики для запобігання виникненню атопічного дерматиту в дітей [3,11,20]. Однак не завершена дискусія щодо безпечності їх використання саме в дітей, пацієнтів із тяжкими патологіями, що асоціюються з різною тяжкістю імунодефіциту. Водночас рекомендації експертів стосовно профі-

лактичної ролі пробіотиків переглядаються, оскільки накопичуються нові дані. До прикладу, Всесвітня асоціація алергологів (WAO, 2015) пропонувала застосовувати пробіотики у вагітних із високим ризиком алергії, у жінок, які годують груддю малюків із високим ризиком алергії, та в дітей зі схильністю до алергії [9]. Проте нещодавно Всесвітня гастроентерологічна організація (WGO, 2017) [34], Європейська асоціація педіатрів (EAP, 2018) [7] зазначили, що немає достатньо доказів необхідності та ефективності використання пробіотиків із метою попередження екземи в дитини.

Тісний взаємозв'язок мікробіуму кишок і людського організму забезпечує стабільність основних функцій кишок (травної, метаболічної, синтезуючої, бар'єрної), а також стимуляцію імунної системи. Чисельні клінічні та експериментальні дослідження підтверджують позитивний вплив пробіотиків на стан здоров'я людини; а в клінічній практиці вже набули широкого застосування чотири типи корисних бактерій (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Saccharomyces*) [4,14,27], проте дискусія щодо їх доцільності та безпечності триває.

Водночас є **чіткі критерії / вимоги до претендентів на статус безпечних пробіотиків**. Насамперед у педіатрії та виробництві продуктів дитячого харчування дозволеними лише ті живі бактерії, що мають сертифікацію (паспорт: рід, вид, підвид, штам), стабільний геном, не містять чужорідної генетичної інформації, здобули доказову базу своєї безпечності та ефективності. Тобто мають оцінку біохімічної та генетичної безпечності з визначенням лікарської стійкості, метаболічної активності, побічних ефектів, ризику синтезу будь-якого токсину за відсутності повідомлень про патогенність штаму.

Отже, використання різних представників біотиків, зокрема пробіотиків, у складі дитячого харчування потребує подальшого вивчення, оскільки головним має бути їх безпечність. З цих міркувань особливого значення набуває **концепція постбіотиків**, яка ґрунтується на тому, що саме метаболіти мікроорганізмів (бактерій, грибів) виявляють всі корисні ефекти мікробіоти [4,10,11,32]. Тому постбіотики не є живими мікроорганізмами, але мають аналогічні їм позитивні ефекти на стан здоров'я людини, при цьому не викликають серйозних побічних реакцій [15,19,24].

Джерелом інформації та поштовхом до створення нових функціональних продуктів є

дослідження імунобіологічних властивостей грудного молока. Власне воно володіє унікальними властивостями, адже в його складі є пре-, про- та постбіотики, що впливають не лише на становлення мікробіому кишечника дитини, але й сприяють нарощенню функціональних можливостей травного каналу і формуванню імунологічної резистентності, починаючи з місцевого імунного захисту, у тому числі синтезу секреторного IgA, підвищення бар'єрних властивостей слизової оболонки кишок [5,12,14,25]. Вміст у грудному молоці великої кількості олігосахаридів забезпечує утворення постбіотиків у результаті ферментації біфідобактеріями в нижніх відділах кишечника [13,15,16]. Цей фізіологічний механізм впливу на стан здоров'я дитини вказує на потребу відтворювати аналогічні біологічні ефекти в молочних сумішах для дітей, позбавлених материнського молока.

Постбіотики – відносно новий термін, під яким розуміють біологічно активні компоненти, що утворюються в процесі ферментації, у тому числі мікробні клітини, продукти метаболізму. З позицій хімічної характеристики постбіотики представлені протеїнами, пептидами, амінокислотами, вітамінами і кофакторами, карбогідратами, складними молекулами, компонентами клітинних стінок, органічними кислотами тощо [4,6,10,11]. *Функціональне харчування з використанням постбіотиків має певні переваги з огляду на безпечність, біологічні властивості, фармацевтичні ефекти* порівняно з живими пробіотиками. При цьому можна уникнути ризику транслокації з просвіту кишечника у кров, забезпечити належний метаболізм, стабільність. Водночас постбіотики посилюють ефект ендогенних пробіотиків, на противагу введенню чужорідних пробіотиків до просвіту кишок, що слід розглядати як безпечну альтернативу живим пробіотичним мікробам; а це свідчить про необхідність застосування постбіотиків у складі функціонального харчування [17,25].

Постбіотики (нежиттєздатні мікробні клітини, мікробні фракції, клітинні лізати) *спроможні приносити користь людському організму, забезпечуючи додаткові біологічні ефекти*. Оскільки вони є розчинними факторами, що декретуються живими мікроорганізмами або вивільняються після лізису бактерій. Власне чітка хімічна структура, можливість тривалого зберігання, безпечного дозування, у тому числі вміст різноманітних сигнальних моле-

кул, які можуть володіти протизапальною, імуномодулюючою, антихолестеринемічною, антигіпертензивною, антипроліферативною, антиоксидантною дією, привертають увагу дослідників та клініцистів в аспекті застосування постбіотиків із профілактичною та лікувальною метою [18,28,36,37].

За науковими даними [4,20,32], до постбіотиків належать екзополісахариди, безклітинні супернатанти, фрагменти клітинної стінки (наприклад, ліпотейхова кислота), ферменти, бактеріальні лізати, коротколанцюгові жирні кислоти, ароматичні амінокислоти тощо. Такий широкий спектр речовин постбіотичної дії визначає їхні множинні плейотропні ефекти, хоч їхні механізми остаточно не з'ясовані.

Однак вже тепер визначені ті, які особливо значущі в період дитинства [5]. Експериментально встановлено, що окремі постбіотики впливають на диференціацію регуляторних Т-клітин у кишечнику [10], індують проти-запальні цитокіни [12], імунну відповідь за Т-хелпер-2-залежним типом [16], пригнічують синтез фактора некрозу пухлин [20,37].

Зважаючи на те, що постбіотики — це біоактивні сполуки, отримані в результаті ферментації, а також на їхню роль у поліпшенні стану здоров'я, викликає інтерес ефективність та безпечність їх застосування в дітей. У базі електронних ресурсів *Pubmed* доступні результати семи рандомізованих контрольованих досліджень, що охоплюють 1 740 дітей віком до 5 років [22], які отримували постбіотики. Встановлено, що застосування з профілактичною метою інактивованої теплою *Lactobacillus paracasei* CVAL74 ($n=537$) зменшило ризик діареї (RR 0,51; 95% ДІ 0,37–0,71), фарингіту (RR 0,31; 95% ДІ 0,12–0,83), ларингіту (RR 0,44; 95% ДІ 0,29–0,67). Дослідження із застосуванням ферментованої *Lactobacillus acidophilus* ($n=224$) у дітей з діареєю показало зменшення тривалості діареї на тлі застосування *Lactobacillus acidophilus* [22].

Використання постбіотиків у педіатрії є перспективним, оскільки вони поліпшують стан здоров'я шляхом активації специфічних фізіологічних функцій. Водночас це є абсолютно **нова концепція функціонального харчування**, яка викликає інтерес дослідників та вже має переконливі результати клінічних досліджень стосовно її переваг над іншими молочними формулами. З огляду на існуючі напрацювання **клінічні ефекти постбіотиків**

поділяють на локальні (протизапальний, імуномодулюючий, антимікробний, вплив на мікробіоту кишок, бар'єрний) та системні (антигіпертензивний, антиоксидантний, гіпохолестеринемічний, антидепресивний) [37].

Подальші дослідження необхідні для визначення нових постбіотичних компонентів, їхньої стійкості під час виготовлення, а також для встановлення впливу цих компонентів на функціональний стан травної системи [12,13,23,25]. **Власне застосування постбіотиків у молочних сумішах визначатиме їх функціональність.** Нещодавно у світі з'явився новий продукт дитячого харчування — дитячі суміші, які не містять живих бактерій, але ферментовані молочнокислими бактеріями.

Ефект частково ферментованої суміші для немовлят (з використанням штамів бактерій *Bifidobacterium breve* C50 та *Streptococcus thermophilus* 065) зі специфічною пребіотичною сумішшю (коротколанцюгові галактоолігосахариди (scGOS) та довголанцюгові фруктоолігосахариди (lcFOS; 9:1) щодо частоти шлунково-кишкових симптомів, характеристик випорожнень калу, поведінки сну та плачу, адекватності росту та безпеки встановлено у предметному дослідженні [29]. Застосування 30% ферментованої суміші та 0,8 г/100 мл scGOS/lcFOS у дітей 1–4,5-місячного віку ($n=200$) та неферментованої контрольної суміші для немовлят без scGOS/lcFOS (референтну групу становили 100 дітей на грудному вигодовуванні) показало суттєві переваги суміші з подвійним профілактичним ефектом (ферментована молочна формула та пребіотики scGOS/lcFOS).

Істотних відмінностей у симптомах шлунково-кишкового тракту, про які повідомляли батьки, не виявлено. Консистенція калу була м'якшою в експериментальній групі порівняно з контрольною, а значення були ближчими до референтної групи дітей, яких вигодовували грудним молоком. Щоденний приріст ваги був еквівалентним для обох груп сумішей (0,5 SD межі) з результатами росту, близькими до немовлят на грудному вигодовуванні. В експериментальній та контрольній групах клінічно значущих відмінностей у побічних явищах не відмічено, крім нижчого рівня поширеності дитячих кольок (1,1% проти 8,7%; $p<0,02$). Частково ферментована суміш із пребіотиками сприяла консистенції калу, аналогічній у немовлят на грудному вигодову-

ванні, підтримувала адекватний ріст. А це свідчить про безпечність використання цієї суміші у здорових доношених дітей.

У світі ферментовані суміші отримують все більше позитивних результатів щодо застосування в малюків. Зокрема, 30% ферментована суміш (двома штамами бактерій *Bifidobacterium breve* C50 та *Streptococcus thermophiles* 065) із додаванням галактоолігосахаридів / фруктоолігосахаридів, представлена постбіотиком — 3-галактозиллактозою (3-GL), який виявлений у грудному молоці. Оприлюднено дані щодо застосування ферментованої суміші в дітей (n=129) першого року життя. Таке застосування позитивно впливало на частоту проявів алергії протягом перших двох років життя; відмічалася краща оральна толерантність до коров'ячого молока [23].

Важливим фактором використання постбіотиків у педіатрії є їхня здатність попереджати інфекційні захворювання та ймовірні ускладнення. Крім того, великий клінічний досвід застосування бактеріальних лізатів забезпечив суттєве зниження частоти гострих інфекцій органів дихання [35].

Особливе клінічне значення має можливість використання постбіотиків з огляду на їхній високий рівень безпечності у функціональному харчуванні дітей. Зокрема, привертає увагу галактозиллактоза, що утворюється внаслідок ферментації олігосахаридів грудного молока. Галактозиллактоза володіє протизапальними властивостями, імуномодуючою дією та поліпшує бар'єрні властивості кишечника [26]. За даними рандомізованих досліджень, постбіотики, вироблені *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, позитивно впливають на частоту симптомів при харчовій та інгаляційній (респіраторній) алергії [23]; легкому перебігу діареї в дітей [25].

Імуномодуючі властивості пробіотиків, зокрема, здатність нормалізувати співвідношення Т-хелперів першого і другого типу, сприяти дозріванню імунної системи, вказують на перспективи у веденні пацієнтів з алергічною патологією. Зокрема, у випадку харчової алергії [3] постбіотики сприяють швидшому нівелюванню алергії на білки коров'ячого молока; зменшують частоту загострень бронхіальної астми [8], тяжкість перебігу atopічного дерматиту [2]. Інші плейотропні ефекти (протипухлинний, антисклеротичний, антигіпертензивний, антидепресивний) можуть мати клінічне значення у веденні серцево-су-

динної патології, метаболічного синдрому в дорослих, однак останнім часом зазначені хвороби суттєво «помолодшали», а тому це розширює їхнє значення вже у підлітковій медицині.

Отже, аналіз існуючих досліджень переконливо свідчить про перспективи застосування постбіотиків у дітей раннього віку. Адже саме перші роки життя визначають становлення кишкової мікробіоти, а також реалізацію її імунокомпетентних можливостей. Тому в педіатрії постбіотики викликають зацікавленість щодо застосування в дітей перших років життя, передусім із профілактичною метою, а також для лікування поширеної імунокомпетентної патології.

У проспективному подвійному сліпоконтрольованому рандомізованому дослідженні [35] вивчено шлунково-кишкову толерантність нової дитячої суміші, в якій поєднувалася специфічна ферментована суміш із коротколанцюговими галактоолігосахаридами і довголанцюговими фруктоолігосахаридами (scGOS/lcFOS) у співвідношенні 9:1 і концентрацією 0,8 г/100 мл, у 432 новонароджених дітей, які не мали змоги отримувати грудне молоко. Комбінація ферментованої суміші з scGOS/lcFOS добре переносилася і показала зменшення тривалості плачу, нижчу частоту дитячих кольок і ефект пом'якшення калу у здорових доношених дітей. Ці дані вперше засвідчили те, що конкретна дитяча суміш чинить профілактичну дію на дитячі кольки в дітей на грудному вигодовуванні.

Переваги постбіотиків із позицій біологічних властивостей та безпечності такі: відсутність ризику транслокації з просвіту кишок у кров; безпечна альтернатива живим пробіотикам; потенціювання корисної індивідуальної мікрофлори; а отже, перспективне застосування у функціональних продуктах харчування й фармацевтичних похідних для зміцнення здоров'я.

З огляду на результати вищенаведених досліджень можна рекомендувати ферментовану суміш на основі **поєднання пребіотиків (GOS/FOS)**, що сприяють зміцненню імунітету, та **постбіотиків (3'GL)**, що **полегшують травлення, забезпечують гармонійний розвиток у дітей перших років життя.**

У сучасних умовах є можливість застосовувати суміш Nutrilon Premium+, містить пребіотики (scGOS/lcFOS), постбіотик (3'GL), збагачена комплексом вітамінів (зокрема, вітаміном D₃ — 56 МО/100 мл)

і мінералів (вміст заліза — 0,53 мг/100 мл), підвищеним вмістом омега-3 (відповідно до нових європейських норм) та омега-6, а це забезпечує гармонійний розвиток і чинить профілактичний ефект у дітей, позбавлених можливості отримувати грудне молоко. Ця молочна суміш є унікальною за складом і доведеним рівнем функціональності харчування. Забезпечення функціонального харчування дітей перших років життя — це ефективна профілактика інфекційної та неінфекційної патології в дітей, а надалі — у дорослих.

Висновки

Застосування постбіотиків у харчуванні (молочних сумішах) дітей перших років

життя забезпечує гармонійний фізичний та психоемоційний розвиток, чинить профілактичну дію (щодо функціональних розладів травної системи, інфекційних та алергічних захворювань), має високий рівень безпечності та клінічної ефективності.

Молочні суміші нового покоління, до складу яких входить комбінація пребіотиків (scGOS/lcFOS) і постбіотика — 3-галактозил-лактоза (3'GL), мають добру толерантність і множинні профілактичні ефекти, що визначає їхню функціональність та переваги над іншими молочними формулами.

Конфлікт інтересів. *Матеріал підготовлений за підтримки компанії «Nutricia Україна». Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Banadyga NV. (2017). A modern view of the essence of deficiency states in young children. *Zaporozhye medical journal*. 19 (2): 181–185. [Банадыга НВ. (2017). Сучасний погляд на сутність дефіцитних станів у дітей раннього віку. *Запорозький медичний журнал*. 19 (2): 181–185].
- Bodemer C, Guillet G, Cambazard F et al. (2017). Adjuvant treatment with the bacterial lysate (OM-85) improves management of atopic dermatitis: A randomized study. *PLoS ONE*. 12: e0161555.
- Bunyavanich S, Shen N, Grishin A et al. (2016). Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*. 138: 1122–1130.
- Carrie AM Wegh, Sharon Y Geerlings, Knol J et al. (2019). Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci*. 20 (19): 4673. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms20194673>.
- Chung H, Pamp SJ, Hill JA et al. (2012). Gut Immune Maturation Depends on Colonization with a Host-Specific Microbiota. *Cell*. 149: 1578–1593.
- Cortes-Martin A, Selma MV, Tomas-Barberan FA et al. (2020). Where to Look into the Puzzle of Polyphenols and Health The Postbiotics and Gut Microbiota Associated with Human Metabotypes. *Mol Nutr Food Res*. 64: e1900952.
- Crawley PF, Hoyer P, Mazur A, Siderius L, Grosek S, Stiris T, Neubauer D. (2017, Apr). Health, integrity, and doping in sports for children and young adults. A resolution of the European Academy of Paediatrics. *European Journal of Pediatrics*. 176: 825–828. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-017-2894-z>.
- Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W et al. (2018). Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: A systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 18: 198–209.
- Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Beyer K, Burks W, Canonica WG, Ebisawa M, Gandhi S, Kamenwa R, Bee Wah Lee, Haiqi Li, Prescott S, Riva JJ, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, Vereda-Ortiz A, Wasserman S, Yepes-Nunez JJ, Brozek LJ, Schunemann JH. (2015, Jan). World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organization Journal*. 8: 1–13. URL: <https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-015-0055-2>.
- Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S et al. (2013, Dec 19). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 504 (7480): 446–450. doi: 10.1038/nature12721.
- Haileselassie Y, Navis M, Nam Vu. (2016). Postbiotic Modulation of Retinoic Acid Imprinted Mucosal-like Dendritic Cells by Probiotic. *Lactobacillus reuteri* 17938 In Vitro. *Front Immunol*. 7: 96. doi: 10.3389/fimmu.2016.00096.
- Hoarau C, Martin L, Faugaret D et al. (2008). Supernatant from Bifidobacterium Differentially Modulates Transduction Signaling Pathways for Biological Functions of Human Dendritic Cells. *PLoS ONE*. 3: e2753.
- Huet F, Abrahamse-Berkeveld M, Tims S et al. (2016, Oct). Partly fermented infant formulae with specific oligosaccharides support adequate infant growth and are well-tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 63 (4): e43-e53. doi: 10.1097/MPG.0000000000001360.
- Imperial ICVJ, Ibana JA. (2016). Addressing the Antibiotic Resistance Problem with Probiotics: Reducing the Risk of Its Double-Edged Sword Effect. *Front Microbiol*. 7: 1983.
- Izuddin WI, Humam AM, Loh TC et al. (2020). Dietary Postbiotic *Lactobacillus plantarum* Improves Serum and Ruminal Antioxidant Activity and Upregulates Hepatic Antioxidant Enzymes and Ruminal Barrier Function in Post-Weaning Lambs. *Antioxidants*. 9: 250.
- Jensen G, Benson K, Carter S et al. (2010). GanedenBC30™ cell wall and metabolites: Anti-inflammatory and immune modulating effects in vitro. *BMC Immunol*. 11: 15.
- Jeong K, Kim M, Jeon SA et al. (2020). A randomized trial of *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 tyndallizate (RHT3201) for treating atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology*. 07 (31): 783–792. URL: <https://doi.org/10.1111/pai.13269>.
- Kasahara K, Krautkramer KA, Org E et al. (2018). Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nat Microbiol*. 3: 1461–1471.
- Koatz AM, Coe NA, Ciceran A et al. (2016). Clinical and Immunological Benefits of OM-85 Bacterial Lysate in Patients with Allergic Rhinitis,



НА КРОК БЛИЖЧЕ ДО ГРУДНОГО МОЛОКА



Нова формула базових сумішей Nutrilon для здорових дітей містить:

- **Постбіотики**, у тому числі **олігосахарид 3'GL**, що міститься у грудному молоці, а нами створюється завдяки унікальному процесу ферментації
- **Збільшену*** кількість довголанцюгових поліненасичених жирних кислот **омега-3** й **омега-6** для розвитку мозку та зору
- **Запатентований комплекс пребіотиків GOS/FOS 9:1** у дозі 0,8 г / 100 мл, що імітує різноманіття, кількість та функції олігосахаридів грудного молока
- **Збільшену*** кількість **вітаміну D**, що сприяє нормальному функціонуванню імунної системи і правильному розвитку малюка

* У порівнянні з попередньою формулою Nutrilon з Pronutra+
Безумовна перевага надається грудному вигодовуванню. Матеріал призначений для медичних працівників.

- Asthma, and COPD and Recurrent Respiratory Infections. *Lung*. 194: 687–697.
20. Lei X, Zhang H, Hu Z et al. (2018). Immunostimulatory activity of exopolysaccharides from probiotic *Lactobacillus casei* WXD030 strain as a novel adjuvant in vitro and in vivo. *Food Agric Immunol*. 29: 1086–1105.
 21. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM et al. (2020). Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*. 12 (4): 1039. URL: <https://doi.org/10.3390/nu12041039>.
 22. Malagon-Rojas JN, Mantziari A, Salminen S et al. (2020). Postbiotics for Preventing and Treating Common Infectious Diseases in Children: A Systematic Review. *Nutrients*. 12 (2): 89. URL: <https://doi.org/10.3390/nu12020389>.
 23. Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaines P et al. (2011). A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr*. 65: 175–183.
 24. Moro G, Boehm G. (2012). Clinical Outcomes of Prebiotic Intervention Trials during Infancy: A Review. *Functional Food Reviews*. 4 (3): 101–113. doi: 10.2310/6180.2012.00028.
 25. Nataraj BH, Azmal Ali S, Behare PV et al. (2020). Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microb Cell Fact*. 19: 168. doi: 10.1186/s12934-020-01426-w.
 26. Newburg D, Ko J, Leone S et al. (2015, Feb). Human Milk Oligosaccharides and Synthetic Galactosyloligosaccharides Contain 3'-, 4-, and 6'-Galactosyllactose and Attenuate Inflammation in Human T84, NCM-460, and H4 Cells and Intestinal Tissue Ex Vivo. *J Nutr*. 146 (2): 358–367. doi: 10.3945/jn.115.220749.
 27. Nocerino R, Paparo L, Terrin G et al. (2017). Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 36: 118–125.
 28. Puccetti M, Xiroudaki S, Ricci M et al. (2020). Postbiotic-Enabled Targeting of the Host-Microbiota-Pathogen Interface: Hints of Antibiotic Decline. *Pharmaceutics*. 12 (7): 624. doi: 10.3390/pharmaceutics12070624.
 29. Rodriguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H et al. (2019). Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 11 (7): 1530. URL: <https://doi.org/10.3390/nu11071530>.
 30. Rossoni RD, Pimentel de Barros P, Mendonca IC et al. (2020). The Postbiotic Activity of *Lactobacillus paracasei* 28.4 Against *Candida auris*. *Front Cell Infect Microbiol*. 10: 397. doi: 10.3389/fcimb.2020.00397.
 31. Salminen S, Stahl B, Vinderola G. et al. (2020). Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*. 12 (7): 1952. <https://doi.org/10.3390/nu12071952>.
 32. Singh P, Saini P. (2017). Food and Health Potentials of Exopolysaccharides Derived from *Lactobacilli*. *Microbiol Res J Int*. 22 (2): 1–14.
 33. Vandeplass Y, Ludwig T, Bouritius H et al. (2017). Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr*. 106 (7): 1150–1158. URL: <https://doi.org/10.1111/apa.13844>.
 34. World Gastroenterology Organisation. (2020). Global guidelines. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>.
 35. Yin J, Xu B, Zeng X et al. (2018). Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 54: 198–209.
 36. Zadeh M, Khan M, Goh Y et al. (2012). Induction of intestinal pro-inflammatory immune responses by lipoteichoic acid. *J Inflamm (Lond Engl)*. 9: 7.
 37. Zolkiewicz J, Marzec A, Ruszczyski M et al. (2020, Aug). Postbiotics — A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*. 12 (8): 2189. doi: 10.3390/nu12082189.

Відомості про авторів:

Банадига Наталія Василівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії навчально-наукового інституту ПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>.
Стаття надійшла до редакції 15.08.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 р.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»
Медична мережа «Добробут»

Геморагічний васкуліт

Клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Риков Олексій Аркадійович	керівник групи, медичний директор з педіатрії медичної мережі «Добробут»
Бухаріна Євгенія Миколаївна	лікар-педіатр, неонатолог, завідувач педіатричного відділення ТОВ «ЛДЦ «Добробут»
Лазаренко Анастасія Олегівна	лікар-педіатр медичної мережі «Добробут»
Піднебесна Любов В'ячеславівна	сімейний лікар медичної мережі «Добробут»
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом



Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2021 рік

Визначення рівнів доказовості та класів рекомендацій

Класи рекомендацій

Примітка. Рівень рекомендації пов'язаний із силою доказів, на якій рекомендація базується. Це не відображає клінічної важливості рекомендації.

Рівень А. Докази засновані на даних багатьох рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів, систематичних оглядів.

Рівень В. Докази засновані на даних одного рандомізованого клінічного дослідження або багатьох нерандомізованих досліджень.

Рівень С. Узгоджені думки експертів і (або) нечисленні дослідження, ретроспективні дослідження, реєстри.

Рівень D. Думка експертів.

Джерела, які використовувалися для розроблення настанови

1. The Royal Children's Hospital — Clinical practice guideline: Henoch-schonlein purpura. https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/HenochSchonlein_Purpura/
2. Henoch-Schonlein Purpura Treatment & Management, March 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/984105-overview>
3. Henoch-Schonlein purpura. Am Fam Physicians. 2009, Oct. <https://www.aafp.org/afp/2009/1001/p697.html>
4. Guideline on the clinical management of Henoch Schonlein Purpura (HSP). 2017, Oct. <http://www.southernderbyshireccg.nhs.uk/easysiteweb/getresource.axd?assetid=5525&type=0&servicetype=1>.

Список скорочень:

ПГШ	пурпура Геноха–Шенлейна
АНЕІ	Acute hemorrhagic edema of infancy — гострий геморагічний набряк немовлят
цАНЦА (сАНСА)	цитоплазматичні (класичні) антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла
РАК	розгорнутий аналіз крові
СРБ	С-реактивний білок
КТ ОЧП	комп'ютерна томографія органів черевної порожнини
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ЗАС	загальний аналіз сечі
ХГЛ	хоріонічний гонадотропін людини
ПТЧ/АЧТЧ	протромбіновий час / активований частковий тромбoplastиновий час
dsDNA	double-stranded DNA — дволанцюгова ДНК
pANCA	perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies — перинуклеарні цитоплазматичні антинейтрофільні антитіла
АТ	артеріальний тиск
ЮРА	ювенільний ревматоїдний артрит
НПЗП	нестероїдні протизапальні препарати
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
UP:UC	співвідношення білка в сечі до креатиніну в сечі
ВВІГ	внутрішньовенне введення імуноглобулінів у високих дозах
GP	лікар загальної практики

Пурпура Геноха–Шенлейна

Клінічна настанова «Пурпура Геноха–Шенлейна» створена мультидисциплінарною робочою групою співробітників клініки «Добробут» на основі клінічних рекомендацій, попередньо оцінених групою експертів за допомогою опитувальника AGREE. Результати оцінки задокументовані та знаходяться в матеріалах робочої групи.

Механізм адаптації передбачає внесення до оригінального тексту настанови, який залишається незмінним, *коментарів* робочої групи, в яких висвітлена можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність зареєстрованих в Україні ліків.

Мета створення запропонованої настанови — удосконалити надання медичної допомоги дітям із ПГШ; запобігти призначенню непотрібного медикаментозного лікування, особливо при гострих захворюваннях; впровадити критерії переведення з первинної на вторинну, а іноді на третинну ланки медичної допомоги. Цей документ не створений для буквального виконання і не є стандартом ведення пацієнтів. Стандарти ведення пацієнтів визначаються на основі всіх клінічних даних у конкретному випадку та можуть змінюватися з прогресуванням наукових знань і технологій, розвитком моделей догляду. Дотримання рекомендацій не гарантує успішних результатів у кожному клінічному випадку. Цей документ не слід розглядати як такий, що передбачає усі належні методи надання допомоги або виключає інші прийнятні підходи, спрямовані на досягнення подібних результатів. Остаточне рішення повинен приймати кваліфікований медичний працівник (працівники), відповідальний за клінічні рішення стосовно конкретних процедур або плану лікування, при чому після обговорення з пацієнтом усіх доступних варіантів діагностики та лікування. На момент прийняття відповідного рішення необхідно детально задокументувати в історії хвороби значні відхилення від клінічних настанов (або від будь-яких місцевих рекомендацій, розроблених на їх основі).

Слід зазначити, що в цих рекомендаціях висвітлені актуальні та безпечні на даний момент підходи. Однак, як і в будь-якій клінічній ситуації, можуть виникати випадки, що нереально охопити одним переліком рекомендацій. Цей матеріал потрібно використовувати як рекомендації при веденні хворих, але не як авторитетний документ із переліком методів діагностики та лікування в кожному клінічному випадку. Цей протокол не виключає необхідності застосування клінічного мислення і «виходу» за рамки протоколу, відповідно до клінічної ситуації.

У ході лікування пацієнтів необхідно своєчасно, точно та в повному обсязі заповнювати всю медичну документацію (від госпіталізації до виписки).

Цільова аудиторія

Ця настанова призначена для фахівців у галузі охорони здоров'я первинної та вторинної ланки, які беруть участь у веденні дітей з васкулітом, у тому числі:

- лікарі загальної практики — сімейної медицини;
- фахівці екстреної медицини;
- педіатри;
- дитячі кардіоревматологи;
- дитячі реаніматологи;
- фахівці охорони здоров'я;
- педіатричні медсестри;
- працівники патронажної служби;
- організатори охорони здоров'я;
- медсестри;
- фармацевти.

Визначення та епідеміологія

Пурпура Геноха—Шенлейна — це гострий, системний, імуноопосередкований, лейкоцитокластичний васкуліт. Характеризується тріадою з пурпури, що пальпується (без тромбоцитопенії), болю в животі та артриту. Більшість пацієнтів мають в анамнезі передуючі захворювання верхніх дихальних шляхів (пов'язані з бета-гемолітичним стрептококом групи А (30%), до інших відомих вірусних і бактеріальних тригерів ПГШ належать парвовірус В19, *Bartonella henselae*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus parainfluenza*, вірус Коксакі, аденовірус, віруси гепатитів А і В, мікоплазми, вірус Епштейна—Барр, вірус вітряної віспи, кампілобактер, а також метицилінрезистентний золотистий стафілокок).

Виникає приблизно в 10–22 осіб на 100 000 населення щороку. Найчастіше спостерігається в період із пізньої осені до ранньої весни, але може виникнути в будь-яку пору року. Понад 90% пацієнтів становлять діти до 10 років, а пік захворюваності припадає на 6 років. Однак це захворювання може зустрічатися в немовлят, підлітків і дорослих. ПГШ легше перебігає в немовлят та дітей віком до 2 років, а в дорослих має тяжчий перебіг і з більшою імовірністю спричиняє тривале захворювання нирок. ПГШ є найпоширенішим васкулітом у дітей та незначно переважає у хлопчиків. [*Henoch-Schonlein purpura. Am Fam Physicians. October 2009*].

Коментар робочої групи. «Лейкоцитокластичний васкуліт» — гістопатологічний термін, що вживають для опису змін у судинах малого калібру. Він вказує на руйнування запальних клітин, після якого залишаються дрібні фрагменти ядер (ядерний детрит) у судинах і навколо них.

Патофізіологія

У пацієнтів із ПГШ спостерігається відкладання IgA-депозитів у стінці судин дрібного калібру, яке спричиняє петехії та пурпуру, що пальпується. Якщо імунні комплекси з'являються у дрібних судинах стінок кишечника, може виникнути шлунково-кишкова кровотеча. Якщо імунні комплекси уражують нирковий мезангій, то можливий як легкий проліферативний, так і тяжкий серпоподібний гломерулонефрит. Такі фактори, як інфекції та медикаменти, або інші чинники навколишнього середовища можуть спричинити формування антитіл та імунних комплексів. [*Henoch-Schonlein purpura. Am Fam Physicians. October 2009*].

Встановлення діагнозу

ПГШ характеризується:

- пурпурою, що пальпується, з артритом / артралгією (~50–75%);
- болем у животі (~50%);
- і/або ураженням нирок (~25–50%) (гематурія / протеїнурія / артеріальна гіпертензія).

Клінічні прояви ПГШ повністю виникають за кілька днів або тижнів і з'являються в різному порядку.

Таблиця 1

Основні критерії встановлення діагнозу пурпури Геноха—Шенлейна

Шкіра	100%	Основний критерій для діагностики. Спочатку висипання може нагадувати уртикарне або еритематозне макулопапульозне до того, як розвинеться в пальпуючу пурпуру, симетрично розподілену по розгинальних поверхнях гомілок, сідниць і рук. Ураження можуть поширитися на тулуб та обличчя. Можливе бульозне ураження. Висипання «в'яне» протягом тижнів
Суглоби	≥80%	Зазвичай олігоартрит. Переважно уражує суглоби нижніх кінцівок, зокрема, щиколотки або коліна
Абдомінальні симптоми	50–75%	Може обмежуватися легким колікоподібним болем у животі і/або блюванням, але в деяких випадках можливий дуже виснажливий біль у животі. Деякі форми кровотечі поширені, хоча масивні крововиливи виникають рідко. Інвагінація — це загальновідоме, але рідкісне ускладнення. Панкреатит, водянка жовчного міхура та ентеропатія з втратою білка також відомі, але рідкісні
Нирки	20–60%	Найпоширенішою ознакою є ізольована мікроскопічна гематурія з протеїнурією або без неї. Макроскопічна гематурія також часто трапляється. Гіпертензія може бути ізольованою або пов'язаною з ураженням нирок. Гострий нефрит або нефротичний синдром або змішана картина (6–7% дітей із ГШП). Гостра ниркова недостатність розвивається протягом 6 тижнів у 91% хворих із нирковими ускладненнями, а протягом 6 місяців – у 97% пацієнтів без ниркових ускладнень.
Урогенітальні симптоми	Понад 27% (хлопчики)	Зазвичай проявляється орхітом. Однак може імітувати перекрут і потребувати хірургічного дослідження для диференціації. У літературі є поодинокі звіти про випадки уретерального (часто двобічного) стенозу, пов'язаного з ГШП
Неврологічні прояви	2%	Повідомляється про судоми, внутрішньочерепні крововиливи та церебральний васкуліт, але це рідкісні випадки. Головний біль є більш поширеним, але може не розглядатися як окремий специфічний синдром
Легеневі симптоми	Менше 1%	Рідко, особливо в дітей. Клінічно може бути інтерстиціальна пневмонія з гістологією, яка зазвичай демонструє дифузні альвеолярні крововиливи

[Guideline on the clinical management of Henoch Schonlein Purpura (HSP). October 2017].

Пурпура зустрічається у всіх пацієнтів, але є основною скаргою лише в 75% випадків.

Можливі значні абдомінальні та ниркові ускладнення. Тому потребують спростування деякі відповідні діагнози.

Ураження легень і неврологічні порушення є рідкісними, але, за наявності, можуть загрожувати життю. *[The Royal Children's Hospital — Clinical practice guideline: Henoch-schonlein purpura. November 2016].*

Коментар робочої групи. Під час встановлення діагнозу слід вказати провідний синдром (шкірний, абдомінальний, суглобовий тощо).

Диференціальна діагностика

Основні диференціально-діагностичні варіанти для ПГШ наведені в таблиці 2. До них належать вузликосий поліартеріїт, ювенільний ревматоїдний артрит, гострий геморагічний набряк у немовлят (АНЕІ*), гранулематоз Вегенера, менінгококемія, хвороба Кавасакі та тромбоцитопенічна пурпура. У пацієнтів із сильним болем у животі під час діагностики слід розглядати всі хірургічні причини «гострого живота». Значні пурпурні екхімози за відсутності інших симптомів можна сплутати з насиллям над дитиною. Інші причини пурпури, що пальпуються, включають гарячку Скелястих Гір і бактеріальний ендокардит. Пурпура Геноха—Шенлейна може виникнути при інших формах аутоімунних захворювань, таких як сімейна середземноморська лихоманка або запальні захворювання кишечника. Одне дослідження повідомляє, що в 5% пацієнтів із сімейною середземноморською лихоманкою виникає ПГШ.

*Може виникати разом із пурпурою Геноха—Шенлейна.

Таблиця 2

**Диференціальна діагностика пурпури Геноха—Шенлейна
[The classification of paediatric vasculitis. September 2012]**

Діагноз	Клінічні характеристики	Основні діагностичні дослідження
«Гострий живіт»	Гострий або підгострий початок абдомінального болю або ригідності м'язів	РАК, ХГЛ, амілаза, тести функції печінки, ЗАС, КТ ОЧП
Гострий геморагічний набряк	Лейкоцитокластичний васкуліт дрібних судин, що уражує дітей віком від 4 до 24 місяців; гострий початок пурпурних уражень на обличчі, вухах, кінцівках; асоційований набряк кінцівок і обличчя	Біопсія шкіри, РАК, дослідження коагуляційної функції, ЗАС
Бактеріальний ендокардит	Гострий або підгострий початок лихоманки; судинні явища (наприклад, артеріальна емболія, септична легенева інфекція); імунологічні явища (наприклад, гломерулонефрит, вузли Ослера, плями Рота); нова клапанна регургітація	Культури крові, взяті з інтервалом більше двох годин, РАК, ШОЕ, ехокардіографія
Насилля над дитиною	Тривожні знаки на шкірі (наприклад, екхімози, фігурні контузії, опіки, укуси, розриви); тупа черевна або інша травма; перелом; пошкодження від утоплення	Детальний анамнез та об'єктивне обстеження; відповідні лабораторні тести і методи візуалізації
Сімейна середземноморська лихоманка	Пароксизми лихоманки і полісерозит (наприклад, біль у животі, перитоніт, плеврит, перикардит, синовіт)	Аналіз мутації MEFV-гена
Гіперсенситивний (лейкоцитокластичний) васкуліт	Васкуліт дрібних судин, пов'язаний з різким початком висипання (найпоширеніша пурпура, що пальпується); лихоманка, нездужання, міалгія і анорексія після впливу тригерного фактора (наприклад, лікарський засіб, інфекційний агент)	Біопсія шкіри РАК, ШОЕ
Запальне захворювання кишечника*	Діарея (з кров'ю або без), біль у животі, спазм, лихоманка і втрата ваги	РАК, ШОЕ, електроліти, дослідження калу, колоноскопія з біопсією
Ювенільний ревматоїдний артрит	Поступовий або різкий початок ранкової скрутості або артралгії, що може бути пов'язане з піками лихоманки і швидкоплинним висипанням лососевокрового кольору	ШОЕ, РАК, антинуклеарні антитіла
Хвороба Кавасаки	Дитина з лихоманкою від 39,4°C до 40,5°C протягом п'яти днів або довше, асоційованою з обширним поліморфним висипанням, білатеральною ін'єкцією кон'юнктиви, змінами губ та ротової порожнини, однобічною шийною лімфаденопатією і змінами кінцівок	РАК, СРБ, ШОЕ, ехокардіографія, електрокардіографія
Лейкоз	Неспецифічні симптоми, такі як лихоманка, підвищена кровоточивість, висипання на шкірі (наприклад, петехії, пурпура), біль у кістках, втомлюваність, гепатоспленомегалія, лімфаденопатія	РАК, ШОЕ, коагулограма, біопсія кісткового мозку
Менінгококемія	Нездужання, лихоманка, висипання (наприклад, макулопапульозне висипання, петехії, екхімози) і гіпотензія з можливими асоційованими симптомами менінгіту або теносиновіту	РАК, ПТЧ/АЧТЧ, фібриноген, продукти деградації фібрину, бакпосів крові, аналіз та бакпосів спинномозкової рідини
Вузликосий поліартеріїт	Мультисистемне ураження від сегментарного запального, некротичного васкуліту артерій м'язового типу дрібного та середнього калібрів до таких загальних симптомів, як лихоманка, слабкість, втрата ваги, нездужання, міалгія, висипання (наприклад, ретикулярна асфіксія, пурпура), головний біль, біль у животі	Біопсія ураженого органа, ЗАС, РАК, ШОЕ, СРБ, ангіографія
Плямиста гарячка Скелястих Гір	Головний біль; лихоманка, пов'язана з доцентровим висипанням (із залученням долонь і підшов, яке поширюється на руки, ноги і тулуб), часто петехіальним; інформація про нещодавній укус кліща або активний відпочинок в ендемічній області	Імунофлюоресцентне фарбування зразків тканин або серологічне дослідження на <i>Rickettsia rickettsii</i> , РАК, електроліти
Тромбоцитопенічна пурпура	Тромбоцитопенія, асоційована з петехіями або пурпурою; кровотечі (наприклад, ясенні, шлунково-кишкові, слизових оболонок); симптоми ішемії органів-мішеней (у пацієнтів із тромбозами)	РАК із мазком периферичної крові, дослідження коагуляційної функції, антитіла до тромбоцитів (IgG), електроліти, азот сечовини крові, креатинін, дослідження функцій печінки, лактатдегідрогеназа, ЗАС
Гранулематоз Вегенера	Гранулематозний васкуліт із характерною тріадою залучення верхніх дихальних шляхів (наприклад, середній отит, синусит, риніт), легенів (наприклад, легеневий інфільтрат) і нирок; висипання, артрит/артралгії, залучення нервової системи (периферійної та центральної)	Біопсія залученого органа, цАНЦА, РАК, ШОЕ, електроліти, азот сечовини крові, креатинін, аналіз сечі, рентгенографія грудної клітки

Обстеження

[Guideline on the clinical management of Henoch Schonlein Purpura (HSP). October 2017].

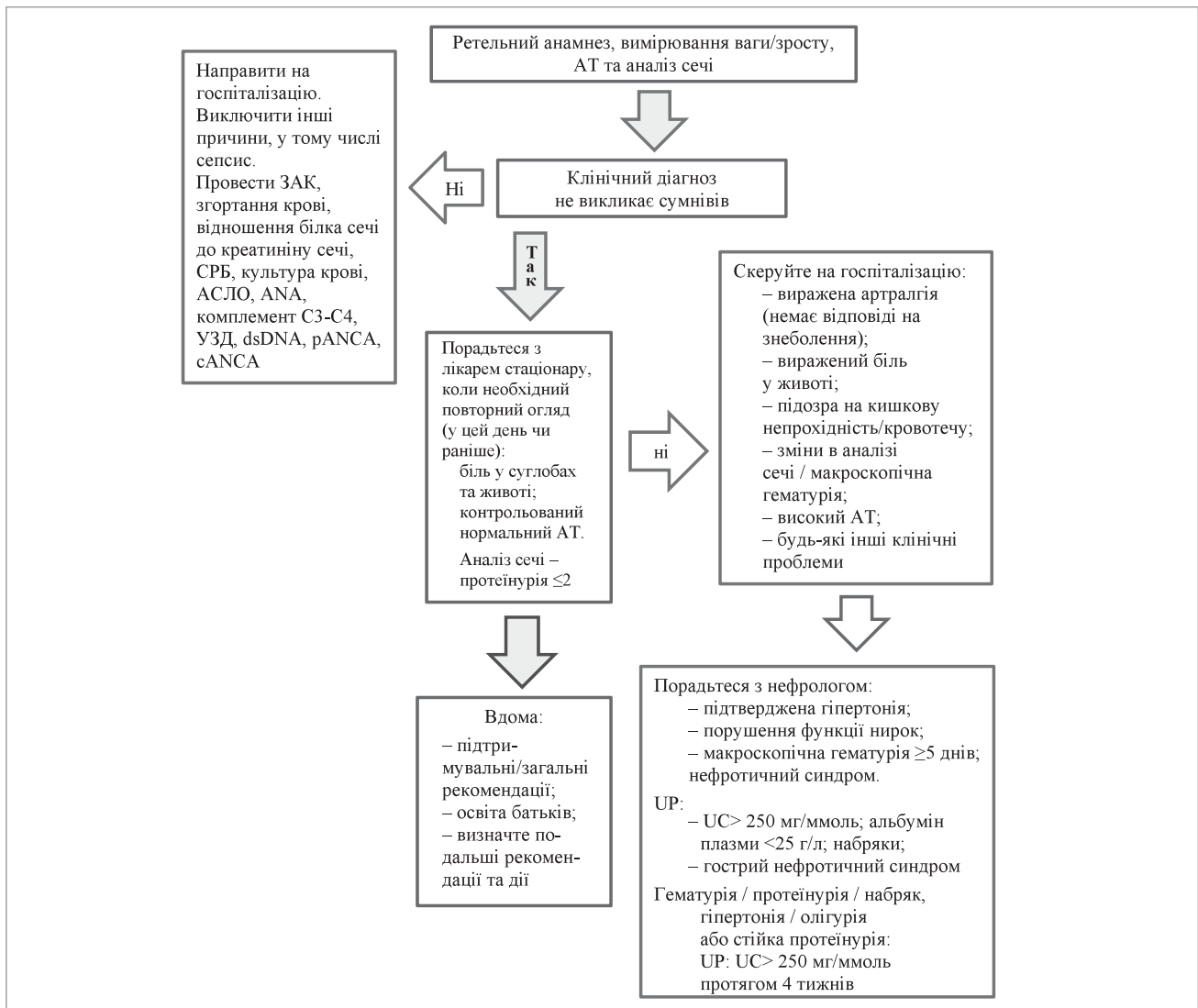


Рис. Алгоритм обстеження хворого з підозрою на пурпуру Генوخа—Шенлейна

Коментар робочої групи. Звертаємо увагу на деякі особливості диференціальної діагностики.

Основними відмінностями гострого геморагічного набряку є розташування висипання максимального на обличчі, вушних раковинах та кінцівках, що супроводжується набряком, вік дитини від 4 до 24 місяців.

Гіперсенситивний (лейкоцитокластичний) васкуліт більш поширений серед дорослих, більш виражені симптоми інтоксикації. ГШП є специфічною формою лейкоцитокластичного васкуліту, і спростувати діагноз можна тільки за допомогою біопсії шкіри.

Ювенільний ревматоїдний артрит — діагноз є суто клінічним і не потребує додаткових обстежень, але для його підтвердження можна визначати антицитрулінові антитіла.

Хвороба Кавасакі — найчастіше зустрічається саме односторонній лімфаденіт, але це не у 100%.

Лікування

Вибір методу лікування

Немає даних щодо терапії, здатної значно скоротити тривалість перебігу ПШГ. Здебільшого застосовують підтримувальну терапію. Такий підхід узгоджується з розумінням цього захворювання як самолімітуючого. Більшість пацієнтів досить швидко одужує (протягом декількох тижнів) без лікування. Ведення пацієнтів із ПШГ передбачає: адекватне забезпечення рідиною; негай-

не припинення впливу будь-яких антигенстимуляторів (наприклад ліків); контрольні огляди пацієнта щотижня протягом першого місяця, кожного другого тижня протягом другого місяця та надалі щомісячно, за умови збереження показників загального аналізу сечі в межах норми.

Пацієнти з ПШГ часто потрапляють до стаціонару для моніторингу ускладнень із боку органів черевної порожнини та нирок (наприклад, «гострий живіт», синдром набряклої та гіперемійованої калитки і ниркова недостатність).

Пацієнти із сильним абдомінальним болем, значною шлунково-кишковою кровотечею або ознаками ниркової недостатності потребують невідкладної госпіталізації.

Пурпура Геноха—Шенлейна може маскуватися під «гострий живіт» і у найтяжчих формах призводити до інфарктів і/або перфорацій тонкого кишечника. У дорослих із ПШГ до процесу захворювання часто залучаються нирки. Гематурія на початку хвороби та персистенція ниркових проявів під час перебігу можуть бути значущими прогностичними факторами розвитку ускладнень із боку нирок. Такі прояви, поряд з іншими (початок захворювання влітку, анемія на початку захворювання або рецидивний перебіг), можуть бути предикторами розвитку ускладнень із боку нирок у більшості пацієнтів.

Усі вагітні жінки з найменшими проявами з боку нирок на початку ПШГ мають бути ретельно обстеженими під час та після вагітності.

Лікування нефропатій є підтримувальним. Необхідно контролювати рідинний та електролітний баланс пацієнта, рекомендувати хворому припинити вживання харчової солі та, за потреби, призначити антигіпертензивні препарати. Для попередження прогресування хвороби слід застосовувати різноманітні препарати (наприклад, кортикостероїди, азатіоприн та циклофосфамід), а також плазмафарез. Однак результати їх використання непереконливі. Немає даних контрольованих досліджень. Роль обмежень у дієті при ПШГ остаточно не встановлена. За нормального самопочуття не варто обмежувати фізичної активності. [*The Royal Children's Hospital – Clinical practice guideline: Henoch-schonlein purpura, November 2016*].

Підтримувальне лікування

Лікування ПШГ є переважно підтримувальним, передбачає адекватне забезпечення надходження рідини та моніторинг ускладнень із боку черевної порожнини та нирок. При менш виражених скаргах, таких як артрит, набряки, лихоманка або в'ялість, призначають симптоматичне лікування, у тому числі ацетамінофен, рекомендують піднімати набряклі кінцівки догори, застосовувати щадну дієту та забезпечити адекватне надходження рідини. У разі підозри на медикаментозне походження захворювання рекомендують припинити застосовувати всі необхідні препарати. Більшість пацієнтів із самолімітуючими випадками захворювання можуть безпечно перебувати на амбулаторному лікуванні під наглядом лікаря первинної ланки. Рішення щодо госпіталізації залежить від звичної практики лікаря та його власних переконань. Госпіталізацію рекомендують для контролю абдомінального болю або блювання, функції нирок, а також для підтвердження діагнозу, з приводу якого виникли сумніви, та нагляду і ведення пацієнта. Пацієнти з нирковими проявами потребують ретельного контролю балансу рідини, електролітного статусу та застосування антигіпертензивних засобів (за потреби). У дослідженні, в якому вивчали способи попередження та лікування хвороби нирок у пацієнтів із ПШГ, не виявлено значущого зменшення ризику виникнення хронічної хвороби нирок у дітей віком 6 та 12 місяців, які отримували преднізолон протягом 14–28 діб після перших проявів захворювання, порівняно з групою дітей, які отримували плацебо або підтримувальну терапію. Також не виявлено значущого зменшення ризику в дітей, які отримували циклофосфамід, порівняно з підтримувальною терапією, і в тих, хто отримував циклоспорин, порівняно з метилпреднізолоном.

Фармакотерапія

Анальгетики

Контроль больового синдрому є надзвичайно важливим для якісного лікування пацієнта. Знеболення НПЗП або ацетамінофеном зменшує дискомфорт у суглобах і м'яких тканинах. Ці препарати завжди ефективні та не впливають негативно на перебіг пурпури; однак їх необхідно використовувати обережно в пацієнтів із нирковою недостатністю.

Кортикостероїди

Клініцисти часто призначають кортикостероїди для лікування підшкірного набряку та нефриту при ПШГ, а також для зменшення проявів супутніх артралгій та симптомів, пов'язаних із дис-

функцією ШКТ. Однак сьогодні бракує якісних великих проспективних досліджень щодо лікування ПШГ і немає доказових даних із приводу використання стероїдів для попередження виникнення хвороби нирок. Деякі автори рекомендують стероїди; інші — ні.

Незважаючи на це, кортикостероїди є препаратами вибору в таких випадках:

- персистуючий нефротичний синдром;
- ушкодження понад 50% клубочків;
- виражений абдомінальний біль;
- значна шлунково-кишкова кровотеча;
- виражений набряк м'яких тканин;
- виражений набряк калитки;
- залучення нервової системи до запального процесу;
- легенева кровотеча.

Преднізон у дозі 1 мг/кг/добу протягом 2 тижнів із поступовим зниженням дози протягом наступних 2 тижнів може скоротити тривалість абдомінального болю та суглобових симптомів, але цей позитивний ефект необхідно протиставляти потенційному ризику виникнення побічних ефектів від вживання стероїдів. Огляд рандомізованих клінічних досліджень, що вивчали будь-які втручання, спрямовані на зменшення ушкодження нирок у дітей з ПШГ, показав, що кількість даних щодо короткотривалого вживання преднізону досить обмежена; крім того, преднізон не є ефективним для попередження серйозної довготривалої хвороби нирок. Довготривалий прогноз ПШГ безпосередньо залежить від ступеня ураження нирок. Для пацієнтів із дисфункцією нирок, пов'язаною з ПШГ, терапія може бути ефективною. Що цікаво, профілактика ниркових ускладнень при ПШГ не рекомендована.

Лікування розгорнутої ПШГ передбачає пульс-терапію метилпреднізолоном, преднізон та інші імуносупресивні препарати. У разі застосування преднізону рекомендують режим 1–2 мг/кг/добу перорально протягом 7 діб. При залученні нирок призначають антигіпертензивні препарати. Faedda повідомили про успішні результати використання нижченаведеного протоколу в пацієнтів із тяжкою формою ПШГ:

- Індукційна терапія 250–750 мг внутрішньовенного метилпреднізолону на добу протягом 3–7 діб плюс циклофосфамід 100–200 мг/добу перорально.
- Підтримувальна терапія преднізоном 100–200 мг щодоби перорально плюс циклофосфамід 100–200 мг перорально протягом 30–75 діб.
- Поступове зниження дози преднізону по 25 мг/місяць (при цьому доза циклофосфаміду залишається незмінною).
- Переривання лікування приблизно через щонайменше 6 місяців із різким припиненням застосування циклофосфаміду та повним поступовим зниженням дози преднізону.

Інші агенти

Інші режими лікування передбачають внутрішньовенне або пероральне застосування стероїдів із або без таких препаратів:

- азатіоприн;
- циклофосфамід;
- циклоспорин;
- дипіридамо́л;
- внутрішньовенне введення імуноглобулінів у високих дозах (ВВІГ);
- даназол;
- риб'ячий жир.

З вищенаведених препаратів лише циклофосфамід виявив ефективність у рандомізованому контрольованому дослідженні. Незважаючи на те, що результати деяких досліджень засвідчили успішність його застосування, циклоспорин не має достатньої кількості клінічних даних, щоб рекомендувати його за таких умов. Азатіоприн, мікофенолат мофетіл та урокіназа слід додатково протестувати перед тим, як їх можна буде рекомендувати. Розроблено клінічні настанови стосовно призначення азатіоприну в дерматології. Немає переконливих досліджень щодо використання ВВІГ, XIII фактора, вітаміну Е як антиоксиданту та риб'ячого жиру для лікування ПШГ. У рандомізованому клінічному дослідженні, в якому вивчали ефективність циклоспорину та пульс-терапії метилпреднізолоном у випадках ПШГ і нефриту, встановлено, що циклоспорин виявив біль-

шу ефективність і викликав набагато менше ускладнень, пов'язаних із застосуванням. Дослідження за участю 12 пацієнтів із тяжкою формою ПШГ і нефритом показало, що стан пацієнтів поліпшився на тлі терапії метилпреднізолоном у дозі 30 мг/кг/добу протягом 3 діб, після чого перейшли на оральні кортикостероїди в дозі 2 мг/кг/добу протягом 2 місяців, циклофосфамід у дозі 2 мг/кг/добу протягом 2 місяців та дипіриламол у дозі 5 мг/кг/добу протягом 6 місяців. Також вважають, що необхідно виявляти випадки ПШГ, асоційованої з парвовірусом В19, у дорослих, оскільки в такому разі терапією вибору є внутрішньовенне введення гамма-глобулінів у поєднанні з анти-ФНП α терапією. На противагу, імуносупресивна терапія може призводити до хронізації або погіршення перебігу хвороби в цих пацієнтів. Відомо про випадок масивної кровотечі з ШКТ при ізольованій інтестинальній формі ПШГ, при якому було ефективним внутрішньовенне введення імуноглобулінів. Також відомо про використання ВВІГ при тяжкому випадку ПШГ із внутрішньомозковим крововиливом, але для підтвердження ефективності цього лікування в таких випадках необхідно більше даних. Даназол застосовували для лікування пурпур, пов'язаних з атралгіями. Iqbal and Evans встановили його ефективність у лікуванні ПШГ. Ритуксимаб виявив ефективність у лікуванні тяжкої рефрактерної хронічної ПШГ. Концентрат VIII фактора призначають для полегшення абдомінального болю за наявності протипоказань до застосування кортикостероїдів. Рекомбінантний фактор VIIa використовують за вираженої недостатності XIII фактора та компартмент-синдромі. Відомо про використання мікофенолату мофетилу для лікування ускладненої ПШГ у групі пацієнтів.

Плазмафарез

Плазмафарез може бути ефективним щодо відтермінування прогресування хвороби нирок. У серії досліджень встановили позитивний результат лікування пацієнтів із тяжкою ПШГ, які отримували лікування шляхом плазмообміну додатково до стероїдів. У неконтрольованому дослідженні Shenou et al. продемонстрували, що діти з ПШГ та IgA нефропатією добре одужують тільки в разі проведення плазмафарезу без потреби в імуносупресивній терапії. Плазмафарез виявив ефективність у лікуванні швидкопрогресуючого ПШГ нефриту.

Хірургічне втручання

Хірургічне втручання рекомендують при вираженій ішемії кишечника; трансплантацію нирки – при тяжкій хворобі нирок, яка не піддається медикаментозному лікуванню. Відомо про випадки успішного лікування прогресуючої ПШГ шляхом тонзилектомії в поєднанні з пульс-терапією кортикостероїдами.

Консультації спеціалістів

Оскільки ПШГ є мультисистемним захворюванням, для діагностики та лікування можуть знадобитися консультації таких спеціалістів:

- дерматолог;
- гастроентеролог;
- нефролог (особливо для визначення показань для гемодіалізу);
- ревматолог;
- дерматопатолог (консультація необхідна при атипичних або неповних проявах ПШГ для підтвердження діагнозу шляхом імуногістохімічного дослідження наявності відкладення IgA у стінках судин).

Консультації рекомендовані всім пацієнтам із залученням нирок до процесу перед випискою з відділення інтенсивної терапії та всім пацієнтам із гострими проявами хвороби. [*Henoch-Schönlein Purpura Treatment & Management. March 2019*].

Помірний біль — підшкірний набряк лікують постільним режимом і підвищеним положенням ураженої ділянки. Призначають регулярне застосування парацетамолу +/- короткий курс НПЗП, таких як ібупрофен (10 мг/кг тричі на добу) або напроксен (10 мг/кг двічі на добу), за відсутності протипоказань.

Помірно-сильний біль — доведено, що застосування стероїдів (глюкокортикоїдів) скорочує тривалість болю в животі та суглобах. Зверніть увагу, що стероїди не впливають на частоту довгострокових ниркових ускладнень ПШГ. На тлі збереження симптомів застосовують преднізолон перорально в дозі 1–2 мг/кг/добу (максимум 60 мг/добу) або метилпреднізолон внутрішньовенно в дозі 0,8–1,6 мг/кг/добу (максимум 1 г/добу). Після зникнення симптомів призначають відповідний режим застосування перед відміною препарату. [*The Royal Children's Hospital – Clinical practice guideline: Henoch-schonlein purpura. November 2016*].

Показання до госпіталізації:

- серйозні абдомінальні ускладнення;
- сильний виснажливий біль;
- тяжке ураження нирок;
- ураження нервової системи.

[*The Royal Children's Hospital – Clinical practice guideline: Henoch-schonlein purpura. November 2016*].

Подальші рекомендації

Прогноз

- Перший епізод ПШГ, за відсутності значного захворювання нирок, як правило, минає протягом 4 тижнів. Висипання є зазвичай останнім наявним симптомом.
- Біль у суглобах, як правило, спонтанно минає протягом 72 год.
- Неускладнений біль у животі зазвичай спонтанно минає протягом 24–48 год.
- У 25–35% пацієнтів ПШГ рецидує принаймні один раз, як правило, протягом 4 місяців після першого епізоду. Наступні епізоди зазвичай мають легший перебіг і менш тривалі за попередні.
- Гостра ниркова недостатність розвивається у 91% пацієнтів із нирковими ускладненнями протягом 6 тижнів, а у 97% без ниркових ускладнень — протягом 6 місяців — протягом 6 місяців..

[*The Royal Children's Hospital – Clinical practice guideline: Henoch-schonlein purpura. November 2016*].

Спостереження

Регулярний огляд лікаря загальної практики або педіатра є необхідним для виявлення подальшого ураження нирок, що рідко потребує біопсії нирок +/- імуносупресивної терапії.

Якщо початковий аналіз сечі нормальний або виявляється лише мікрогематурія, контролюйте клінічні прояви та перевіряйте АТ / аналіз ранкової сечі в рекомендовані часові інтервали:

1. Щотижня протягом першого місяця після початку захворювання.
2. Кожні два тижні з 5–12-го тижня.
3. Поодинокі огляди на 6–12-му місяці.
4. Поверніться до 1 пункту в разі посилення клінічних проявів захворювання.

Розвиток артеріальної гіпертензії, протеїнурії або макрогематурії є підставою до огляду педіатра з проведенням досліджень (описаних вище) і поточним контролем результатів.

[*The Royal Children's Hospital – Clinical practice guideline: Henoch-schonlein purpura, November 2016*].

Рівень артеріального тиску у хлопчиків відповідно до віку та зросту за перцентилями

Вік (роки)	АТ, перцентилі	Систолічний тиск, мм рт. ст.							Діастолічний тиск, мм рт. ст.						
		< перцентилі зросту >							< перцентилі зросту >						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90

Продовження додатку

Рівень артеріального тиску у хлопчиків відповідно до віку та зросту за перцентилями

Вік (роки)	АТ, перцентилі	Систолічний тиск, мм рт. ст.							Діастолічний тиск, мм рт. ст.						
		< перцентилі зросту >							< перцентилі зросту >						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Продовження додатку

Рівень артеріального тиску в дівчат відповідно до віку та зросту за перцентилями

Вік (роки)	АТ, перцентилі	Систолічний тиск, мм рт. ст.							Діастолічний тиск, мм рт. ст.						
		< перцентилі зросту >							< перцентилі зросту >						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

Продовження додатку

Рівень артеріального тиску в дівчат відповідно до віку та зросту за перцентилями

Вік (роки)	АТ, перцентилі	Систолічний тиск, мм рт. ст.							Діастолічний тиск, мм рт. ст.						
		< перцентилі зросту >							< перцентилі зросту >						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Світлій пам'яті Віталія Григоровича Майданника



У день золотої осінньої пори на 63-му році життя зупинилося серцебиття видатного вченого, педагога, лікаря-педіатра, керівника кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академіка НАМН України, професора Віталія Григоровича Майданника.

Його науковий шлях розпочався зі студентських років у Київському медичному інституті імені О.О. Богомольця. Віталій Григорович завжди з повагою ставився до своїх вчителів, які виховували і допомагали на професійному шляху. До наукової роботи його привів академік Ширококов В.П., під керівництвом якого Майданник В.Г. підготував і опублікував першу наукову роботу. З повагою і любов'ю згадував про свою головну вчительку — професорку Чеботарьову В.Д., колишню завідувачку кафедри, професора Бурлая В.Г., під керівництвом якого на третьому курсі інституту вивчав патологію нирок, професорку Багдасарову І.В., завдяки якій сформувався як дитячий нефролог.

Із перших кроків навчання в Київському медичному інституті імені О.О. Богомольця юний Віталій вирізнявся серед інших студентів дисциплінованістю, потягом до знань, наполегливою працею. Молодий юнак поставив собі за мету не тільки оволодіти азами улюбленої професії — педіатрії, але й зробити внесок у її розвиток.

Уся наукова трудова діяльність видатного вченого пов'язана з Alma Mater, де Він пройшов довгий шлях від клінічної ординатури до завідувача кафедри педіатрії № 4

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Віталій Григорович поспішав жити і згорав, наче свіча, на роботі. Завдяки постійній наполегливій, кропіткій праці Він, часто нехтуючи власним здоров'ям, досягнув поставленої мети.

У віці 26 років успішно захистив кандидатську дисертацію «Клинико-функциональное состояние почек и показатели клеточно-гуморального иммунитета при пиелонефрите у детей», а у 32 роки — докторську дисертацію на тему «Клинико-экспериментальное изучение развития пиелонефрита и комплексное лечение его у детей», під керівництвом професорки Чеботарьової В.Д..

У віці 43 роки за конкурсом був обраний на посаду завідувача кафедри пропедевтики дитячих хвороб (нині — кафедра педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця), якою завідував протягом цих років, у 1991 р. йому присвоєне вчене звання професора. У 53 роки став дійсним членом (академіком) НАМН України. У 1994–2000 рр. виконував обов'язки проректора з лікувальної роботи, у 2005–2010 рр. був деканом медичного факультету № 3.

Вражає багатогранна наукова та педагогічна діяльність В.Г. Майданника. Його фундамен-

тальні праці присвячені розробкам основних розділів педіатрії: нефрології, гастроентерології, серцево-судинної, дихальної, ендокринної патології та ін. Важко навіть перелічити всі праці Віталія Григоровича.

Відомий учений-педіатр, фахівець у галузі нефрології дитячого віку зробив вагомий внесок у вивчення механізмів розвитку та розробку нових методів діагностики і лікування мікробно-запальних захворювань сечової системи в дітей. Встановив провідну роль структурно-функціональних порушень мембран і біоенергетики імункомпетентних клітин у формуванні імунodefіциту при пієлонефриті. Уперше детально вивчив роль фібронектину, простагландинів, імунних комплексів, їх склад та фізико-хімічні властивості при мікробно-запальному ураженні паренхіми нирок і запропонував оригінальну концепцію патогенезу пієлонефриту в дітей. Обґрунтував та розробив нові методи діагностики і лікування пієлонефриту, які були широко впроваджені в клінічну практику. На підставі проведених досліджень суттєво була доповнена класифікація пієлонефриту, затверджена на XI з'їзді педіатрів України (2005). Результати цих досліджень узагальнені в монографіях «Иммунопатология и иммунотерапия пиелонефрита у детей» (співавтор В.Д. Чеботарева; Москва, 1988), «Диагностика и лечение заболеваний мочевой системы у детей» (Київ, 1993), «Тубулоинтерстициальные болезни почек у детей» (Київ, 2002), «Гломерулярные болезни почек у детей» (Київ, 2002) та «Основы нефрологии детского возраста» (співавтори: О.Ф. Возіанов, В.Г. Бідний, І.В. Багдасарова; Київ, 2002). За його ініціативою в 1998 р. створене перше в Україні дитяче відділення хронічного гемодіалізу, в якому під його керівництвом вперше на основі фрактального аналізу розроблені критерії адекватності гемодіалізу, які дали змогу суттєво поліпшити надання медичної допомоги хворим із хронічною нирковою недостатністю. У 2009 р. у складі групи провідних вчених-нефрологів В.Г. Майданнику присуджена Державна премія України в галузі науки і техніки за розробку та впровадження системи методів діагностики, профілактики і лікування хвороб нирок.

Особливе місце в науковій роботі Віталія Григоровича посідають дослідження порушень вегетативної нервової системи. Уперше вивчені особливості вегетативного і гормонального гомеостазу, варіабельності серцевого ритму та артеріального тиску, порушення центральної, мозкової і периферичної гемодинаміки

та мікроциркуляції в дітей з різними клінічними формами вегетативних дисфункцій, що дало змогу запропонувати принципово нову класифікацію захворювання, затверджену на X з'їзді педіатрів України (1999), розробити нові методи та критерії діагностики, апробувати сучасні підходи до лікування. Під його керівництвом створена школа дитячих вегетологів та Центр діагностики і лікування вегетативних дисфункцій у дітей, який успішно функціонує з 1990 р. на клінічній базі кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Разом зі співробітниками кафедри видані монографії «Первинна артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків» (2007), «Вегетативні дисфункції у дітей» (2014), «Болезнь Кавасаки в детском возрасте» (2015) і «Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна недостатність» (2017).

За його участю разом із колегами Інституту гідромеханіки НАН України розроблені високочутливий електронний стетофонендоскоп та комп'ютерна система аналізу звуків, які не мають аналогів у світовій практиці, що дало змогу візуалізувати аускультативні дані за допомогою поліхромних респіросонограм, вивчати особливості частотно-часових спектральних характеристик дихання в дітей з різними патологічними станами та оптимізувати їх діагностику. Важливе місце в науковій роботі В.Г. Майданника посіло вивчення різних аспектів захворювань органів дихання та ендокринної системи. З позицій доказової медицини розроблені сучасні алгоритми діагностики та лікування патології органів дихання, узагальнені в монографіях «Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний органов дыхания у детей» (2006) і «Внебольничная пневмония у детей» (2011).

Під керівництвом Віталія Григоровича створений цикл робіт із проблеми удосконалення діагностики та лікування гастроєзофагального рефлюкса та інших хронічних захворювань травної системи в дітей — монографії «Болезни органов пищеварения у детей» (2010), «Антибиотикоассоциированная диарея у детей» (2011), «Гельминтозы у детей» (2012) тощо. Особлива увага приділена питанням фармакотерапії в педіатрії — монографії «Современные макролиды (Фармакодинамика, фармакокинетика и клиническое применение)» (2002; 2012), «Справочник современных лекарственных средств» обсягом

1 024 сторінки, який вийшов у видавництві «АСТ» (Москва) у 2005 році. За наукові розробки вчений отримав Golden OTIS International Trust Award (2013).

Наукові інтереси В.Г. Майданника охоплюють історію педіатрії та соціальні проблеми медицини. Ним створені змістовні роботи з історії розвитку української педіатрії та нариси про життя і діяльність видатних вчених-педіатрів. Зокрема, монографії «В.Д. Чеботарьова: Життя та діяльність» (2002), «В.Е. Чернов: Биография и судьба» (2017) та «І.В. Троїцький — основоположник вітчизняної педіатрії» (2018). Віталій Григорович є автором 740 наукових робіт, у тому числі в іноземних виданнях; 36 монографій, 9 підручників. Має 59 авторських свідоцтв і патентів на винаходи. Понад 40 наукових робіт опубліковані в таких авторитетних іноземних журналах, як «Pediatric Nephrology», «Kidney International», «Acta Paediatrica», «Pediatric Infections Disease Journal» та ін. Ним створені наукові школи з нефрології, вегетології та кардіоревматології дитячого віку. Під його безпосереднім керівництвом підготовлені та захищені 4 докторські та 38 кандидатських дисертацій.

Віталій Григорович зробив значний внесок в удосконалення викладання педіатрії. Очолоюючи опорну кафедру з навчально-методичної роботи, він розробив програму з педіатрії для вищих медичних закладів освіти, систему комп'ютерного тестування, видав 9 підручників («Пропедевтична педіатрія», «Педиатрия» та ін.) та 17 навчально-методичних посібників, які користуються великою популярністю не тільки серед студентів, але й серед практичних лікарів-педіатрів.

В.Г. Майданник проводив велику науково-організаційну роботу. Виконував обов'язки члена Вченої ради університету та Вченої медичної ради МОЗ України (з 2013 р.), голови спеціалізованої вченої ради (з 1999 р.), головного редактора «Міжнародного журналу педіатрії, акушерства та гінекології» (з 1996 р.), члена правління Асоціації педіатрів України (з 1993 р.), віцепрезидента Асоціації педіатрів України (з 2005 р.), президента Федерації педіатрів країн СНД (2008–2013 рр.), члена Проблемних комісій з педіатрії та нефрології МОЗ та НАМН України (з 2010 р.). Крім того, був членом Міжнародних асоціацій педіатрів та дитячих нефрологів (з 2008 р.). Протягом 2004–2011 рр. виконував обов'язки головного

педіатра Головного управління охорони здоров'я Київської міської держадміністрації. Був членом редакційних колегій журналів «Перинатологія і педіатрія», «Український журнал нефрології та діалізу», «Міжнародного ендокринологічного журналу», «Consilium Medicum Ukraina», «Therapia», «Серце та судини», «Вопросы практической педиатрии» (Москва), «Нефрология и диализ» (Москва), газети «Здоров'я України», заступника відповідального редактора збірника наукових праць «Актуальні питання нефрології» та ін. Був активним організатором і учасником багатьох наукових форумів — з'їздів, конгресів, конференцій, симпозіумів, як в Україні, так і за її межами (Торонто, 1997; Лондон, 1998; Москва, 1998, 2002–2012; Прага, 1999; Амстердам, 2004, 2010; Афіни, 2007; Стамбул, 2008; Флоренція, 2009; Відень, 2011; Мельбурн, 2011; Тайвань, 2012; Глазго, 2013 та ін.).

Багаторічна лікарська, науково-педагогічна та громадська діяльність В.Г. Майданника відзначена Указом Президента України Орденом князя Ярослава Мудрого V ступеня (2016 р.). У 2001 р. Віталію Григоровичу присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України». Відзначено подякою Голови Київської міської держадміністрації (1999 р.), подякою (2007 р.) та Почесною грамотою (2007 р.) МОЗ України та відзнакою «За отличие в труде» (1987).

Фундаментальні праці Віталія Григоровича стали вагомим внеском у розвиток не тільки вітчизняної, але й світової науки. Професора Майданника В.Г. добре знають і поважають лікарі-педіатри як в Україні, так і за її межами. Доброзичливість, талант організатора, принциповість, висока відповідальність і вимогливість до себе та до інших, ерудиція, професіоналізм, що поєднувалися з інтелігентністю та природною скромністю, — усі ці риси здобули Віталію Григоровичу авторитет серед вчених та лікарів України.

Віталій Григорович Майданник залишиться в пам'яті сучасників як видатний педагог, учений і громадський діяч. Упевнені, що його життєвий шлях стане прекрасним прикладом високого професіоналізму, яким буде пишатися майбутнє покоління.

Висловлюємо найщиріші співчуття з приводу неоправної втрати родині, колегам та друзям Віталія Григоровича.

Вічна пам'ять...

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 (титольної) 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 проводилися 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 і 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 не обмежений з 08.05.2015 р.; № UA/7234/03/01 не обмежений з 01.09.2017 р.; № UA/7234/03/01 не обмежений з 14.07.2017 р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто, незалежно від зросту

- ▶ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴
- ▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{1, 2, 3, 5, 6}

Азимед®, таблетки^{1,5}

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), бешаха, імпетиго, вторинні ліодерматози, 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. Зупанец, д. мед. н., професор; Н. П. Базуляга, 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»; Корпорация «Артериум», Киев. №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.

- 1 Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;
- 2 Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: АТ «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: 22.10.2020 р.

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{2,1}

Склад. Діюча речовина²: азитроміцин (azithromycin).

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг;

Допоміжні речовини²: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

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), бешаха, імпетиго, вторинні ліодерматози.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу)⁶.

- Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії:
 - для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 400 мг азитроміцину;
 - застосовують дітям з масою тіла від 5 кг до 15 кг.

- Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії:
 - для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 1200 мг азитроміцину;
 - застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

До складу Корпорації «Артериум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артериум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

квітень

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

27

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалМЕД»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- VI спеціалізована експозиція «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

30 ГАЛ-ЕКСПО®
ВИСТАВКОВИЙ СЕЗОН®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

