

9 771992 591005 >

СОВРЕМЕННАЯ

ISSN 1992-5913

# ПЕДИАТРИЯ

5(93)/2018

Подписной индекс 09850



Безперервна  
медична освіта  
(CME)

Група компаній  
**ME**  
МедЕксперт

Забезпечення  
2-х credit units

Навчальні семінари  
для лікарів різних  
спеціальностей



сироп  
**РІАБАЛ**  
Знімає спазм

**Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАБАЛ**

Склад: діюча речовина: прифінію бромід; 5 мл сиропу містять прифінію броміду 7,5 мг; допоміжні речовини: пропіленгліколь; гліцерин; натрію бензоат (E 211); сорбіту розчин, що не кристалізується (E 420); сахароза; сахарин натрію; натрію цитрат; амонію гліциризат; рідкий карамелевий ароматизатор; FD&C Red № 40 (E 129); жовтий захід FCF (E 110); вода очищена. Показання. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастроектомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних проток: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечового тракту: наявність конкрементів у сечовому тракті, при тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначати перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначати при блюванні. Протипоказання. Ріабал протипоказаний пацієнтам з такими захворюваннями: - глаукома; симптоми можуть посилюватися у зв'язку з підвищенням внутрішньоочного тиску, - розлади сечовипускання, що спричинені гіпертрофією простати; симптоми можуть посилюватися, оскільки вони зумовлені розслабленням детрузора та скороченням м'язів сфінктера сечового міхура; - серйозні захворювання серця; симптоми можуть посилюватися, оскільки прискорюється серцевий ритм; - паралітична кишкова непрохідність; симптоми можуть посилюватися, оскільки перистальтика шлунково-кишкового тракту сповільнюється; - підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Діти: до 3 місяців по 1 мл кожні 6 - 8 годин, 3 - 6 місяців - по 1 - 2 мл кожні 6 - 8 годин, 6 - 12 місяців - по 2 мл кожні 6 - 8 годин, 1 - 2 роки - по 5 мл кожні 6 - 8 годин, 2 - 6 років - по 5 - 10 мл кожні 6 - 8 годин. Дітям віком від 6 років та дорослим препарат застосовують в іншій лікарській формі (таблетки, розчин для ін'єкції). Тривалість курсу лікування лікар визначає індивідуально. Діти. Препарат у цій лікарській формі застосовують дітям віком до 6 років. Передозування. При передозуванні шлунок повинен бути звільнений шляхом аспірації та промивання. Необхідно застосовувати протисний сольовий розчин для покращення перистальтики. Фізостигміну саліцилат (1-2 мг) необхідно ввести внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. Побічні реакції. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, свербіж, гіперемія, кропив'янка, ангіоневротичний набряк. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, запор, сухість у роті. З боку сечовидільної системи: затримка сечовипускання. З боку органів зору: порушення акомодатції, затуманення зору. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, слабкість, тремор. З боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття. Перелічені побічні реакції зникають при зниженні дози або після відміни препарату.

№ Р.п.: UA/2908/02/01

 **MEGAKOM**  
Спріємо здоров'я

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування.

Для розм'якшення та спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

# ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



**П'ЯТИРАЗОВИЙ  
ВИБІР РОКУ**



Реклама медичних виробів Хьюмер 050 Гіпертонічний, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 150 для дітей. Декларації відповідності №H050/01/UA\* №H150/01/UA.  
Виробник - Лабораторія УРГО, Франція. Є протипоказання.

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

# SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

## Scientific and Practical Journal

### Editor-in-Chief

**Berezhnoi V.V.**, Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department №2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education  
**Valiulis A.** (Lithuania), 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)

### 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, of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

### Deputies Chief Editor

**Mamenko M.E.**, Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department №2 Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education;

**Volosovets A.P.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatrics Department №2 of Bogomolets National Medical University  
**Scientific Editor**

**Marushko R.V.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv

**Project Director** Bakhtiyarova D.O.

**Executive Editor** Sheiko I.A.

**Layout and design** Scherbatykh V.S.

### EDITORIAL BOARD

#### Chairman of Editorial Board Moiseenko R.A.

Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Rector, of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

Abaturov A.E.	Yemets I.M.	Livi P. (Italy)	Prodanchuk M.G.	Husain S.
Aryayev M.L.	Zaychenko A.V.	Linne T. (Sweden)	Puzievicz-Zmonarska A.	(Great Britain)
Banadyga N.V.	Zvolińska D. (Poland)	Maidannik V.G.	(Poland)	Chernyshov V.P.
Beketova G.V.	Ivanov D.D.	Mazur A. (Poland)	Rozenthal M. (USA)	Chernyshova L.I.
Bogmat L.F.	Yspava Zh.B.	Martinyuk V.Yu.	Simanis R. (Latvia)	Shadrin O.G.
Vaideliene L. (Lithuania)	(Kazakhstan)	Marushko Yu.V.	Smiyan A.I.	Shamsiev F.S.
Veres Gabor (Hungarian)	Kvashnina L.V.	Mizernitckiy Yu.L. (Russia)	Slabkoi G.A.	(Uzbekistan)
Gepp N.A. (Russia)	Kozlov R.S. (Russia)	Nyan'kovskiy S.L.	Tokarchuk N.I.	Soder O.
Goida N.G.	Kozhyavkin V.I.	Ovcharenko L.S.	Umanets T.R.	(Sweden)
Gorovenko N.G.	Kosakovskiy A.L.	Omelchenko L.I.	Urbonas V. (Lithuania)	Shyshko G.O.
Hubertus von Voss	Kramarev S.A.	Osidak L.V. (Russia)	Usonis V (Lithuania)	(Belarus)
(Germany)	Kurtianu A.M. (Moldova)	Okhotnikova E.N.	Hadjipanayis A.	Shun'ko E.E.
Dudnik V.M.	Labbe A. (France)	Pagava K.I. (Georgia)	(Cyprus)	Yankovskiy D.S.

### PUBLISHERS GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

Published with the scientific support of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine

Publishing frequency – 8 Times/Year

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Decree of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine № 1222 from 07.10.2016

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 7 from 12.09.2018

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 9 from 07.09.2018

Passed for printing 28.09.2018

#### Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA»

p/b 80, Kiev, Ukraine, 04211

Tel./fax: +38 044 498-08-80

E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto: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. №29.09/01 from 29.09.2018

Printed from the final films

in the «Aurora-print» printing house,

Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44

Certificate A00 № 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, 2018

© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2018

© Bakhtiyarova D.O., 2018

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

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

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

Kiev 2018

# СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

## СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

### Главный редактор

**Бережной В.В.**, доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

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

### Главный научный консультант

**Антишкин Ю.Г.**, академик НАМН Украины, директор ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

### Заместители главного редактора

**Маменко М.Е.**, доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

**Волосовец А.П.**, чл.-корр. НАМН Украины, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии №2 НМУ имени А.А. Богомольца

### Научный редактор

**Марушко Р.В.**, доктор мед. наук, зав. научным отделением медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве и гинекологии, ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Выпускающий редактор Шейко И.А.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии Моисеенко Р.А.

доктор мед. наук, профессор, проректор по научно-педагогической и лечебной работе НМАПО имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Заслуженный врач Украины

Абатуров А.Е.	Емец И.Н.	Лаббе Андре (Франция)	Охотникова Е.Н.	Хаджипанаис А. (Кипр)
Аряев Н.Л.	Зайченко А.В.	Ливи П. (Италия)	Пагава К.И. (Грузия)	Хусаин Ш.
Банадыга Н.В.	Зволинска Д. (Польша)	Линне Т. (Швеция)	Проданчук Н.Г.	(Великобритания)
Бекетова Г.В.	Иванов Д.Д.	Майданник В.Г.	Пузинович-Змонарска А.	Чернышов В.П.
Богмат Л.Ф.	Испаева Ж.Б.	Мазур А. (Польша)	(Польша)	Чернышова Л.И.
Ванделлине Л. (Литва)	(Казахстан)	Мартынюк В.Ю.	Розенталь М. (США)	Шадрин О.Г.
Вереш Габор (Венгрия)	Квашнина Л.В.	Марушко Ю.В.	Симанис Р. (Латвия)	Шамсиев Ф.С.
Геппе Н.А. (Россия)	Козлов Р.С.	Мизерницкий Ю.Л.	Слабкий Г.А.	(Узбекистан)
Гойда Н.Г.	(Россия)	(Россия)	Смиян А. И.	Шедер О. (Швеция)
Горovenko Н.Г.	Козьявкин В.И.	Няньковский С.Л.	Токарчук Н.И.	Шишко Г.А.
Губертус фон Фосс (Германия)	Косаковский А.Л.	Овчаренко Л.С.	Уманец Т.Р.	(Беларусь)
Дудник В.М.	Крамарев С.А.	Омельченко Л.И.	Урбонас В. (Литва)	Шунько Е.Е.
	Куртяну А.М. (Молдова)	Осидак Л.В. (Россия)	Усонис В. (Литва)	Янковский Д.С.

### ИЗДАТЕЛЬ ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ МЕД ЭКСПЕРТ»

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

Издается при научной поддержке ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Издается с декабря 2003 г.

Периодичность выхода — 8 раз в год

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

Утверждено ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Протокол № 7 от 12.09.2018 г.

Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол № 9 от 07.09.2018 г.

Подписано к печати 28.09.2018 г.

### Адрес для переписки:

ООО «Группа компаний Мед Эксперт»,

«Современная педиатрия»

а/я 80, г. Киев-211, Украина, 04211,

Тел./факс: +38 044 498-08-80

E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)

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

Формат 60×90/8. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 17. Уч.-изд. л. 13, 95.,

Общий тираж 8 000 экз.

Заказ № 29.09/01 от 29.09.2018

Отпечатано с готовых фотоформ

в типографии «Аврора-принт»,

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

Свидетельство субъекта издательского дела:

A00 № 777897 от 06.07.2009 г.

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

© Национальная медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 2018

© Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, 2018

© Бахтиярова Д.О., 2018

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

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

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

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

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

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

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

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

## СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

## СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

## SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

5(93)/2018

### ЮБИЛЕИ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Косаківська І.А.*

**Труднощі діагностики  
аденоїдних вегетацій у дітей**

*Лайко А.А., Гавриленко Ю.В.,  
Карась А.Ф., Карась Г.А.*

**Особенности метаболизма нейтрофилов  
і лімфоцитів крові при хронічному тонзиліті  
у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу**

*Лісецька І.С., Рожко М.М., Куцик Р.В.*

**Клінічний стан та особливості  
мікробіоценозу тканин пародонта у підлітків  
із катаральним гінгівітом та хронічним  
гастроуденітом**

*Маркін А.І.*

**Конструктивна валідність української версії  
запитальника HAEMO-QoL**

*Насібуллін Б.А., Коваль Л.І., Корецька Г.О.*

**Цито-енергетичний статус у дітей  
при позалікарняній пневмонії**

*Танцюра Л.Д.*

**Прокальцитонин у новонароджених дітей.  
Неоднозначність оцінки**

*Хапченкова Д.С., Сенаторова А.С.,  
Мокрик І.Ю.*

**Качество жизни детей  
после оперативного лечения  
коарктации аорты**

### 9 ANNIVERSARIES

### ORIGINAL ARTICLES

11 *Kosakivska I.A.*

**Diagnostics difficulties  
of adenoid vegetations in children**

14 *Layko A.A., Havrylenko Y.V.,  
Karas A.F., Karas H.A.*

**Features of neutrophils and lymphocytes  
metabolism in chronic tonsillitis  
in children with type 1 diabetes mellitus**

20 *Lisetska I.S., Rozhko M.M., Kutsyk R.V.*

**Clinical status and peculiarities  
of microbiocenosis of periodontal tissues  
in adolescents with catarrhal gingivitis and  
chronic gastroduodenitis**

26 *Markin A.I.*

**Construct validity of the Ukrainian version  
of Haemo-QoL questionnaire**

33 *Nasibullin B.A., Koval L.I., Koretska G.O.*

**Cyto-energetic status in children  
with community-acquired pneumonia**

37 *Танцюра Л.Д.*

**Прокальцитонін у новонароджених дітей.  
Неоднозначність оцінки**

42 *Khapchenkova D.S., Senatorova A.S.,  
Mokryk I.Yu.*

**Quality of children's life  
after surgical treatment  
of aortic coarctation**

# Гепаргін

засіб для корекції

## АЦЕТОНЕМІЧНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ\*



Дітям в віці від 3 років в комплексному лікуванні ацетонемічного синдрому – приймати по 2 флакони на добу (зранку та ввечері) \*



Вміст одного флакона розвести в половині склянки (100 мл) питної води та приймати по 1 чайній ложці кожні 10-15 хвилин \*

\*-Листок-вкладення до дієтичної добавки Гепаргін

Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.  
УКР/ПРОМО/02/2018/ГЕП/ПБ/002.

Виробник: ПАТ "Фармак", вул. Фрунзе, 63, Київ, 04080, Україна.  
Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Ильченко С.И., Фиалковская А.А., Иванусь С.Г.*  
**О трудностях диагностики псевдо-Барттер синдрома (клинический случай у ребенка с муковисцидозом)**

## ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

*Гайдучик Г.А.*  
**Оптимізація лікування алергічного ентероколіту у дітей раннього віку**

*Майданник В.Г.*  
**Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста**

*Марушко Ю.В., Гищак Т.В.*  
**Досвід використання енісаміуму йодиду в клініці гострих респіраторних захворювань: огляд літератури**

*Супрун Э.В.*  
**Новые подходы к уходу за кожей детей раннего возраста и профилактике дерматита**

*Вайцман Цви, Асли Галеб, Альшейх Ахмед*  
**Порівняння ефективності двох пробіотиків *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (DSM 17938) та *Bifidobacterium lactis* (BB-12) при інфекційних захворюваннях у немовлят**

*Речкіна О.О.*  
**Місце муколітиків у педіатричній практиці**

*Косаковский А.Л.*  
**При боли в горле важно устранить два фактора**

*Шарикадзе О.В., Охотникова О.М., Шунько Є.Є., Иванова Т.П., Бакаева О.М., Старенька С.Я., Ситникова О.В.*  
**Новий погляд на профілактику алергії у новонароджених: можливості сучасних симбіотиків**

## CLINICAL CASE

45 *Ilchenko S.I., Fialkovska A.O., Ivanus S.G.*  
**On the complexity of the diagnosis of pseudo-Bartter's syndrome (a clinical case in a child with cystic fibrosis)**

## PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

49 *Hayduchyk G.A.*  
**Optimization of the treatment of allergic enterocolitis in young children**

55 *Maidannyk V.G.*  
**Functional disorders of the gastrointestinal tract in young children**

65 *Marushko Yu.V., Hyshchak T.V.*  
**Enisamium iodide use experience in the clinic of acute respiratory diseases: a literature review**

72 *Suprun E.V.*  
**New approaches to the skin care of young children and prevention of dermatitis**

86 *Weizman Zvi, Asli Ghaleb, Alsheikh Ahmed*  
**Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents**

94 *Rechkina O.O.*  
**Place of mucolytics in paediatric practice**

101 *Kosakovskiy A.L.*  
**With a sore throat it is important to eliminate two factors**

103 *Sharikadze O.V., Okhotnikova O.M., Shunko E.E., Ivanova T.P., Bakaeva O.M., Staren'ka S.Y., Sytnikova O.V.*  
**A new perspective on newborn allergy prevention: possibilities of modern symbiotics**





Національна медична академія  
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»  
Кафедра педіатрії № 1  
Асоціація педіатрів Київської області



Інформаційне повідомлення

## Вельмишановні колеги!

Відповідно до розділу «Науково-практичні конференції» і пункту № 279 «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, наукових семінарів, які будуть проводитися у 2018 році» Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика за підтримки Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» та Асоціації педіатрів Київської області запрошують вас взяти участь у роботі ювілейної науково-практичної конференції з міжнародною участю за темою: **«Педіатрія – на все життя!»**, присвяченої **100-річчю з дня заснування НМАПО імені П.Л. Шупика і 100-річчю з дня заснування кафедри педіатрії №1**, яка відбудеться 15–16 листопада 2018 року в м. Києві.

Тематика конференції включатиме проблемні питання діагностики, лікування і профілактики широкого кола захворювань дитячого віку.

У рамках конференції будуть проведені окремі секції з питань дитячої алергології та аутоімунної патології у дітей, а також секція молодих вчених.

Робота конференції буде проводитися у вигляді доповідей, міні-лекцій провідних фахівців з різних розділів педіатрії, майстер-класів, дискусій.

Для участі у конференції запрошуються лікарі-педіатри, дитячі алергологи, пульмонологи, імунологи, ревматологи, гастроентерологи, неонатологи, інші фахівці дитячої медицини та лікарі загальної практики-сімейної медицини, організатори дитячої охорони здоров'я, завідувачі і викладачі кафедр дитячої медицини.

**Просимо до 01 жовтня 2018 року (і не пізніше) надіслати назви доповідей (тривалістю не більше 10–15 хвилин) на електронну адресу кафедри педіатрії № 1: [kafedra.ped1@gmail.com](mailto:kafedra.ped1@gmail.com) або на адресу оргкомітету: вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, НМАПО імені П.Л. Шупика або вул. Чорновола, 28/1, корпус 13, 01135, НДСЛ «ОХМАТДИТ», кафедра педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика.** У заявці вказати прізвище, ім'я, по-батькові усіх авторів, їх посаду, вчене звання і ступінь, місце роботи, місто, країну.

*Місце проведення заходу: м. Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, актовa зала.*

*За довідками звертатися: тел.: (044) 236-21-97;  
тел.-факс: (044) 238-77-11  
E-mail: [kafedra.ped1@gmail.com](mailto:kafedra.ped1@gmail.com)*

Охотнікова О.М., Поночевна О.В.  
**Можливості комбінованого муколітика —  
сиропу Пектолван Ц щодо збільшення  
ефективності антибіотикотерапії гострих  
респіраторних інфекцій у дітей**

Гогунська І.В.  
**Місце топічних препаратів  
у лікуванні тонзилофарингітів**

## ЛЕКЦИИ

Бережний В.В.  
**Бронхіальна астма у дітей (лекція)**

112 Okhotnikova E., Ponochevna E.  
**Possibilities of combined mukolytic  
syrup Pektolvan C to increase  
the antibiotic therapy efficiency in children  
with acute respiratory infections**

120 Hohunska I.V.  
**Place of topical drugs  
in the treatment of tonsillopharyngitis**

## LECTURES

117 Berezhnyi V.V.  
**Bronchial asthma in children (a lecture)**

**Журнал «Современная педиатрия» реферируется и индексируется**



## Вітаємо з ювілеєм!



*Ідеальний лікар — це людина, що володіє глибинним знанням життя і людської душі, яка інтуїтивно розпізнає будь-яке страждання і біль будь-якого роду і відновлює світ однією своєю присутністю.*

**А. Ам'єль**

З вересня виповнилося 80 років доктору медичних наук, професору кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету Леоніду Олексійовичу Безрукову.

Свою трудову діяльність Леонід Олексійович розпочав після закінчення у 1963 р. Харківського медичного університету, працюючи два роки лікарем-педіатром у селищі Торчин на Волині. Місцеві мешканці досі добре пам'ятають молодого ерудованого лікаря-початківця, якому навіть через півстоліття довіряють здоров'я своїх онуків та правнуків, долаючи для консультацій не одну сотню кілометрів, звертаючись у складних випадках за допомогою та надією до ювіляра аж у Чернівці.

Отримавши безцінний досвід практичної роботи, Л.О. Безруков продовжує навчання в аспірантурі на кафедрі педіатрії Київського медичного інституту під керівництвом видатного вченого — професора

І.М. Руднева. Після успішного захисту кандидатської дисертації, виконаної під керівництвом професорів І.М. Руднева та А.Ю. Вершигори, що присвячувалася інфекційно-алергічним процесам у дітей, Леонід Олексійович продовжив роботу на цій кафедрі до 1975 року. Упродовж 1975–1980 рр. Леонід Олексійович працює імунологом в Інституті клінічної та експериментальної хірургії (м. Київ), а у 1980–1983 рр. — доцентом кафедри педіатрії №3 КМАПО ім. Шупика під керівництвом професора Ж.П. Гудзенко.

У цей період Л.О. Безруков стоїть у витоків дитячої алергології в Україні, проводить масштабні алергологічні та імунологічні дослідження, багато консультує і практикує. Організаторські зусилля Л.О. Безрукова, як першого дитячого алерголога України, спрямовані на створення структури служби дитячої алергологічної допомоги в Україні та м. Києві.

У 1983 р. Л.О. Безруков призначений на посаду завідувача кафедри дитячих хвороб Чернівецького медичного інституту, де одразу розпочинає активну та широкомасштабну наукову, лікувальну і педагогічну роботу. У 1990 р. у Києві Леонід Олексійович успішно захищає докторську дисертацію за темою «Бронхообструктивний синдром при гострих респіраторних інфекціях у дітей раннього віку».

Упродовж 26 років (1983–2009) у Чернівецькому медичному інституті (пізніше — Буковинській державній медичній академії та Буковинському державному медичному університеті наразі) Л.О. Безруков завідував кафедрою педіатрії та дитячих інфекційних хвороб. У цей період започатковані нові кафедри педіатричного спрямування на теренах Буковинського медичного університету: у 1994 р. створено кафедру пропедевтики дитячих хвороб і у 2000 р. — кафедру факультетської педіатрії (нині — педіатрії та медичної генетики).

Під керівництвом Леоніда Олексійовича співробітники кафедри ретельно вивчають питання етіопатогенезу, клініки, діагностики, лікування та прогнозу захворювань органів дихання (бронхообструктивний синдром, бронхіальна астма, гострі пневмонії), невідкладної допомоги та інтенсивної терапії у педіатрії, значну увагу приділяючи дослідженням екозалежних захворювань у дітей.

За ініціативи Леоніда Олексійовича кафедра активно налагоджує міжнародні зв'язки, співробітники беруть участь у роботі наукових конференцій у Польщі, Франції, Німеччині, Росії.

Під керівництвом професора Л.О. Безрукова виконано й успішно захищено 23 кандидатські та 3 докторські дисертаційні роботи, наразі виконуються ще одна докторська та одна кандидатська дисертаційні роботи. У 2009 р. професора Леоніда Олексійовича Безрукова включено до почесних членів Київського товариства дитячих лікарів.

Наукову та педагогічну діяльність Леонід Олексійович поєднує з активною організаторською роботою, оскільки він є незмінним головою чернівецького осередку Асоціації педіатрів України.

Леонід Олексійович — талановита особистість, висококваліфікований спеціаліст, ініціативний, прогресивний науковець та керівник. Сьогодні численні учні професора Безрукова, серед яких доктори і кандидати наук, продовжують разом з Учителем вирішувати нагальні проблеми сучасної педіатрії. Леоніда Олексійовича глибоко шанують у науковому світі за наполегливість, творчий підхід до праці, компетентність, високий професіоналізм. Його непересічний талант, людяність, відданість справі є взірцем для наслідування.

*Асоціація педіатрів України, колектив кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, педіатрична громада Буковини щиро вітають ювіляра та зичать йому енергії і творчого натхнення, добробуту й сімейного затишку, мирного чистого неба та впевненості у майбутньому, невичерпного оптимізму, добра, підтримки колег та професійної вдачі!*

***Дорогий наш Леоніде Олексійовичу, низький Вам уклін за Вашу мудрість, за Ваші знання, за терпіння, за плече, яке Ви підставили багатьом із нас у складну хвилину. Многая літа!!!***

УДК 616.323-007.61-053.2-089.87-079.4

*I.A. Косаківська*

## Труднощі діагностики аденоїдних вегетацій у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):11-13; doi 10.15574/SP.2018.93.11

Зазвичай діагностика аденоїдних вегетацій та хронічного аденоїдиту не викликає труднощів.

**Мета:** підвищення якості діагностики аденоїдних вегетацій.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням знаходилося 183 дитини віком від 2 до 15 років з аденоїдними вегетаціями. При передній і задній риноскопії оцінювали величину аденоїдних вегетацій та їх стан (ознаки запального процесу, слизові чи гнійні виділення). При передній риноскопії використовували ендоскопи 0°, іноді 30°. Задню риноскопії проводили з використанням носоглоткового дзеркала або ендоскопа 70°. В окремих випадках проводили пальцеве дослідження носоглотки, що було зумовлено неможливістю візуальної оцінки носоглотки.

**Результати.** У більшості випадків діагностика аденоїдних вегетацій не викликала труднощів. Аденоїдні вегетації II ступеня мали місце у 27,3%, III ступеня — у 72,7%. У 2,7% лімфоїдна тканина з носоглотки поширювалась через хоани у порожнину носа. У однієї хворої аденоїдні вегетації проникали в порожнину носа на 3 см, причому лімфоїдна тканина була вкрита слизом та імітувала двобічний хоанальний поліп. У 6,6% пацієнтів мало місце викривлення перегородки носа, у 0,6% — синехії порожнини носа, у 3,8% — гіпертрофія носових раковин, у 5% — алергічний риніт, у 0,6% — мукоцеле решітчастого лабіринту, у 0,6% діагностована кіста Торнвальда, у 1,1% — сторонні тіла порожнини носа, у 1,6% — хоанальний поліп, що значно утруднювало або унеможливило проведення передньої риноскопії та огляд носоглотки ендоскопом через порожнину носа. Труднощі проведення задньої риноскопії були зумовлені віковими особливостями дитини або підвищеним блювотним рефлексом, у одного пацієнта задня риноскопії була утруднена наявністю рубців у носоглотці. У однієї дитини був діагностований ангиоматозний поліп носоглотки, у однієї — лімфома Беркета.

**Висновки.** Аденоїдні вегетації є найпоширенішим захворюванням дитячого віку, діагностика якого зазвичай не викликає труднощів. Діагностика аденоїдних вегетацій при прямій риноскопії може бути утруднена через захворювання порожнини носа та приносинусів, а при задній риноскопії — через пухлини або рубці в носоглотці та вікові анатомічні й фізіологічні особливості дитини. З метою диференційної діагностики аденоїдних вегетацій, за необхідності, слід використовувати КТ, МРТ та повторне гістологічне дослідження.

**Ключові слова:** аденоїдні вегетації, діагностика, діти.

### Diagnostics difficulties of adenoid vegetations in children

*I.A. Kosakivska*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The diagnosis of adenoid vegetations and chronic adenoiditis does not commonly cause any difficulties.

**Objective:** to improve the quality of adenoid vegetation diagnostics.

**Materials and methods.** In total 183 children aged from 2 to 15 years with adenoid vegetations were followed-up. In the anterior and posterior rhinoscopy, the adenoid vegetation size and state (signs of inflammation, mucoid or suppurative discharge) were evaluated. In front rhinoscopy, endoscopes with different angles of vision were used (0° and sometimes 30°). Posterior rhinoscopy was performed using a nasopharynx speculum or endoscope with 70° angle of vision. In some cases, digital nasopharynx examination was performed due to the impossibility of visual assessment of the nasopharynx.

**Results.** In most cases, the diagnosis of adenoid vegetations caused no difficulties. There were adenoid vegetations of grade II in 27.3% of cases, and degree III — in 72.7%. In 2.7% of cases, the lymphoid tissue from the nasopharynx protruded through the choanas into the nasal cavity. In one patient, adenoid vegetations protruded into the nasal cavity by 3 cm, and the lymphoid tissue was covered with mucus and simulated a bilateral choanal polyp. In 6.6% of patients, there was a deviated nasal septum, 0.6% had nasal synechias, 3.8% — hypertrophy of the nasal concha, in 5% of cases there was allergic rhinitis, in 0.6% — the mucocoele of the ethmoidal labyrinth, in 0.6% of cases — Tornwaldt cyst was diagnosed, 1.1% — foreign bodies of the nasal cavity, 1.6% — choanal polyp, which significantly challenged or disabled anterior rhinoscopy and examination of the nasopharynx with endoscope through the nasal cavity. Difficulties in posterior rhinoscopy were connected with the age peculiarities of a child or increased emetic reflex, and in one case, it was stipulated by cicatricial changes in the nasopharynx. In one child, an angiomas polyp of the nasopharynx was diagnosed, and in one case — the Burkitt's tumour.

**Conclusions.** Adenoid vegetation is the most common paediatric disease, the diagnosis of which usually does not cause any difficulties. Diagnosis of adenoid vegetations using direct rhinoscopy can be difficult due to diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses, and the posterior rhinoscopy can be challenged by tumours or scars in the nasopharynx and the child's age-related anatomic and physiological features. For the purpose of differential diagnosis of adenoid vegetations, CT, MRI and repeated histological examination should be used if considered necessary.

**Key words:** adenoid vegetation, diagnostics, children.

### Трудности диагностики аденоидных вегетаций у детей

*I.A. Kosakovskaya*

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

Обычно диагностика аденоидных вегетаций и хронического аденоидита, не вызывает затруднений.

**Цель:** повышение качества диагностики аденоидных вегетаций.

**Материалы и методы.** Под наблюдением в клинике находились 183 ребенка в возрасте от 2 до 15 лет с аденоидными вегетациями. При передней и задней риноскопии оценивали величину аденоидных вегетаций и их состояние (признаки воспалительного процесса, слизистые или гнойные выделения). При передней риноскопии использовали эндоскопы 0°, иногда 30°. Заднюю риноскопию проводили с использованием носоглоточного зеркала или эндоскопа 70°. В отдельных случаях проводили пальцевое исследование носоглотки, что было обусловлено невозможностью визуальной оценки носоглотки.

**Результаты.** В большинстве случаев диагностика аденоидных вегетаций не вызывала трудностей. Аденоидные вегетации II степени имели место в 27,3%, III степени — в 72,7%. В 2,7% лимфоидная ткань из носоглотки распространялась через хоаны в полость носа. У одной больной аденоидные вегетации проникали в полость носа на 3 см, причем лимфоидная ткань была покрыта слизью и имитировала двусторонний хоанальный полип. У 6,6% пациентов имело место искривление перегородки носа, у 0,6% — синехии полости носа, у 3,8% — гипертрофия носовых раковин, у 5% — аллергический ринит, у 0,6% — мукоцеле решетчатого лабиринта, у одного пациента диагностирована киста Торнвальда, у 1,1% — инородные тела полости носа, у 1,6% — хоанальный полип, что значительно затрудняло или делало невозможным проведение передней риноскопії и осмотр носоглотки эндоскопом через полость носа. Трудности проведения задней риноскопії были обусловлены возрастными особенностями ребенка или повышенным рвотным рефлексом, у одного пациента задняя риноскопії была затруднена наличием рубцов в носоглотке. У одного ребенка был диагностирован ангиоматозный полип и у одного — лимфома Беркета.

**Выводы.** Аденоидные вегетации являются самым распространенным заболеванием детского возраста, диагностика которого обычно не вызывает затруднений. Диагностика аденоидных вегетаций при прямой риноскопії может быть затруднена из-за заболеваний полости носа и околоносовых синусов, а при задней риноскопії — из-за опухолей или рубцов в носоглотке и возрастных анатомических и физиологических особенностей ребенка. С целью дифференциальной диагностики аденоидных вегетаций при необходимости следует использовать КТ, МРТ и повторное гистологическое исследование.

**Ключевые слова:** аденоидные вегетации, диагностика, дети.

### Вступ

Гіпертрофію глоткового мигдалика (аденоїдні вегетації) вперше описав Меєр [8,9]. Аденоїдні вегетації є найпоширенішим захворюванням у дитячому віці [4,5]. Насамперед аденоїдні вегетації негативно впливають на носове дихання внаслідок зменшення просвіту хоан. При поширенні гіпертрофованої лімфоїдної тканини на співустья слухової труби має місце зниження вентиляції барабанної порожнини, що в подальшому призводить до зниження слуху і розвитку секреторного середнього отиту [7]. Нерідко у дітей з аденоїдними вегетаціями можна спостерігати деформацію верхньої щелепи та порушення прикусу [4,5].

За останнє сторіччя накопичено величезний досвід діагностики даного захворювання. Діагностика аденоїдних вегетацій та хронічного аденоїдиту, як правило, не викликає труднощів і включає оцінку носового дихання, як вдень, так і під час сну (хропіння, апное). При огляді оцінюється величина аденоїдних вегетацій та їх стан при передній і задній риноскопії, у тому числі з використанням ендоскопа або фіброскопа [7]. У минулому широко використовували пальцеве дослідження носоглотки [4].

Більшість авторів виділяють три ступені аденоїдних вегетацій: I ступінь, II ступінь, III ступінь [4,2,6,10]. У деяких випадках аденоїдні вегетації поширюються через хоани в порожнину носа. В.Ф. Антонів та співавт. [1] виділяють «аденоїдну хворобу», яка має три стадії. Про розміри аденоїдних вегетацій можна судити також за результатами комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) [11], якщо дане дослідження проводилося дитині з інших причин. Для діагностики аденоїдів використовувати ці методи дослідження недоцільно.

В окремих випадках лікар стикається з труднощами у постановці діагнозу, що може стати причиною лікарських помилок.

**Метою** дослідження було підвищення якості діагностики аденоїдних вегетацій.

### Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням у клініці було 183 дитини у віці від 2 до 15 років з аденоїдними вегетаціями. Дівчаток було 85, хлопчиків — 98.

При передній і задній риноскопії оцінювали величину аденоїдних вегетацій та їх стан (ознаки запального процесу, слизові чи гнійні виділення). При передній риноскопії використовували ендоскопи 0°, інколи 30°. Задню риноскопії

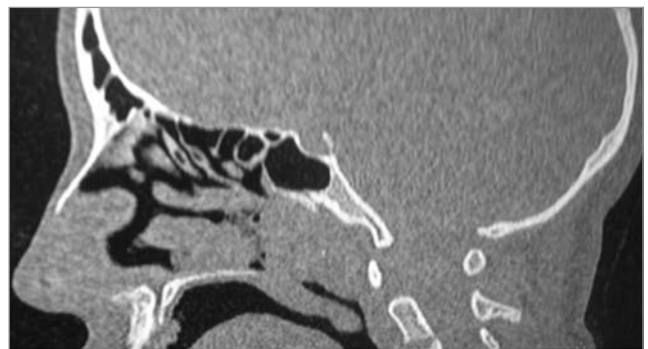
проводили з використанням носоглоткового дзеркала або ендоскопа 70°. У більшості випадків ендоскопи мали діаметр 4 мм. Ендоскопи діаметром 2,7 мм використовували при передній риноскопії лише у дітей перших років життя і у старших дітей, у яких проведення ендоскопа було утруднене через патологію порожнини носа (викривлення перегородки носа, синехії, хоанальний поліп, гіпертрофія носових раковин). В окремих випадках проводили пальцеве дослідження носоглотки, що було зумовлено неможливістю візуальної оцінки носоглотки. З метою оцінки функції слухової труби проводили імпедансометрію.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Здебільшого діагностика аденоїдних вегетацій не викликала труднощів. Аденоїдні вегетації II ступеня мали місце у 27,3%, III ступеня — у 72,7%. У 2,7% хворих лімфоїдна тканина з носоглотки поширювалась через хоани в порожнину носа. У однієї хворої аденоїдні вегетації проникали в порожнину носа на 3 см, причому лімфоїдна тканина була вкрита слизом та імітувала двобічний хоанальний поліп. Це зумовило призначення КТ (рис.), результати якої допомогли виставити остаточний діагноз [3].

У 6,6% пацієнтів мали місце викривлення перегородки носа, у 0,6% — синехії порожнини носа, у 3,8% — гіпертрофія носових раковин, у 5% — алергічний риніт, у 0,6% — мукоцеле решітчастого лабіринту, у 0,6% діагностована кіста Торнвальда, у 1,1% — сторонні тіла порожнини носа, у 1,6% — хоанальний поліп,



**Рис.** Комп'ютерна томограма пацієнтки С., 14 років, сакітальна проекція. Аденоїдні вегетації поширюються у порожнину носа на 3 см

що значно утруднювало або унеможливило проведення передньої риноскопії та огляд носоглотки ендоскопом через порожнину носа.

Труднощі проведення задньої риноскопії були зумовлені віковими особливостями дитини або підвищеним блювотним рефлексом, у одного пацієнта задня риноскопія була утруднена наявністю рубців у носоглотці.

Двоє дітей були госпіталізовані у клініку для обстеження та лікування після аденотомії за місцем проживання. Кровотечі не спостерігались. В обох випадках після операції аденоїдні вегетації були підтверджені при гістологічному дослідженні за місцем проживання. Однак через два тижні в обох випадках виник рецидив захворювання.

У першому випадку за результатами біопсії тканини з носоглотки, наданими у двох провідних медичних закладах України, діагностовано ангіофіброму носоглотки. Новоутворення виповнювало задню половину носоглотки від хоан до межі з ротоглоткою та закривало половину просвіту хоан. Дане новоутворення прикріплювалося на задній стінці носоглотки на широкій ніжці по серединній лінії. Макроскопічно видалена тканина була сірувато-рожевого кольору, нагадувала аденоїдні вегетації.

Кровотеча під час операції була майже відсутня. При гістологічному дослідженні було підтверджено наявність ангіофіброми носоглотки. Враховуючи розбіжності клініки і результатів гістологічного дослідження, було проведене гістологічне дослідження в різних медичних установах і встановлено заключний діагноз: «Ангіоматозний поліп носоглотки».

У другому випадку при повторних дослідженнях було встановлено діагноз: «Лімфома Беркета». Дитина була переведена для подальшого лікування в онкогематологічне відділення.

Секреторний середній отит виявлено у 50 (27,3%) пацієнтів. Типанограма С була у 18 пацієнтів (30 вух), тимпанограма В виявлена у 32 дітей (59 вух).

Гіпертрофія піднебінних мигдаликів II–III ступеня мала місце у 67 (36,6%), хронічний тонзиліт – у 19 (10,4%) пацієнтів.

Вищенаведені приклади вказують на можливі труднощі при діагностиці аденоїдних вегетацій та необхідність проведення додаткових досліджень та залучення інших спеціалістів для уточнення діагнозу у складних випадках.

### Висновки

1. Аденоїдні вегетації є найпоширенішим захворюванням дитячого віку, діагностика якого зазвичай не викликає труднощів.

2. Діагностика аденоїдних вегетацій при прямій риноскопії може бути утруднена через захворювання порожнини носа та принососих синусів, а при задній риноскопії – через пухлини або рубці в носоглотці та вікові анатомічні й фізіологічні особливості дитини.

3. При диференційній діагностиці аденоїдних вегетацій, за необхідності слід використовувати КТ, МРТ та повторне гістологічне дослідження.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### ЛІТЕРАТУРА

1. Антонив ВФ, Аксенов ВМ, Портяной МГ. (2006). Аденоиды — аденоидная болезнь. Диагноз ставит мать. Тезисы 17 съезда оториноларингологов России. Нижний Новгород: 418.
2. Безшапочный СБ, Гасюк ЮА, Смеянов ЕВ. (2017). Гиперплазия и воспаление глоточной миндалины. Київ: Логос: 123.
3. Косаківська ІА. (2016). Гіпертрофія глоткового мигдалика, що імітує хоанальний поліп. Современная педиатрия. 5(77): 137–138.
4. Лайко АА, Заболотний ДІ, Косаковський АЛ та ін. (2006). Аденоїдні вегетації та аденоїдити. Київ: Логос: 171.
5. Лайко АА, Заболотний ДІ, Мельников ОФ та ін. (2010). Аденоїдит. Київ: Логос: 178.
6. Лайко АА, Заболотний ДІ, Рауцкіс ПА та ін. (2010). Гіпертрофія глоткового мигдалика. Київ: Логос: 168.
7. Лайко АА, Косаковський АЛ, Заболотна ДД та ін. (2013). Дитяча оториноларингологія: національний підручник. Лайко АА (ред.). Київ: Логос: 576.
8. Пухлик СМ, Нейвирт ЭГ. (2002). Аденомотомія: исторический аспект. Ринологія. 2: 70–71.
9. Пухлик СМ. (2016). Аденомотомія — исторический экскурс. Здоров'я України. 1: 37–39.
10. Талалаєнко Ю, Боєнко СК, Боєнко ДС та ін. (2013). Діагностика і лікування хронічних запальних захворювань лімфаденоїдного глоткового кільця у дітей: навчальний посібник. Донецьк: ДонНМУ: 150.
11. Fujioka M, Yooung LW, Girdany BR. (1979). Radiographic Evaluation of Adenoidal Size in Children: Adenoidal-Nasopharyngeal Ratio. AJR. 133; 4. : 401–404.

### Сведения об авторах:

**Косаковская Илона Анатольевна** — к. мед. н., доц. каф. детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. (+38044) 2369448.

Статья поступила в редакцию 13.02.2018 г., принята к печати 27.08.2018 г.

УДК 616.322-002.2:616.379-008.64]-053.2-039:612.112.91:612.42

**А.А. Лайко<sup>1</sup>, Ю.В. Гавриленко<sup>1</sup>, А.Ф. Карась<sup>2</sup>, Г.А. Карась<sup>2</sup>**

## Особенности метаболизма нейтрофилов и лимфоцитов крови при хроническом тонзиллите у детей, хворих на цукровий діабет 1-го типу

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):14-19; doi 10.15574/SP.2018.93.14

**Мета:** вивчення активності основних ферментів енергетичного обміну в нейтрофілах і лимфоцитах крові на основі їх цитохімічного дослідження при хронічному тонзиліті (ХТ) у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД-1).

**Матеріали і методи.** За період 2015–2016 років у дослідження було відібрано 51 дитину віком від 6 до 12 років, з них 27 хлопчиків і 24 дівчинки. У першу (основну) групу ввійшло 30 дітей (середній вік 9,5±0,4 року), у яких було діагностовано ХТ у поєднанні з ЦД-1. У другу групу (контрольну) — 11 осіб з діагнозом ХТ без ЦД-1 (середній вік 9,4±0,8 року). Третю групу склали 10 практично здорових дітей без вказаних захворювань та супутньої патології (середній вік 8,7±1,1 року). Тривалість ЦД-1 у дітей становила від 5 до 10 років. Усім дітям проведено цитохімічне дослідження сукцинатдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), гідролітичних ферментів кислоти (КФ) та лужної (ЛФ) фосфатази.

**Результати.** Встановлено характерні особливості метаболізму, виразні відмінності активності ферментів енергетичного забезпечення та гідролітичних процесів у лейкоцитах крові при ХТ у дітей із ЦД-1. У дітей основної групи встановлено достовірне зниження активності ферменту СДГ у нейтрофілах і лимфоцитах крові при паралельному підвищенні активності ферменту гліколізу ЛДГ та зниженні активності гідролітичних ферментів КФ та ЛФ порівняно з групою контролю.

**Висновки.** Отримані результати доповнюють наукові дані про коморбідний перебіг ХТ і ЦД-1 у дитячому віці. Порушення функціональної активності досліджуваних ферментів впливає на забезпечення бактерицидного та імунологічного захисту та зумовлює важкий перебіг загострень хронічних захворювань.

**Ключові слова:** хронічний тонзиліт, цитохімічне дослідження, цукровий діабет 1-го типу, діти.

### Features of neutrophils and lymphocytes metabolism in chronic tonsillitis in children with type 1 diabetes mellitus

**A.A. Layko<sup>1</sup>, Y.V. Havrylenko<sup>1</sup>, A.F. Karas<sup>2</sup>, H.A. Karas<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>SI «Kolomiichenko Institute of Otolaryngology NAMS of Ukraine», Kyiv

**Objective:** to study the activity of the main enzymes of energy metabolism in neutrophils and lymphocytes based upon their cytochemical investigation in chronic tonsillitis (ChT) in children with type 1 diabetes mellitus (DM-1).

**Materials and methods.** During the period from 2015 to 2016, in total 51 children aged from 6 to 12 years were examined in the National Children's Specialized Hospital OHMATDYT, including 27 males and 24 females. The first (main) group included 30 children (mean age was 9.5±0.4 years), in whom ChT was associated with DM-1. The second (control) group comprised 11 paediatric patients with ChT but without DM-1 (mean age was 9.4±0.8 years). The third group consisted of 10 apparently healthy children without specified or concomitant diseases (median age was 8.7±1.1 years). Duration of DM-1 in children ranged from 5 to 10 years. All children were provided with cytochemical studies of succinate dehydrogenase (SDH), lactate dehydrogenase (LDH), hydrolytic enzymes of acid and alkaline phosphatases.

**Results.** The characteristic features of metabolism, well-known differences in the activity of enzymes of the energy support and hydrolytic processes in leukocytes in children with ChT+DM-1 have been established. The statistically significant SDH activity decrease in neutrophils and lymphocytes in the main group along with the simultaneous increase in LDH activity and reduce in activity of the acid and alkaline phosphatases in comparison with the control group were detected.

**Conclusions.** The obtained results accompany the scientific data on the comorbid course of ChT and DM-1 in childhood. Violation of the functional activity of these enzymes affects the bactericidal and immunological protection and contributes to a more severe course of exacerbations of chronic diseases.

**Key words:** chronic tonsillitis, cytochemical study, type 1 diabetes mellitus, children.

### Особенности метаболизма нейтрофилов и лимфоцитов крови при хроническом тонзиллите у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа

**А.А. Лайко<sup>1</sup>, Ю.В. Гавриленко<sup>1</sup>, А.Ф. Карась<sup>2</sup>, Г.А. Карась<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина<sup>2</sup>ГУ «Институт отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины», г. Киев

**Цель:** изучение активности основных ферментов энергетического обмена в нейтрофилах и лимфоцитах крови на основе их цитохимического исследования при хроническом тонзиллите (ХТ) у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа (СД-1).

**Материалы и методы.** За период 2015–2016 годов в исследование был отобран 51 ребенок в возрасте от 6 до 12 лет, из них 27 мальчиков и 24 девочки. В первую (основную) группу вошло 30 детей (средний возраст 9,5±0,4 года), у которых был диагностирован ХТ в сочетании с СД-1. Во вторую группу (контроля) — 11 человек с диагнозом ХТ без СД-1 (средний возраст 9,4±0,8 года). Третья группа — 10 практически здоровых детей без указанных заболеваний и сопутствующей патологии (средний возраст 8,7±1,1 года). Длительность СД-1 составляла от 5 до 10 лет. Всем больным проведено цитохимические исследования сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гидролитических ферментов кислоты (КФ) и щелочной фосфатазы (ЛФ).

**Результаты.** Выявлены характерные особенности метаболизма, различия в активности ферментов энергетического обеспечения и гидролитических процессов в лейкоцитах крови при ХТ у детей, больных СД-1. У детей основной группы установлено достоверное снижение активности фермента СДГ в нейтрофилах и лимфоцитах крови при одновременном повышении активности фермента гликолиза ЛДГ и снижении активности гидролитических ферментов КФ и ЛФ по сравнению с группами контроля.

**Выводы.** Полученные результаты дополняют научные данные о коморбидном течении ХТ и СД-1 в детском возрасте. Нарушения функциональной активности исследуемых ферментов влияет на обеспечение бактерицидной и иммунологической защиты и обуславливает более тяжелое течение обострений хронических заболеваний.

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит, цитохимические исследования, сахарный диабет 1 типа, дети.



### Вступ

Захворюваність на хронічний тонзиліт (ХТ), що особливо поширена серед дітей віком від 6 до 15 років, привертає увагу отоларингологів через часті рецидиви, розвиток ускладнень і вплив на захворюваність інших органів та систем, попри широкий арсенал сучасних методів лікування [1,2].

Особливого значення хронічні хвороби глотки набувають при коморбідному їх перебігу з таким автоімунним ендокринним захворюванням, як цукровий діабет 1-го типу (ЦД-1). У наших попередніх клініко-лабораторних дослідженнях показано, що ХТ у дітей із ЦД-1 супроводжується характерними метаболічними порушеннями, що потребують подальшого вивчення [4].

За даними літератури, у таких хворих виникають ускладнення, які розвиваються за рахунок зниження фагоцитарної та бактерицидної активності нейтрофілів, макрофагів і лейкоцитів, основних протимікробних факторів імунітету, зміни синтезу антитіл, їх афінності, та в цілому пригнічення місцевих захисних механізмів зі зниженням загальної імунореактивності організму [3,8].

Порушення функціонального стану піднебінних мигдаликів (ПМ) при ХТ у дітей із ЦД-1 тісно пов'язані з рівнем глікемічного контролю та проявляються підвищеною сприйнятливістю до інфекцій у пацієнтів, посиленням клітинної адгезії мікроорганізмів, наявністю мікро- і макроангіопатії, нейропатії [9,10]. Це також впливає на синтез антитіл, фагоцитарну активність макрофагів і лейкоцитів, бар'єрну функцію слизових оболонок та регенеративну здатність усіх тканин [6,12].

Слід зазначити, що наведені дані свідчать про складність проблеми коморбідних станів, що все більше привертає увагу дослідників, потребує додаткового вивчення та розробки більш ефективних діагностичних, профілактичних і лікувальних заходів. Водночас, зважаючи на базову роль у патогенезі ЦД-1 метаболічних розладів з порушенням у хворих вуглеводного обміну, розвитком мітохондріальної дисфункції та превалюванням катаболічних процесів, особливої уваги заслуговують дослідження стану енергетичного забезпечення та особливостей гідролітичних процесів, на чому наголошують також й інші дослідники [5,7].

**Метою** даної роботи було вивчення активності основних ферментів енергетичного обміну у нейтрофілах і лімфоцитах крові на основі

їх цитохімічного дослідження при ХТ у дітей, хворих на ЦД-1.

### Матеріал і методи дослідження

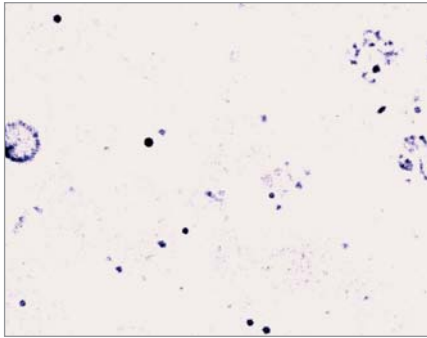
За період 2015–2016 років на базі ендокринологічного та педіатричного відділень Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України у дослідження було відібрано 51 дитину віком від 6 до 12 років, з них 27 хлопчиків та 24 дівчинки.

Усі залучені пацієнти були розподілені на три групи. У першу (основну) групу ввійшло 30 дітей (середній вік  $9,5 \pm 0,4$  року), у яких було діагностовано ХТ у поєднанні з ЦД-1. У другу групу (контрольну) – 11 осіб з діагнозом ХТ без ЦД-1 (середній вік дітей  $9,4 \pm 0,8$  року). Обидві групи були порівнянними за антропомітними показниками та вихідною клінічною характеристикою. Третя група – 10 практично здорових дітей без вказаних захворювань та супутньої патології (середній вік  $8,7 \pm 1,1$ ).

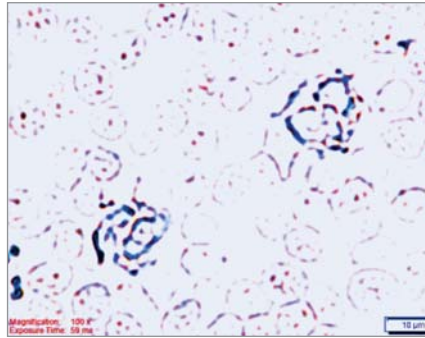
Основними клінічними характеристиками ХТ у хворих були симптоми Гізе, Зака, Преображенського, наявність патологічного вмісту в лакунах ПМ, регіонарний лімфаденіт. В основній групі дітей тривалість захворювання на ЦД-1 становила від 5 до 10 років. На основі визначення глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) та, відповідно, рівня глікемічного контролю (ГК), в усіх пацієнтів виявлено ГК високого ризику (HbA<sub>1c</sub> понад 9%).

Для проведення даного дослідження у дітей натщесерце забирали кров, готували мазки та проводили фарбування за Романовським–Гімзе для ідентифікації клітин, а також цитохімічне дослідження сукцинатдегідрогенази (СДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) з використанням нітросинього тетразолію і гідролітичних ферментів кислоти та лужної фосфатази (КФ і ЛФ відповідно) за методом Гомори.

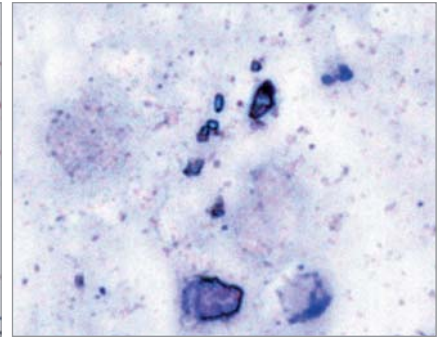
Мазки досліджувалися з використанням системного світлового мікроскопа Olympus VX53 з комп'ютерною приставкою. Фотографування препаратів забезпечувалось цифровою фотокамерою Olympus DP 72. Для підрахунку клітин була використана комп'ютерна програма з відкритим вихідним кодом для аналізу та обробки зображень Image J. Аналіз яскравості забарвлення зразка проводили за допомогою програмного забезпечення Image J 1.47 (National Institute of Health, USA). Статистичну обробку результатів здійснювали в програмі Statistica 6.0, використовуючи кри-



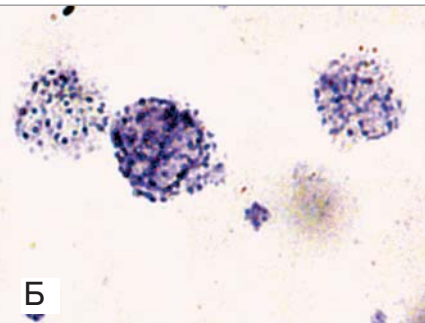
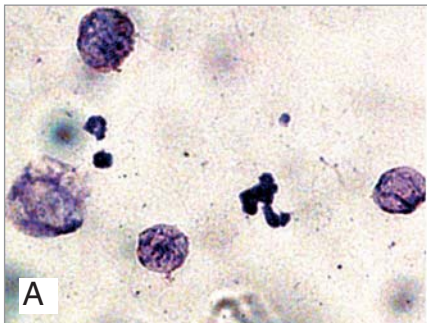
**Рис.1.** Низька активність СДГ у лімфоцитах і нейтрофілах крові при ХТ у дітей, хворих на ЦД-1. Мікрофото. Об.60, ок.10



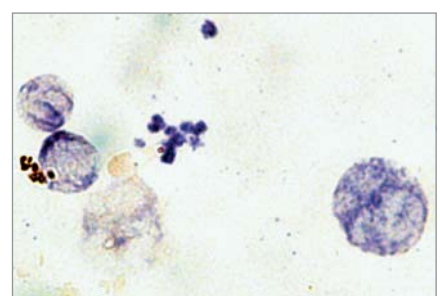
**Рис. 2.** Активність СДГ у цитоплазмі нейтрофілів крові у дітей групи порівняння. Мікрофото. Об.60, ок.10



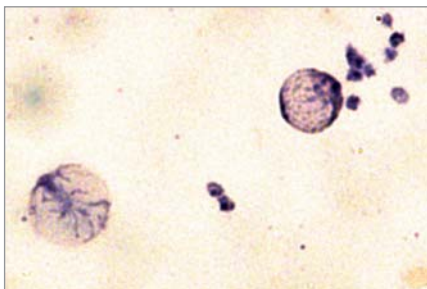
**Рис.3.** Висока активність СДГ у цитоплазмі лімфоцитів та низька в цитоплазмі нейтрофілів крові у дітей контрольної групи. Мікрофото. Об.60, ок.100



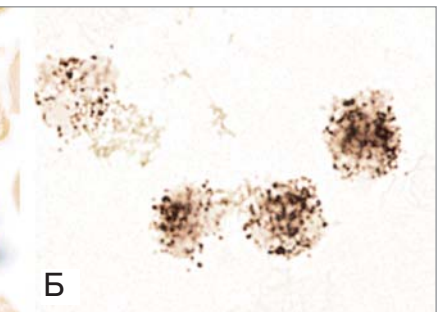
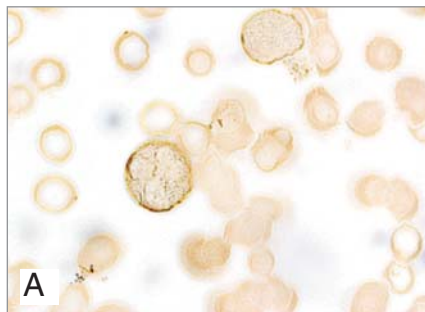
**Рис. 4.** Висока активність ЛДГ у цитоплазмі лімфоцитів (а) та нейтрофілів (б) крові у дітей основної групи. Мікрофото. Об.60, ок.10



**Рис. 5.** Помірна активність ЛДГ у лімфоцитах та низька в цитоплазмі нейтрофілів крові у дітей групи порівняння. Мікрофото. Об.60, ок.10



**Рис. 6.** Помірна активність ЛДГ у лімфоцитах та низька в цитоплазмі нейтрофілів крові у дітей контрольної групи. Мікрофото. Об.60, ок.10



**Рис.7.** Активність ферменту КФ у клітинах крові дітей основної групи: а — низька активність КФ у клітинах крові; б — висока активність ферменту в окремих нейтрофілах. Мікрофото. Об.60, ок.10

терії Краскела—Уолліса для непараметричних даних ( $p < 0,05$ ).

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).

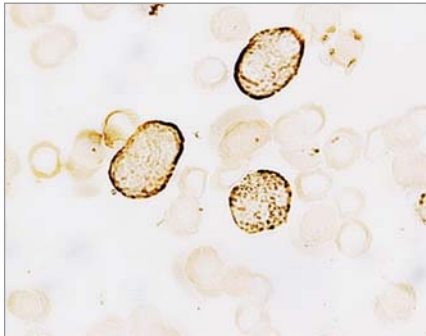
### Результати дослідження та їх обговорення

Цитохімічне дослідження клітин крові дозволило виявити характерні відмінності в локалізації та активності ферментів енергозабезпечення та гідролітичних процесів у лейкоцитах крові при ХТ у дітей, хворих на ЦД-1.

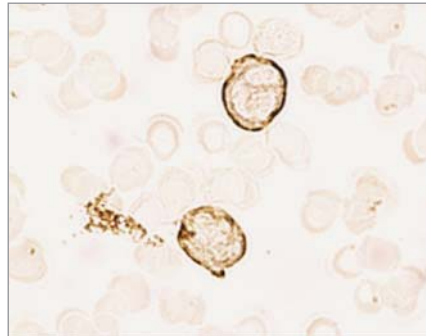
При цьому в основній групі було встановлено низьку активність окисно-відновного ферменту СДГ у цитоплазмі лімфоцитів та нейтрофілів (рис.1) на основі ферментативної реакції формазану у вигляді гранул у цитоплазмі лімфоцитів і нейтрофілів порівняно з групою дітей, хворих на ХТ без ЦД-1 (рис.2).

Водночас при вивченні мазків дітей контрольної групи в цитоплазмі нейтрофілів виявляється низька активність ферменту до повної його відсутності, однак у цитоплазмі окремих лімфоцитів має місце виявлення високої та дуже високої активності СДГ (рис. 3).

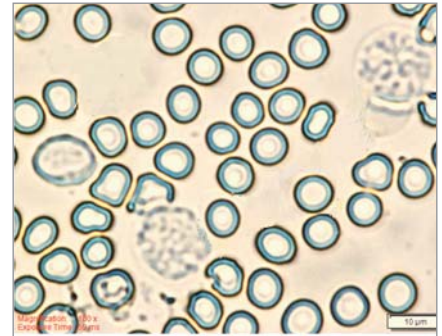
Оскільки СДГ є одним із ключових у метаболічному окисненні, що відповідає за енерге-



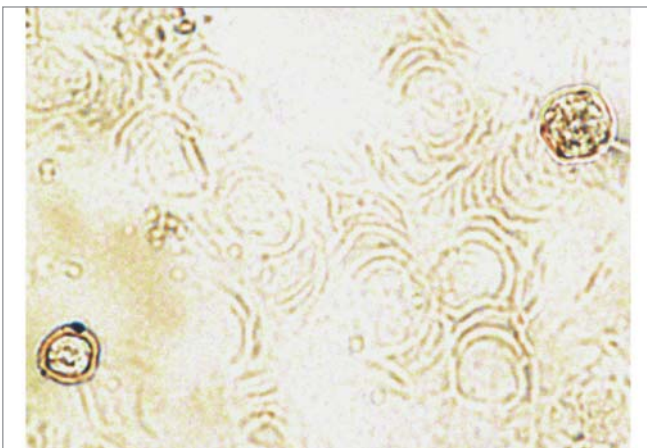
**Рис. 8.** Периферійна локалізація КФ у нейтрофілах крові у дітей групи порівняння. Мікрофото. Об.60, ок.10



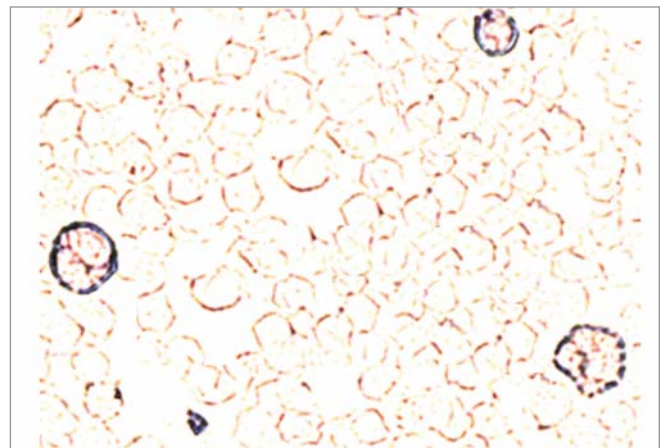
**Рис. 9.** Помірна активність КФ у нейтрофілах крові та в залишках зруйнованих клітин здорової дитини. Мікрофото. Об.60, ок.100



**Рис. 10.** Низька активність ЛФ у нейтрофілах і лімфоцитах крові дитини основної групи. Мікрофото. Об.60, ок.10



**Рис. 11.** Помірна активність ЛФ у нейтрофілах і лімфоцитах крові дитини групи порівняння. Мікрофото. Об.60, ок.10



**Рис. 12.** Низька активність ЛФ у нейтрофілах і лімфоцитах крові дитини контрольної групи. Мікрофото. Об.60, ок.10

Таблиця 1

**Активність ферментів енергетичного обміну (СДГ, ЛДГ) та гідролізу (КФ, ЛФ) у лімфоцитах крові дітей у групах спостереження (у.о. яскравості), М±m**

Фермент	Група спостереження		
	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=11)	Здорові діти (n=10)
СДГ	0,26±0,03*	0,52±0,04*	0,35±0,05
ЛДГ	1,98±0,34*	1,22±0,09*	1,86±0,12
КФ	0,73±0,32*	2,24±0,44	1,3±0,05
ЛФ	0,32±0,03*	0,39±0,04	0,35±0,04

Примітка: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні пацієнтів обох груп.

тичний потенціал, а його локалізація пов'язана з внутрішньою мембраною мітохондрій, то виявлена активність відображає наявність функціонально активних мітохондрій нейтрофілів при ХТ, а виразне зниження активності СДГ в основній групі свідчить про пошкодження мітохондрій, зумовлене саме поєднанням ХТ і ЦД-1 та зниженням рівня захисту клітин.

Водночас при дослідженні активності ЛДГ у дітей основної групи спостерігається підвищення активності даного ферменту як в лімфоцитах, так і в нейтрофілах, що свідчить про підвищений рівень гліколітичних процесів

(рис. 4). Так, у лімфоцитах та нейтрофілах крові хворих на ХТ виявлено помірний рівень активності даного ферменту (рис. 5). Водночас при вивченні гістохімічної характеристики в клітинних елементах крові дітей контрольної групи привертає увагу низький рівень активності ЛДГ у цитоплазмі нейтрофілів, хоча в цитоплазмі лімфоцитів вона виявилася високою (рис. 6).

Слід зазначити, що ЛДГ у клітині локалізується в мікосомальній фракції та міститься в розчинному стані, тому на рисунках можна бачити більш дрібні гранули формазану з дифузно-синім забарвленням.

Таблиця 2

**Активність ферментів енергетичного обміну (СДГ, ЛДГ) та гідролізу (КФ, ЛФ) у нейтрофілах крові у дітей у групах спостереження (у.о. яскравості), M±m**

Фермент	Група спостереження		
	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=11)	Здорові діти (n=10)
СДГ	0,21±0,05*	0,40±0,023*	0,28±0,04
ЛДГ	1,64±0,18*	1,24±0,09*	0,93±0,08
КФ	1,2±0,16*	2,8±0,14*	1,94±0,21
ЛФ	0,29±0,06*	0,35±0,04	0,3±0,05

Примітка: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні пацієнтів обох груп.

За наявності ХТ у дітей з ЦД-1 у нейтрофілах та лімфоцитах також виявляються суттєві зміни щодо активності гідролітичних ферментів КФ і ЛФ.

Нами було встановлено, що у дітей основної групи поряд зі зниженням активності КФ у цитоплазмі лімфоцитів і нейтрофілів виявляється значна кількість клітин з гранулярним розміщенням продукту ферментативної реакції сульфиду свинцю, що спостерігалось, головним чином, у нейтрофілах (рис. 7).

Виявлені нами факти зниження активності основних ферментів у клітинах крові пацієнтів свідчать про те, що клітини знаходяться на різних рівнях функціональної активності, а також про порушення метаболізму в окремих клітинах крові з превалюванням катаболічних процесів, особливо при ХТ у дітей, хворих на ЦД-1.

Водночас у групі порівняння продукт ферментативної реакції виявлявся у лімфоцитах і нейтрофілах у вигляді дрібних гранул та мав периферійну локалізацію, що свідчить про збереження структури клітин та участь даного ферменту у функціональних процесах клітин крові (рис.8).

При дослідженні локалізації та активності КФ у мазках крові здорових дітей виявлялась помірна активність ферменту в лімфоцитах, нейтрофілах і в залишках зруйнованих клітин (рис.9).

При дослідженні активності та локалізації гідролітичного ферменту ЛФ нами було виявлене також значне зниження його активності, що відображено на рис. 10.

Слід також зауважити, що завдяки гідролітичним ферментам КФ і ЛФ забезпечується роль нейтрофілів як першої лінії клітинного захисту організму, а зниження їх активності свідчить про відповідне зниження функціонального стану клітин, бактерицидної функції, порушення фагоцитозу, що сприяє схильності

до інфекції та важкості перебігу запальних процесів, а саме при ХТ у дітей, хворих на ЦД-1.

Таким чином, результати цитохімічного дослідження основних ферментів у нейтрофілах і лімфоцитах клітин крові при ХТ у дітей, хворих на ЦД-1, у порівнянні з даними дітей з ХТ без ЦД-1 і здорових дітей свідчать про суттєві метаболічні зміни при цих захворюваннях, а також визначають характерні особливості функціональної активності даних клітин за їх участі в захисних реакціях.

Результати дослідження кількісних характеристик цитохімічних реакцій, які відображають рівень активності ферментів, на основі аналізу яскравості забарвлення зразків за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.47 (National Institute of Health, USA) наведені в табл. 1-2.

Виявлені порушення цитохімічної характеристики клітин крові свідчать про вплив ЦД-1 на їх функціональну активність та, з урахуванням ролі цих клітин в імунних процесах, можуть відображати зміни функції піднебінних мигдаликів у даного контингенту хворих.

## Висновки

1. Отримані нами результати цитохімічного дослідження клітин крові при ХТ у дітей із ЦД-1 виявили характерні особливості метаболізму нейтрофілів і лімфоцитів крові, що доповнює наукові дані про коморбідний перебіг цих захворювань у дитячому віці.

2. У даного контингенту пацієнтів достовірно знижена активність ферменту СДГ у нейтрофілах і лімфоцитах крові при паралельному підвищенні активності ферменту гліколізу ЛДГ та зниженні активності гідролітичних ферментів КФ та ЛФ.

3. Досліджені порушення активності основних ферментів енергозабезпечення та гідролізу клітин крові вказують на зниження функціо-

нальної активності даних клітин, що впливає на забезпечення ними бактерицидного та імунологічного захисту при ХТ у дітей, хворих та ЦД-1, а також сприяє важкому перебігу загострень хронічних захворювань.

4. Результати проведених авторами цитологічних досліджень є новими та вказують

на необхідність їх урахування при виборі комплексного консервативного лікування, яке здатне покращити метаболічні, окисно-відновні та імунологічні процеси, що підвищить ефективність лікування ХТ у дітей, хворих на ЦД-1.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Барычева ЛЮ, Ердни-Горяева НА, Александрович ГА. (2014). Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов и маркеров апоптоза при сахарном диабете 1 типа у детей. Сахарный диабет. 3:77—82.
2. Бирюкова ЕВ, Гуров АВ, Юшкина МА. (2012). Сахарный диабет и гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов. Сахарный диабет. 2: 54—59.
3. Вдовіченко НІ, Тутотілов ОВ, Бойко АА, Коляда ОМ. (2015). Особливості порушень гуморальної ланки імунітету у хворих на хронічний тонзиліт при наявності цукрового діабету та їх корекція. Annals of Mechnikov Institute. 2: 215—219.
4. Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Карась АФ, Карась ГА. (2018). Цитохімічне дослідження клітин крові дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1 типу. ScienceRise: Medical Science. 3 (23): 13—17.
5. Маркевич ВЕ, Глушенко НВ, Радченко ІП. (2011). Стан енергетичного забезпечення та його корекція у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. Здоровье ребенка. 35(8): 65—69.
6. Шишкова ВН. (2015). Особенности развития острого и хронического воспаления верхних дыхательных путей у пациентов с сахарным диабетом. Consilium Medicum. 17(4): 40—43.
7. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. (2012). Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian J Endocr Metab. 6: 27—36.
8. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. (2015). Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. Immunology. 144(2): 171—185.
9. Gordin D, Forsblom C. (2008). Acute hyperglycaemia induces an inflammatory response in young patients with type 1 diabetes. Ann Med. 40 (8): 627—633.
10. HCh, Lin Sch. (2004). The relationship among serum cytokines, chemokine, nitric oxide, and leptin in children with type 1 diabetes mellitus. Clinical Biochemistry. 37: 666—672.
11. Muller JA, Hoepelman IM, Rutten HM. (2009). Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. Clinical Infectious Diseases. 29: 281—288.
12. Zielinski LP, Smith AC, Smith AG, Robinson AJ. (2016). Metabolic flexibility of mitochondrial respiratory chain disorders predicted by computer modelling. Mitochondrion. 31: 45—55.

## Сведения об авторах:

**Гавриленко Юрий Владимирович** — к.мед.н., ассистент каф. детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии НМАПО имени П.Л. Шупика.  
Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

**Лайко Андрей Афанасиевич** — д.мед.н., проф. каф. детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии НМАПО имени П.Л. Шупика.  
Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

**Карась Антон Феодосьевич** — к.биол.н., зав. лаборатории биофизики ГУ «Институт отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины».  
Адрес: г. Киев, ул. Зоологическая, 3.

**Карась Галина Афанасьевна** — к.биол.н., вед.н.с. лаборатории биофизики ГУ «Институт отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины».  
Адрес: г. Киев, ул. Зоологическая, 3.

Статья поступила в редакцию 10.03.2018 г., принята к печати 19.09.2018 г.

УДК 616.314+616.34+613.956+616.34-00.8

*I.S. Лісецька, М.М. Рожко, Р.В. Куцик*

## Клінічний стан та особливості мікробіоценозу тканин пародонта у підлітків із катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):20-25; doi 10.15574/SP.2018.93.20

Захворювання пародонта посідають друге місце за частотою і поширеністю після карієсу та залишаються актуальною проблемою дитячої стоматології. Дана патологія виникає внаслідок дії цілого ряду факторів. Особливо часто патологічні процеси в пародонті зустрічаються у підлітків із загальносоматичними захворюваннями, зокрема в осіб із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

**Мета:** вивчити особливості клінічного стану та мікробіоценозу тканин пародонта у підлітків із катаральним гінгівітом та хронічними гастродуоденітами з наступним плануванням лікувально-профілактичних заходів.

**Матеріали і методи.** Проведено клінічне стоматологічне обстеження 38 підлітків віком від 12 до 18 років із генералізованим катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом, що склали основну групу. До групи порівняння увійшли 25 підлітків аналогічного віку з діагностованим генералізованим катаральним гінгівітом без соматичної патології. Контролем слугували дані аналогічних досліджень, проведених у 20 підлітків відповідного віку без ознак запалення ясен та соматичних захворювань. Також проводилися мікробіологічні дослідження вмісту зубо-ясенної борозни.

**Результати.** Перебіг гінгівіту в осіб основної групи переважно був хронічним або в стадії загострення, середнього ступеня важкості, з основною скаргою на кровоточивість ясен. У групі порівняння переважно діагностували хронічний катаральний гінгівіт легкого ступеня важкості. Одержані результати мікробіологічних досліджень свідчать, що найбільш ймовірно причиною виникнення запального процесу в яснах може бути розвиток орального дисбіозу на тлі соматичної патології (хронічного гастродуоденіту) у поєднанні з недостатньою гігієною ротової порожнини.

**Висновки.** Поширення катарального гінгівіту серед підлітків з хронічним гастродуоденітом вище, ніж у підлітків без супутньої соматичної патології. У підлітків з катаральним гінгівітом, що перебігає на тлі хронічного гастродуоденіту спостерігаються більш виразні кількісні та якісні зміни мікробіоценозу ясен.

**Ключові слова:** захворювання пародонта, хронічний гастродуоденіт, підлітки, генералізований катаральний гінгівіт, мікробіоценоз.

### Clinical status and peculiarities of microbiocenosis of periodontal tissues in adolescents with catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis

*I.S. Lisetska, M.M. Rozhko, R.V. Kutsyk*

SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine

Periodontal diseases rank second in the incidence and prevalence after caries and remain an actual problem of paediatric dentistry. This pathology occurs due to the wide range of factors. The pathological processes in periodontium particularly often occur in adolescents with general somatic diseases, including patients with gastrointestinal diseases.

**Objective:** to determine the peculiarities of clinical status and microbiocenosis of the periodontal tissues in adolescents with catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis with subsequent planning of preventive and curative interventions.

**Materials and methods.** A clinical dental examination of 38 adolescents aged 12 to 18 years with generalized catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis constituting the main group was carried out. The comparison group included 25 adolescents of similar age with diagnosed generalized catarrhal gingivitis without somatic pathology. As a control were used results of similar studies conducted in 20 adolescents of the corresponding age without signs of gingival inflammation and somatic diseases. Microbiological study of the periodontal sulcus content was also conducted.

**Results.** The course of gingivitis in the main group was predominantly chronic or in the exacerbation phase, of moderate severity, with the chief complaint of gingival bleeding. The chronic catarrhal gingivitis of mild severity was predominantly diagnosed in the comparison group. The obtained findings of microbiological tests proved that the most likely cause of the inflammatory gingival process may be the development of oral dysbiosis against a background of somatic pathology (chronic gastroduodenitis) in combination with inadequate oral hygiene.

**Conclusions.** The catarrhal gingivitis prevalence in adolescents with chronic gastroduodenitis is higher than in those without any concomitant somatic pathology. In adolescents with catarrhal gingivitis, which associated with chronic gastroduodenitis, there are more marked quantitative and qualitative changes in the gingival microbiocenosis.

**Key words:** periodontal diseases, chronic gastroduodenitis, adolescents, generalized catarrhal gingivitis, microbiocenosis.

### Клиническое состояние и особенности микробиоценоза тканей пародонта у подростков с катаральным гингивитом и хроническим гастродуоденитом

*I.S. Лісецька, М.М. Рожко, Р.В. Куцик*

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Заболевания тканей пародонта в детском возрасте занимают второе место по частоте и распространенности после кариеса и остаются актуальной проблемой детской стоматологии. Данная патология возникает вследствие действия целого ряда факторов. Особенно часто патологические процессы в пародонте встречаются у подростков с общими соматическими заболеваниями, в частности, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

**Цель:** определить особенности клинического состояния и микробиоценоза тканей пародонта у подростков с катаральным гингивитом и хроническим гастродуоденитом с последующим планированием лечебно-профилактических мероприятий.

**Материалы и методы.** Проведено клінічне стоматологічне обстеження 38 подростков в візасті от 12 до 18 лет с генерализованным катаральным гингивитом и хроническим гастродуоденитом, которые составили основную группу. В группу сравнения вошли 25 подростков аналогичного возраста с диагностированным генерализованным катаральным гингивитом без соматической патологии. Контролем послужили данные аналогичных исследований у 20 подростков без признаков воспаления и соматических заболеваний. Параллельно проводились микробиологические исследования содержимого десневой борозды.

**Результаты.** Гингивит у подростков основной группы в большинстве случаев имел хроническое течение или хроническое в стадии обострения, средней степени тяжести, с основной жалобой на кровоточивость десен. В группе сравнения в основном диагностировали хронический катаральный гингивит легкой степени тяжести. Полученные результаты микробиологических исследований свидетельствуют о том, что причиной возникновения воспалительного процесса в десне может быть развитие орального дисбиоза на фоне соматической патологии (хронического гастродуоденита) в сочетании с недостаточной гигиеной полости рта.

**Выводы.** Распространенность катарального гингивита у подростков с хроническим гастродуоденитом выше, чем у подростков без сопутствующей соматической патологии. У подростков с катаральным гингивитом, который развивается на фоне хронического гастродуоденита, наблюдаются более выраженные количественные и качественные изменения микробиоценоза десен.

**Ключевые слова:** заболевания пародонта, хронический гастродуоденит, подростки, генерализованный катаральный гингивит, микробиоценоз.

### Вступ

Хвороби тканин пародонта, не дивлячись на розроблені лікувально-профілактичні комплекси, залишаються актуальною проблемою медицини. Численні дослідження свідчать про істотне зростання останнім часом хвороб пародонта, як серед дорослого, так і серед дитячого населення. Поширеність гінгівіту і пародонтиту серед осіб молодого віку коливається в широких межах — від 60% до 99%, що свідчить про високий рівень захворювання серед даної вікової групи. За епідеміологічними даними ВООЗ, у 80% 12-річних дітей та практично у 100% у віці 14–15 років виявлений хронічний гінгівіт. Пародонтит, переважно у підлітків, діагностують у 3–5% випадків. Дослідження вказують, що серед уражень тканин пародонта у підлітків переважає хронічний генералізований катаральний гінгівіт, однак якщо не проводяться адекватні лікувально-профілактичні заходи, кількість деструктивних захворювань з віком зростає [3,4,6,7,18]. Захворювання тканин пародонта виникає внаслідок дії цілого ряду факторів: місцевих (стану гігієни ротової порожнини, знань та навичок гігієни ротової порожнини, факторів місцевої резистентності ротової порожнини, анатомічних особливостей будови слизової ротової порожнини, скупченості зубів) та загальних (наявність супутньої соматичної патології, погіршення екології) [1,10,16,17]. Порушення балансу між представниками мікробіоценозу ротової порожнини призводить до зниження кількості облігатних мікроорганізмів, з одного боку, і збільшення рівня умовно-патогенних і патогенних бактерій — з іншого, що стає провідним чинником розвитку запального процесу в тканинах пародонта [8,15]. Особливо часто патологічні процеси в пародонті зустрічаються у підлітків із загальносоматичними захворюваннями, зокрема в осіб із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [2,14]. Захворювання ШКТ посідають одне з перших місць і становлять серед підлітків 26,74 на 1000 обстежених, мають тенденцію до зростання з віком. У структурі патології гастроуденальної зони в дитячому віці перше місце займає хронічний гастроуденіт (60–70%). За даними дитячих гастроентерологів, це захворювання діагностується у кожної третьої дитини. Враховуючи, що хронічний гастроуденіт максимально діагностується в підлітковому віці, вивчення інтенсивності і поширеності захворювань пародонта та

особливості мікробіоценозу тканин пародонта у підлітків з цією патологією є актуальним [9,12,13].

**Мета** дослідження: вивчити особливості клінічного стану та мікробіоценозу тканин пародонта у підлітків із катаральним гінгівітом та хронічними гастроуденітами з наступним плануванням лікувально-профілактичних заходів.

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Комплексна оцінка та оптимізація методів прогнозування, діагностики та лікування стоматологічних захворювань у населення різних вікових груп», № державної реєстрації 0114 U001788.

### Матеріал і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було проведено клінічне стоматологічне обстеження 38 підлітків віком від 12 до 18 років із генералізованим катаральним гінгівітом та хронічним гастроуденітом, які склали основну групу. Верифікацію діагнозу хронічного гастроуденіту здійснювали лікарі відділення ендокринології та гастроентерології ОДЛ м. Івано-Франківська на основі чинних національних та міжнародних рекомендацій: на підставі даних клініко-інструментального обстеження в динаміці відповідно до «Стандартів надання допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія», затверджених наказом МОЗ України від 10.08.2007 року №471, Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), класифікації захворювань шлунково-кишкового тракту.

До групи порівняння включили 25 підлітків аналогічного віку з діагностованим генералізованим катаральним гінгівітом, які на момент обстеження не мали скарг на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку у суміжних спеціалістів. Діагностику катарального гінгівіту виконували відповідно до класифікації хвороб пародонта, прийнятої на XVI пленумі Всесоюзного наукового товариства стоматологів (1983). Контролем слугували дані аналогічних досліджень, проведених у 20 підлітків відповідного віку без ознак запалення ясен та соматичних захворювань.

Клінічне обстеження підлітків здійснювали за загальноприйнятою методикою з використанням суб'єктивних (скарги, анамнез життя, анамнез хвороби) та об'єктивних (основних: огляд, пальпація, зондування, перкусія і додаткових: індексна оцінка гігієни ротової порожнини і стану тканин пародонта) методів та заповнення

медичної документації. Отримані дані кожного пацієнта вносили в амбулаторну карту стоматологічного хворого і розроблену нами карту обстеження. Додатково визначали початковий рівень знань щодо гігієни ротової порожнини за допомогою анкетного опитування, яке включало питання про режим догляду за ротовою порожниною, застосування засобів гігієни, самооцінку своєї гігієни, виникнення кровоточивості ясен.

При об'єктивному стоматологічному обстеженні пацієнтів вивчали глибину присінка ротової порожнини та особливості прикріплення вуздечок, прикус, зубний ряд та його цілісність, наявність пломб та їх стан.

Особливу увагу звертали на стан ясен: колір (блідо-рожевий, гіперемія, ціаноз), рельєф ясенного краю (загострення верхівок ясенних сосочків, конічна посіченість, валикоподібне потовщення сосочків) та консистенцію (тонус у нормі, набряк, пастозність), різновид гінгівіту, його поширеність. Оцінку стану зубо-ясенної борозни проводили шляхом зондування гудзиком пародонтальним зондом.

Індексну оцінку використовували для встановлення вихідного стану тканин пародонта у сформованих групах. З метою оцінки гігієнічного стану ротової порожнини всім пацієнтам проводилося визначення індексу гігієни ротової порожнини Гріна—Вермільйона (Oral Hygiene Index-Simplified Green—Vermillion, 1964), ІГ, який дозволяє виявляти не тільки зубний наліт, але й зубний камінь.

Для оцінки запального процесу в яснах використовували індекс РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний індекс, модифікація С. Парма, 1960). РМА належить до індексів визначення виразності гінгівіту і використовується для вивчення початкових змін у пародонті.

Паралельно з наведеними вище методами обстеження проводилися мікробіологічні дослідження вмісту зубо-ясенної борозни. Вивчення стану мікробіоценозу проводили згідно з наказом МОЗ СРСР №535 від 22 квітня 1985 р. «Уніфікація мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, що застосовувалися у клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних закладів».

Забір матеріалу для бактеріологічного дослідження на предмет виявлення аеробної і факультативно-анаеробної мікрофлори із зубо-ясенної борозни робили натще, до чищення зубів, за допомогою відкаліброваної бактеріологічної петлі №1 на кров'яний агар, середовище Ендо та індикаторне середовище

з калій-йод-крохмальною системою (для виявлення продуцентів перексиду водню) і доставляли в мікробіологічну лабораторію протягом години. Посіви виконували за методом Голда, який дозволяє здійснити кількісну оцінку рівня мікробіологічного обсіменіння [5]. Посіви інкубували впродовж однієї доби при температурі 37°C в аеробних і анаеробних умовах (у герметично закритому ексикаторі) у атмосфері, збагаченій CO<sub>2</sub>.

Бактеріологічне обстеження проводилося з метою виділення чистих культур мікроорганізмів та їх ідентифікації за загальноприйнятими мікробіологічними методиками визначення бактерій за Берджі [11]. Ідентифікацію виділених чистих культур проводили за комплексом морфологічних, культуральних і біохімічних властивостей (набір STREPTOtest 16, STAPHYtest 16, Lachema, Чехія).

При проведенні бактеріологічного дослідження враховували наявність у посівах наступних мікроорганізмів: α-гемолітичних *Streptococcus sp.*, β-гемолітичного *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Stomatococcus mucilaginosus*, *Neisseria sp.*, *Micrococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*, дріжджоподібних грибів *Candida sp.*

Кількісний облік колоній проводили з урахуванням їх видової (або родової) належності. Результати кількісного дослідження мікрофлори виражали в колонієутворюючих одиницях у перерахунку на 1,0 мл — КУО/мл, при цьому враховувалися лише ті мікроорганізми, концентрація яких у патологічному матеріалі становила не менше 1x10<sup>3</sup> КУО/мл. На основі аналізу результатів посівів для мікроорганізмів кожної групи визначали популяційний рівень (ПР, який виражали у Іг КУО/мл) та індекс постійності (ІП) [11].

Отриманий цифровий матеріал піддавали статистичному аналізу з використанням Т-критерію Стьюдента.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) усіх зазначених у роботі установ. Відповідно до вимог біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу», від батьків (опікунів) кожної дитини була отримана письмова згода на дослідження біоматеріалу.

## Результати дослідження та їх обговорення

За результатами клінічного обстеження серед підлітків основної групи виявлено вищу



Таблиця 1

## Характеристики орального мікробіоценозу в ділянці запалення слизової оболонки ясен

Група мікроорганізмів	Основна група (n=38)		Група порівняння (n=25)		Контроль (n=20)	
	ПР	ІП	ПР	ІП	ПР	ІП
$\alpha$ -гемолітичний <i>Streptococcus sp.</i>	6,35±0,11*†	100,0	5,02±0,21	100,0	4,74±0,30	10,00
$\beta$ -гемолітичний <i>Streptococcus pyogenes</i>	5,38±0,20*†	26,3±3,15*†	4,18±0,07*	16,0±2,62*	3,00±0,03	5,0±1,56
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,67±0,11*	18,4±2,77*	3,94±0,18*	20,0±2,86*	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4,46±0,20*†	52,6±3,57*	3,64±0,15	48,0±3,57*	3,78±0,20	30,0±3,27
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	4,81±0,23*†	50,0±3,57	4,31±0,15*	52,0±3,56	3,39±0,08	45,0±2,44
<i>Neisseria sp.</i>	3,82±0,15	18,4±2,76	4,02±0,19*	20,0±2,86*	3,57±0,22	15,0±2,55
<i>Micrococcus luteus</i>	3,85±0,03*	5,2±1,59	4,00±0,03*	4,0±1,40	0	0
<i>Corynebacterium sp.</i>	4,07±0,12*	15,8±2,60	3,76±0,13*	20,0±2,86*	3,00±0,03	10,0±2,14
<i>Candida sp.</i>	4,23±0,16*†	23,7±3,03*†	3,50±0,14*	8,0±1,94*	0	0

Примітки: 1. ІП — індекс постійності (%), ПР — популяційний рівень (lg КУО/мл). 2. \* —  $p < 0,05$  при порівнянні з контролем; † — при порівнянні з групою порівняння.

поширеність катарального гінгівіту, ніж серед дітей групи порівняння, — 69,8% проти 52,7% відповідно. Перебіг гінгівіту в осіб основної групи переважно був хронічним або в стадії загострення, середнього ступеня важкості, з основною скаргою на кровоточивість ясен. У групі порівняння переважно діагностували хронічний катаральний гінгівіт легкого ступеня.

Індекс РМА становив  $36,8 \pm 1,21\%$  у підлітків основної групи, що відповідає середньому ступеню важкості гінгівіту, та  $19,2 \pm 1,07\%$  у підлітків групи порівняння, що відповідає гінгівіту легкого ступеня.

Середнє значення індексу гігієни ротової порожнини у здорових підлітків з інтактним пародонтом (група контролю) відповідає доброму стану гігієни ротової порожнини, тоді як у підлітків основної групи та групи порівняння спостерігається задовільний та незадовільний стан ротової порожнини. Так, у підлітків основної групи середній показник становив  $1,76 \pm 0,05$  бала, у підлітків групи порівняння —  $1,32 \pm 0,03$  бала, у підлітків групи контролю —  $0,43 \pm 0,01$  бала. Простежується взаємозв'язок між рівнем гігієни ротової порожнини та поширеністю запальних явищ у тканинах пародонта.

Аналіз анкетних даних свідчить, що більшість опитаних знають, як доглядати за гігієною ротової порожнини, — 57% в основній групі, 72% у групі порівняння та 93% у контрольній групі. Частина підлітків вказали, що володіють недостатньою інформацією щодо питань догляду за гігієною ротової порожнини — 35%, 23% та 7% відповідно. Регулярно чистять зуби 68% підлітків основної групи, 82% підлітків групи порівняння та 91% контрольної групи. Однак правильно доглядають за своїми зубами (чистять зуби після сніданку та ввечері після вечері) лише 36% в основній,

47% в групі порівняння та 52% відповідно в контрольній групі. На кровоточивість ясен скаржились 64% респондентів в основній групі та 43% — у групі порівняння, крім того, ще 33% основної групи вказали, що кровоточивість ясен турбувала деколи, а в групі порівняння про це вказало 35% опитаних.

Результати мікробіологічних досліджень засвідчили істотні зміни якісних і кількісних показників мікробіоценозу слизової оболонки ясен у ділянці ураження у пацієнтів з генералізованим катаральним гінгівітом, порівняно із стоматологічно і соматично здоровими особами контрольної групи (табл. 1).

У підлітків основної групи спостерігався достовірно вищий рівень колонізації слизової ясен представниками резидентної мікрофлори ротової порожнини —  $\alpha$ -гемолітичними стрептококами, ніж у пацієнтів групи порівняння ( $p < 0,01$ ) і контрольних осіб ( $p < 0,05$ ). Переважна більшість культур  $\alpha$ -гемолітичних стрептококів від стоматологічно здорових осіб були ідентифіковані як *Streptococcus salivarius* і *Streptococcus mitis*. При катаральному гінгівіті від  $68,4 \pm 3,32\%$  пацієнтів основної і  $64,0 \pm 3,43\%$  виділяли культури *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus anginosus*. Частота висівання та популяційний рівень основних представників патогенної кокової мікрофлори — золотистого стафілокока *Staphylococcus aureus* і  $\beta$ -гемолітичних стрептококів (*Streptococcus pyogenes* і *Streptococcus group G*) у пацієнтів основної групи були істотно вищими в основній групі, ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). У соматично здорових підлітків  $\beta$ -гемолітичний стрептокок на слизовій оболонці ясен знайдено в одиничному випадку (при мінімальному ступені колонізації), а золотистий стафілокок взагалі не виявлено. У підлітків

Таблиця 2

Популяційний рівень мікроорганізмів (Ig КУО/мл) пацієнтів з різним ступенем важкості гінгівіту

Групи мікроорганізмів	Основна група (n=38)		Група порівняння (n=25)		Контроль (n=20)
	легкий ступінь (n=16)	середній ступінь (n=22)	легкий ступінь (n=12)	середній ступінь (n=13)	
$\alpha$ -гемолітичний <i>Streptococcus sp.</i>	6,36±0,15*	6,33±0,16*	5,03±0,35	4,99±0,23	4,74±0,30
$\beta$ -гемолітичний <i>Streptococcus pyogenes</i>	4,94±0,34*	5,82±0,18*†	4,35±0,14*	4,00±0,03*	3,00±0,03
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,25±0,11*	4,23±0,10*†	3,57±0,27*	4,50±0,20*†	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4,53±0,28*	4,40±0,31*	3,52±0,19	3,80±0,24	3,78±0,20
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	3,99±0,17*	5,62±0,37*†	3,87±0,11*	4,69±0,22*†	3,39±0,08
<i>Neisseria sp.</i>	4,08±0,25*	3,50±0,14 †	4,13±0,27*	3,85±0,34 †	3,57±0,22
<i>Micrococcus luteus</i>	3,70±0,03*	4,00±0,03*	4,00±0,03*	0 †	0
<i>Corynebacterium sp.</i>	4,43±0,11*	3,35±0,12*†	3,57±0,14*	4,05±0,27*	3,00±0,03
<i>Candida sp.</i>	4,34±0,24*	4,10±0,23*	3,00±0,03*	4,00±0,03*†	0

Примітка: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з контролем; † – при порівнянні пацієнтів з гінгівітом легкого та середнього ступеня у відповідних групах.

з катаральним гінгівітом, особливо на фоні гастроуденальної патології, спостерігалось також підвищення рівнів колонізації слизової ясен в зоні ураження такими представниками транзиторної мікрофлори ротової порожнини, як епідермальний стафілокок, стоматokok коринебактерії (дифтероїди). Крім того, на слизовій оболонці ясен 23,7±3,03% пацієнтів основної групи і 8,0±1,94% пацієнтів групи порівняння встановлено присутність дріжджоподібних грибів роду *Candida* із масивністю колонізації 4,23±0,16 КУО/мл і 3,50±0,14 КУО/мл відповідно. У жодного підлітка з контрольної групи дріжджоподібних грибів у кількості  $\geq 3,0$  КУО/мл (що є межею чутливості застосованого методу дослідження) не знайдено.

У підлітків із катаральним гінгівітом, як основної групи, так і групи порівняння, спостерігається достовірно вища частота колонізації слизової оболонки ясен бактеріями-продуцентом пероксиду водню – відповідно 52,4±2,4 і 50,0±2,5% ( $p < 0,01$ ) проти 6,7±1,67% у здорових підлітків без стоматологічної і соматичної патології. Переважна більшість продуцентів пероксиду водню серед представників аеробної і факультативно-анаеробної мікрофлори ясен належить до  $\beta$ -гемолітичних стрептококів і стоматokokів.

Нами проаналізовано також характер мікрофлори ясен пацієнтів обох груп залежно від ступеня важкості катарального гінгівіту (табл. 2).

У підлітків основної групи при середньому ступені важкості запального процесу спостерігаються достовірно вищі рівні колонізації слизової оболонки ясен  $\beta$ -гемолітичними

стрептококами, золотистим стафілококом і стоматokokом ( $p < 0,05$ ), ніж при гінгівіті легкого ступеня. Водночас спостерігається зворотна залежність між ступенем важкості гінгівіту і масивністю колонізації слизової нейсеріями і коринебактеріями.

Одержані результати мікробіологічних досліджень свідчать, що найбільш імовірною причиною виникнення запального процесу в яснах може бути розвиток орального дисбіозу на тлі соматичної патології (хронічного гастроуденіту) у поєднанні з недостатньою гігієною ротової порожнини. Виявлені факти повинні бути враховані при розробці схем лікування та профілактики даної патології у підлітків.

## Висновки

1. Поширеність катарального гінгівіту серед підлітків із хронічним гастроуденітом є вищою, ніж у підлітків без супутньої соматичної патології.

2. У підлітків із катаральним гінгівітом, що перебігає на тлі хронічного гастроуденіту, спостерігаються більш виразні кількісні та якісні зміни мікробіоценозу ясен.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у науковому обґрунтуванні підходів до профілактики та лікування катарального гінгівіту у підлітків із хронічними гастроуденітами з урахуванням індексної оцінки стану тканин пародонта та особливостей мікробіоценозу, що дозволить запобігти розвитку важких форм ураження тканин пародонту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Дослідження проводилося без участі фармацевтичних компаній.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Безвушко ЕВ. (2008). Особливості формування патології тканин пародонта у дітей, що проживають у різних екологічних умовах. Вісник стоматології. 2: 97—101.
2. Богату СІ, Яременко ІІ, Любченко ОА, Шнайдер СА, Левицький АП. (2017). Стан тканин ротової порожнини у хворих на гастрит. Вісник стоматології. 4: 23—26.
3. Вольф Герберт Ф, Эдит М Ратейцхак, Клаус Ратейцхак. (2014). Пародонтология. Москва: Издательство Медпресс-информ: 548.
4. Дичко ЕН, Ковач ІВ, Хотімська ЮВ, Федоряк НВ. (2012). Частота стоматологічних захворювань у дітей. Медичні перспективи. 17; 2: 114—116.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. (1987). Под ред. ВВ Меньшикова. Москва: Медицина: 316—317.
6. Леус ПА, Юдина НА. (2016). Заболевания пародонта. Минск: Энергопресс: 350.
7. Малий ДЮ, Антоненко МЮ. (2013). Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект. Український науково-медичний молодіжний журнал. 4: 41—43.
8. Мащенко ІС, Самойленко ВА, Пиндус ТО. (2012). Діагностична та прогностична значущість показників біоценозу та локального імунітету при хронічному генералізованому катаральному гінгівіті юнаків. Современная стоматология. 3: 54—57.
9. Моісеєнко РО, Дудіна ОО, Гойда НГ. (2017). Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011—2015 роки. Современная педиатрия. 2(82): 17—27.
10. Назарян РС, Ткаченко МВ. (2016). Визначення окремих компонентів стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз. Український стоматологічний альманах. 2; 1: 80—83.
11. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т; пер. с англ. Под ред. Дж Хоулта, Н Крига, П Снита, Дж Стейли, С Уильямса (1997). 9-е изд. Москва: Мир: 553—559.
12. Пархоменко ЛК. (2017). Медико-соціальні проблеми підліткового віку та шляхи їх вирішення. Современная педиатрия. 4(84): 16—21.
13. Пересипкіна ТВ. (2014). Стан здоров'я та прогноз поширеності захворювань серед підлітків України. Здоровье ребенка. 8(59): 12—15.
14. Романенко ЕГ. (2012). Характер и частота изменений в полости рта у детей с хроническим гастродуоденитом. Здоровье ребенка. 1(36): 70—73.
15. Савичук НО. (2015). Коррекция микробиологических нарушений в составе лечебно-профилактических мероприятий у детей с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. Дельта Дайджест. 1: 5—8.
16. Смоляр НИ, Солонько ГМ. (2012). Санация полости рта у детей с отягощенным соматическим анамнезом. Новости стоматологии. 4: 16—20.
17. Хоменко ЛА, Дуда ОВ. (2013). Стоматологический и иммунный статус детей с хроническими соматическими заболеваниями. Стоматология детского возраста и профилактика. 12; 4(47): 57—60.
18. Periodontal disease. More than just gums (2014). Mayo Clin Health Lett. 32; 10:ZE01—4.

**Сведения об авторах:**

**Лисецкая Ирина Сергеевна** — ассистент каф. детской стоматологии Ивано-Франковского НМУ.

Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

**Рожко Николай Михайлович** — д.мед.н., проф., ректор Ивано-Франковского НМУ.

Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

**Куцик Роман Владимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии Ивано-Франковского НМУ.

Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Статья поступила в редакцию 26.02.2018 г., принята к печати 30.08.2018 г.

УДК 616.151.514-053.2-071.1(079.5=83)

А.І. Маркін

## Конструктивна валідність української версії запитальника HAEMO-QoL

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):26-32; doi 10.15574/SP.2018.93.26

Описано процедуру та результати дослідження конструктивної валідності (КВ) української версії запитальника Haemo-QoL.

**Мета:** дослідити КВ української версії запитальника Haemo-QoL для оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖПЗЗ), дітей з гемофілією.**Матеріали і методи.** Проаналізовано дані обстеження 106 респондентів-учасників дослідження (53 дітей, хворих на гемофілію А, та 53 їхніх батьків) кореспондентським методом. Анкетування проводилось з використанням пілотної української версії запитальника Haemo-QoL у формі індивідуального та електронного інтерв'ювання. Визначено показники інтенсивності суглобового болю з використанням візуальної аналогової шкали інтенсивності болю Вонга—Бейкера (ВАШІБ) у 53 пацієнтів, хворих на гемофілію А. Конструктивна валідність запитальника визначалася з використанням наступних методів: методу «відомих груп», аналізу кореляційних зв'язків у межах структури запитальника та за зовнішніми критеріями.**Результати.** Встановлено, що ЯЖПЗЗ є найгіршою у пацієнтів із важкою формою гемофілії А і найкращою при легкій формі захворювання; батьки оцінюють ЯЖПЗЗ гірше, ніж діти. ЯЖПЗЗ достовірно погіршується зі збільшенням кількості крововиливів у суглоби; показники шкали «Фізичне здоров'я» достовірно корелюють з показниками ВАШІБ. Найбільші коефіцієнти кореляції виявлено між змістовно подібними шкалами «Фізичне здоров'я» та «Спорт і школа», які найменше корелюють зі шкалами соціального функціонування.**Висновки.** Пілотна українська версія запитальника Haemo-QoL має достатню КВ для використання її у вітчизняній практичній та теоретичній медицині як інструмента оцінки ЯЖПЗЗ у пацієнтів з гемофілією А та їхніх батьків.**Ключові слова:** гемофілія А, діти, валідація запитальника, якість життя, валідність.

### Construct validity of the Ukrainian version of Haemo-QoL questionnaire

A.I. Markin

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The article describes the procedure and study outcomes of the construct validity of the Ukrainian version of Haemo-QoL questionnaire.

**Objective:** to investigate the construct validity (CV) of the Ukrainian version of the questionnaire for assessing the health-related quality of life (HR-QoL) of children with haemophilia.**Materials and methods.** The survey data of 106 respondents-participants (53 children with haemophilia A and 53 their parents) were analysed by the correspondent method. The questionnaire survey was conducted using the pilot Ukrainian version of Haemo-QoL Questionnaire via individual and electronic interviewing. For assessing of joint pain intensity, the Wong-Baker Faces Pain Rating Scale (FPS) in 53 patients with haemophilia A was used. The construct validity (CV) assessment of questionnaire was conducted using the following methods: known-groups technique, correlation relationship analysis within the questionnaire structure and using «external criteria».**Results.** It was found that the worst HR-QoL was in the group of patients with severe course of haemophilia A, and the best one was admitted in mild course of the disease; HRQoL evaluated by parents was lower than by their children. HRQoL significantly deteriorated with increase in the number of haemarthrosis; the indicators of the «Physical Health» scale reliably correlated with the FPS indicators. The highest correlation coefficients were found between the content-like scales: Physical Health and Sport & School, which are the least correlated with the social functioning scales.**Conclusions.** The pilot Ukrainian version of Haemo-QoL Questionnaire has sufficient CV for its use in the national practical and theoretical medicine as a HRQoL assessment instrument in haemophilic patients and their parents.**Key words:** haemophilia A, children, validation of questionnaire, quality of life, validity.

### Конструктивная валидность украинской версии опросника Haemo-QoL

А.И. Маркин

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Описаны процедура и результаты исследования конструктивной валидности (КВ) украинской версии опросника Haemo-QoL.

**Цель:** исследовать КВ украинской версии опросника Haemo-QoL для оценки качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСсЗ), больных гемофилией детей.**Материалы и методы.** Проанализированы данные обследования 106 респондентов-участников исследования (53 больных гемофилией А детей и 53 их родителей) корреспондентским методом. Анкетирование проводилось с использованием пилотной украинской версии опросника Haemo-QoL в форме индивидуального и электронного интервьюирования. Определены показатели интенсивности суставной боли с использованием визуальной аналоговой шкалы интенсивности боли Вонга—Бейкера (ВАШІБ) у 53 пациентов с гемофилией А. Конструктивная валидность опросника определялась с использованием следующих методов: метода «известных групп», анализа корреляционных связей в пределах структуры опросника и по «внешним критериям».**Результаты.** Установлено, что КЖСсЗ является наихудшим у пациентов с тяжелой формой гемофилии А и лучшим при легкой форме гемофилии; родители оценивают КЖСсЗ хуже своих детей. КЖСсЗ достоверно ухудшается с увеличением количества кровоизлияний в суставы; показатели шкалы «Физическое здоровье» достоверно коррелируют с показателями ВАШІБ. Наибольшие коэффициенты корреляции определены между содержательно подобными шкалами: «Физическое здоровье» и «Спорт и школа», которые меньше коррелируют со шкалами социального функционирования.**Выводы.** Пилотная украинская версия опросника Haemo-QoL обладает достаточной КВ для использования ее в практической и теоретической медицине в качестве инструмента оценки КЖСсЗ у пациентов с гемофилией А и их родителей в Украине.**Ключевые слова:** гемофилия А, дети, валидация опросника, качество жизни, валидность.

### Вступ

У світовій медичній практиці розроблено та впроваджено декілька запитальників для оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖПЗЗ) дітей з гемофілією. За даними аналізу літератури, найбільш дослідженим та апробованим є запитальник Haemo-QoL

[9,10,17,19,23,28,30,31]. На сьогодні валідованої української версії даного запитальника немає [2,12]. Соціокультурна та лінгвістична адаптація української тест-версії даного запитальника описана в окремому дослідженні [3]. Однак мовна та концептуальна еквівалентність тест-версії оригіналу не може гарантувати

загальну придатність запитальника відображає результативну оцінку його цільової функції у новому етнолінгвістичному середовищі [2]. Відтак для його легітимного застосування у практичній та теоретичній медицині необхідне проведення комплексного психометричного аналізу даного запитальника з визначенням відповідних характеристик. Згідно з міжнародними рекомендаціями, аналіз психометричних характеристик (ПХ) інструментів для оцінки якості життя (ОЯЖ) є необхідним та безальтернативним етапом як створення нового інструмента, так і адаптації вже існуючого до умов нового етнолінгвістичного середовища [8,11,15,18,31]. Водночас слід зазначити, що сьогодні немає єдиного сформованого алгоритмічного підходу до процесу проведення психометричного аналізу запитальників, вимог щодо застосування чітко визначених методів такого аналізу. Незважаючи на це, в абсолютній більшості керівництв та рекомендацій щодо проведення крос-культурної адаптації інструментів ОЯЖ під психометричним аналізом розуміють дослідження трьох основних ПХ: валідності, надійності та сприйнятності [2,4,8,11,15,18,31].

Задовільні ПХ дають змогу визнати запитальник валідованим, тобто допустимим для застосування в практичних та теоретичних галузях. Для уникнення плутанини термінів важливо зауважити, що терміни «валідність» та «валідація», як і їх семантичні похідні, у літературі вживаються у двох різних змістово-специфічних значеннях. Терміни «валідація», або «валідований запитальник» чи «валідована версія», застосовуються у контексті загальної характеристики запитальника, що визначає та характеризує його придатність до застосування, тобто його легітимність. У такому значенні запитальник вважається апріорно адаптованим, маючи задовільні ПХ. Термін «валідність» застосовується у контексті однієї з ПХ конкретного інструмента, яка відображає здатність даного інструмента достовірно виконувати ту основну функцію, яку він повинен виконувати, однак без підтвердження здатності достовірного відображення даної цільової функції у динаміці при змінності чи незмінності клінічних характеристик захворювання. У даній публікації описана процедура дослідження валідності як однієї з характеристик психометричного аналізу.

Існує ряд методів визначення валідності запитальників, але загалом, за твердженням А.А. Новик, «дослідження кожного з них наці-

лено на виконання одного і того ж завдання — оцінка достовірності показників шкал опитувальника» [4]. Прийнято виділяти чотири основні види валідності: зовнішню (в англійській літературі «face validity»), змістову («content validity»), критеріальну («criterion validity») та конструктивну (КВ) («construct validity») [4,6,25]. Вивчення зовнішньої та змістової валідності нами проведено в окремому дослідженні. Критеріальну валідність розділяють на два основні типи: поточну (ПоВ) та прогностичну (ПрВ). ПоВ, як і змістова валідність, переважно використовується при створенні нового запитальника. Її дослідження передбачає паралельне використання іншого інструмента ОЯЖ, так званого «золотого стандарту», з доведеною раніше валідністю в даній групі респондентів. На жаль, нами не знайдено українських версій інших запитальників із доведеною валідністю у групі пацієнтів, хворих на гемофілію, що зумовлює неможливість визначення ПоВ на даний час. ПрВ визначає, наскільки прогностично значущою може бути поточна оцінка показників якості життя (ЯЖ) у перспективному перебігу захворювання, тобто вона залишається не доведеною до настання певного часового проміжку. Водночас ПрВ не може бути мірою критичного визначення валідності адаптованого інструмента при задовільних показниках змістової на КВ, на відміну від створення нового запитальника. Враховуючи це, а також беручи до уваги відсутність необхідності застосовувати ПрВ в адаптаційних процесах, ми не вважаємо за необхідне проводити дану оцінку.

Конструктивна валідність характеризує, наскільки достовірно структура запитальника здатна виміряти ту основну характеристику, яку він повинен визначати [4], та, за вдалим висловом О.А. Volaginwa, «КВ не має критеріїв для порівняння, а лишень використовує гіпотетичні конструкції» [6]. Відповідно, визначається КВ шляхом висування гіпотез та їхньої статистичної перевірки у дослідженні [1]. Серед методів оцінки КВ розрізняють метод «відомих груп», факторний аналіз, оцінку кореляційного зв'язку із «зовнішніми критеріями», тестування гіпотез та ряд інших [6]. В існуючих сьогодні рекомендаціях немає чітких вимог щодо вибору методики перевірки КВ, що зумовило різні підходи та обсяги її визначення у різних дослідженнях [1,4].

**Мета** роботи: дослідити КВ української повної версії запитальника для оцінки ЯЖПзЗ

дітей з гемофілією Наето-QoL та визначити придатність до застосування даної версії запитальника за характеристикою KB.

### Матеріал і методи дослідження

Для ОЯЖ застосовано етнолінгвістично адаптовану повну українську версію запитальника Наето-QoL [3]. Використано шість версій даного запитальника: три версії запитальника (з урахуванням вікових груп обстежених) для дітей: версія Ід — для дітей віком 4–7 років, Ід — 8–12 років, ІІд — 13–16 років; три аналогічні версії запитальника для батьків дітей відповідних вікових груп (Іб, ІІб, ІІІб). Структурне навантаження запитальника становлять для версії Ід/б — 8 шкал / 21 запитання, Ід/б — 10 шкал / 64 запитання, ІІд/б — 12 шкал / 77 запитань: шкала «Фізичне здоров'я» (ФЗ), «Самопочуття» (СП), «Самооцінка» (СО), «Сім'я» (С), «Друзі» (Д), «Підтримка оточуючих» (ПО), «Інші люди» (ІЛ), «Спорт та школа» (СШ), «Життя з гемофілією» (ЖГ), «Лікування» (Л), «Майбутнє» (М), «Відноси-

ни» (В). Кількість запитань у шкалах варіює від 2-х до 10-и. Для оцінки інтенсивності суглобового болю використано модифіковану 5-бальну візуальну аналогову шкалу інтенсивності болю Вонга—Бейкера (ВАШІБ). Проведено аналіз медичних карт стаціонарного хворого.

Дослідження проводилося на базі Центру тромбозу та гемостазу у дітей КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (м. Львів). У дослідженні взяли участь 106 респондентів: 53 дитини, хворі на гемофілію А (27 дітей з важкою (ВГ), 18 із середньоважкою (СГ) та 8 із легкою формою гемофілії (ЛГ)); усі діти — хлопчики; середній вік дітей становив 10 років (від 5 до 16 р.); а також 53 батьків відповідних дітей (42 матері, 11 батьків). Дане дослідження проводилося кореспондентським методом у формі індивідуального (84 респонденти, у тому числі усі респонденти групи І д/б) та електронного (22 респонденти) інтерв'ювання. Паралельно із заповненням бланків запитальника усі діти-респонденти заповнювали ВАШІБ Вонга—

Таблиця 1

Показники ЯЖПз у дітей з гемофілією А та їхніх батьків в усіх вікових групах

Шкала	Група	N	Ступінь важкості гемофілії А			H
			TSS ЛГ (n=16)	TSS СГ (n=36)	TSS ВГ (n=54)	
ФЗ	Д	53	0,00 (0,00; 3,57)	30,36 (10,71; 53,57)	53,57 (39,29; 71,43)	23,39*
	Б	53	0,00 (0,00; 5,35)	30,36 (12,50; 50,00)	60,71 (43,75; 75,00)	27,87*
СП	Д	53	3,35 (0,00; 4,91)	18,30 (3,57; 31,25)	33,33 (17,86; 0,00)	16,77**
	Б	53	3,57 (0,00; 6,70)	17,86 (8,33; 34,38)	40,63 (21,43; 53,13)	23,19*
СО	Д	53	2,35 (0,00; 6,95)	25,00 (11,11; 30,00)	25,00 (13,89; 45,00)	14,63**
	Б	53	9,16 (6,53; 12,50)	25,00 (12,50; 44,44)	35,00 (25,00; 47,22)	14,73**
С	Д	53	13,75 (5,00; 20,00)	20,94 (6,25; 50,00)	62,50 (50,00; 75,00)	26,75*
	Б	53	12,50 (10,00; 32,50)	38,75 (18,75; 43,75)	65,63 (55,00; 75,00)	33,34*
Д	Д	53	0,00 (0,00; 12,50)	20,84 (7,29; 34,38)	50,00 (31,25; 62,50)	20,36**
	Б	53	9,38 (3,13; 18,75)	25,00 (12,50; 25,00)	50,00 (31,25; 62,50)	29,36*
ПО	Д	39	6,25 (0,00; 12,50)	25,00 (8,33; 56,25)	37,50 (37,50; 56,25)	13,88**
	Б	39	0,00 (0,00; 6,25)	25,00 (8,33; 43,75)	50,00 (31,25; 56,25)	16,36**
ІЛ	Д	53	0,00 (0,00; 2,08)	14,59 (0,00; 25,00)	25,00 (16,67; 37,50)	19,76**
	Б	53	2,08 (0,00; 8,33)	12,50 (4,17; 25,00)	37,50 (20,83; 50,00)	25,80*
СШ	Д	53	8,68 (2,96; 14,59)	35,25 (21,88; 50,00)	50,00 (43,75; 69,44)	25,73*
	Б	53	6,25 (5,56; 11,46)	37,50 (21,43; 50,00)	58,33 (47,22; 69,44)	27,50*
ЖГ	Д	39	6,07 (3,57; 17,86)	17,86 (14,29; 28,57)	42,86 (32,14; 53,57)	17,06**
	Б	39	10,00 (5,00; 12,50)	21,43 (18,75; 25,00)	42,86 (32,14; 53,57)	27,40*
Л	Д	53	н/в	25,00 (15,63; 50,00)	50,00 (25,00; 57,14)	<b>p=0,173</b> U=134
	Б	53	н/в	25,00 (15,63; 37,50)	50,00 (32,14; 57,14)	U=82,5**
М	Д	15	7,29 (6,25; 8,33)	12,50 (12,50; 40,63)	34,41 (31,32; 50,00)	7,55***
	Б	15	6,25 (6,25; 6,25)	18,75 (9,38; 31,25)	40,63 (28,16; 50,00)	8,05***
В	Д	15	0,00 (0,00; 0,00)	12,50 (0,00; 25,00)	31,25 (25,00; 62,50)	9,06***
	Б	15	0,00 (0,00; 0,00)	12,50 (0,00; 31,25)	50,00 (37,50; 75,00)	8,58***
зЯЖ	Д	53	5,66 (4,17; 8,48)	24,22 (18,75; 32,07)	43,35 (37,04; 52,18)	30,63*
	Б	53	7,65 (5,26; 11,59)	25,68 (17,24; 32,55)	48,22 (38,66; 55,99)	36,40*

Примітки: \*p<0,00001; \*\*p<0,001; \*\*\*p<0,05; U — U-критерій Мана—Вітні; N — загальна кількість обстежених; n — кількість обстежених з відповідною формою гемофілії А; H — H-критерій Крускала—Волліса; н/в — TSS не визначалася, Д — діти, Б — батьки, зЯЖ — загальна ЯЖПз.

Бейкера. Усі учасники дослідження вільно володіли українською мовою, були детально поінформовані про мету та хід дослідження.

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 респондентів.

Конструктивна валідність оцінювалась методами «відомих груп», аналізу кореляційних зв'язків у межах структури запитальника та аналізу кореляцій шкал запитальника із «зовнішніми критеріями». Для оцінки методом «відомих груп» пацієнтів було розподілено на три групи залежно від форми захворювання: ЛГ, СГ та ВГ. Респондентів із СГ та ВГ поділено на дві групи — діти та батьки. Враховуючи результати досліджень залежності показників ЯЖПзЗ від форми захворювання, проведених у інших країнах [5,9,21,22,29], було зроблено наступні припущення:

1. ЯЖПзЗ пацієнтів з гемофілією погіршується відповідно до ступеня важкості захворювання: найгірша ЯЖПзЗ у пацієнтів з ВГ, найкраща — у пацієнтів з ЛГ.

2. ЯЖПзЗ за оцінкою дітей краща, ніж за оцінкою їхніх батьків.

При аналізі кореляційних зв'язків у межах структури запитальника припущено, що, по-перше, сумарні показники ЯЖПзЗ схожих шкал корелюють між собою більше, ніж з іншими шкалами. Зокрема шкала «ФЗ» та шкала «СШ» оцінюють фізичну активність пацієнтів та є взаємопов'язаними в наступному контексті: погіршення фізичного стану впливає на фізичну активність у школі та заняття спортом та повинні корелювати між собою сильніше за інші шкали запитальника, зокрема шкали, які належать до соціального функціонування; бали відповіді на запитання «Як твоє загальне здоров'я?» та «Наскільки сильно тебе/Вас турбує гемофілія/Вашої дитини?» корелюють зі загальним показником ЯЖПзЗ.

При проведенні кореляційного аналізу за «зовнішніми критеріями» у якості зовнішніх критеріїв обрано кількість крововиливів у суглоби за останній місяць та ВАШБ. Пацієнтів розподілено на три групи: група I — не було крововиливів у суглоби, II — 1 крововилив, III —  $\geq 2$  крововиливів у суглоби. ВАШБ заповнювали усі діти з гемофілією. Виходячи з цього та із відомих досліджень [5,7,14,22,24,25,27,29], припускаємо наступне:

по-перше, зі збільшенням кількості крововиливів погіршується загальний показник ЯЖПзЗ, з максимально достовірною кореляційною залежністю зі шкалами «ФЗ» та «СШ»; по-друге, показники ВАШБ корелюють із показниками шкали «ФЗ».

Показники ЯЖПзЗ за відповідною шкалою представлені у вигляді «transmuted scale score» (TSS) відповідно до відомої формули [16], причому вищі показники TSS свідчать про гіршу ЯЖ, а нижчі — про кращу, з інтервалом допустимих значень від «0» до «100» балів (де «0» — максимально хороша ЯЖ, а «100» — максимально погана ЯЖ). Така трансформація необхідна для можливості порівняння шкал запитальників із різною кількістю запитань та, відповідно, загальним балом. Загальна ЯЖПзЗ для кожного респондента визначена як середнє балів (TSS) усіх шкал запитальника. У дослідження включені дані шкал/запитальників з кількістю відповідей на пункти  $\geq 50\%$ .

Відповіді на запитання шкали «Загальне здоров'я» (ЗЗ), та бали, отримані при аналізі відповідей на додаткове запитання «Наскільки сильно тебе/Вас турбує гемофілія/Вашої дитини?», трансформовані у відсоткову шкалу від 0 до 100% за відомою формулою [16], де результат 0% — ЗЗ максимально хороше/зовсім не турбує, 100% — ЗЗ максимально погане/дуже сильно турбує.

Для статистичного дослідження попередньо було проведено аналіз груп на нормальність розподілу, використовуючи аналіз ексцесу та асиметрії, тести Колгоморова—Смірнова та Шапіро—Вілка, а також аналіз гістограм та нормограм розподілу. З огляду на те, що більшість показників за характеристикою розподілу відрізнялися від нормального, результати дослідження представлені у вигляді Me (25%;75%) де Me — медіана, 25% — перший квартиль (25-й процентиль), 75% — третій квартиль (75-й процентиль). Для проведення кореляційного аналізу використовували коефіцієнт кореляції Пірсона та ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена, Н-критерій Крускала—Уолліса, U-критерій Мана—Вітні. Значення  $p < 0,05$  характеризувалося як статистично достовірна різниця. Для статистичного аналізу отриманих даних було використано програмне забезпечення SofaStat v.1.4.6 [20].

### Результати дослідження та їх обговорення

*Дослідження KB методом «відомих груп».* Узагальнені дані показників ЯЖПзЗ у дітей та їхніх батьків наведені у табл. 1.

Таблиця 2

**Коефіцієнти кореляції між TSS шкал запитальника для усіх обстежених із середньоважкою та важкою формою гемофілії**

	ФЗ	СП	СО	С	Д	ПО	ІЛ	СШ	ЖГ	Л	М	В
ФЗ	1.000	0,801**	0,681**	0,658**	0,593**	0,566**	0,748**	0,822**	0,675**	0,248*	0,797**	0,810**
СП	0,801**	1.000	0,755**	0,560**	0,581**	0,573**	0,756**	0,743**	0,609**	0,235*	0,616**	0,506**
СО	0,681**	0,755**	1.000	0,533**	0,489**	0,540**	0,633**	0,717**	0,504**	0,175	0,516**	0,658**
С	0,658**	0,560**	0,533**	1.000	0,679**	0,576**	0,602**	0,680**	0,655**	0,368**	0,596**	0,788**
Д	0,593**	0,581**	0,489**	0,679**	1.000	0,600**	0,619**	0,558**	0,691**	0,482**	0,767**	0,785**
ПО	0,566**	0,573**	0,540**	0,576**	0,600**	1.000	0,572**	0,594**	0,498**	0,363**	0,761**	0,717**
ІЛ	0,748**	0,756**	0,633**	0,602**	0,619**	0,572**	1.000	0,677**	0,630**	0,279*	0,778**	0,566**
СШ	0,822**	0,743**	0,717**	0,680**	0,558**	0,594**	0,677**	1.000	0,692**	0,259*	0,664**	0,688**
ЖГ	0,675**	0,609**	0,504**	0,655**	0,691**	0,498**	0,630**	0,692**	1.000	0,534**	0,741**	0,706**
Л	0,248*	0,235*	0,175	0,368**	0,482**	0,363**	0,279*	0,259*	0,534**	1.000	0,577**	0,614**
М	0,797**	0,616**	0,516**	0,596**	0,767**	0,761**	0,778**	0,664**	0,741**	0,577**	1.000	0,709**
В	0,810**	0,506**	0,658**	0,788**	0,785**	0,717**	0,566**	0,688**	0,706**	0,614**	0,709**	1.000

Примітка: \* — достовірний коефіцієнт кореляції ( $p < 0,05$ ), \*\* — достовірний коефіцієнт кореляції ( $p < 0,01$ ).

З наведених даних очевидно, що загальна ЯЖПзЗ має виразну залежність від форми важкості захворювання у дітей з гемофілією А в Україні наступним чином: найвищі показники, та відповідно, найгіршу ЯЖ виявлено у пацієнтів із ВГ, а найнижчі показники — у пацієнтів із ЛГ, і ця різниця була статистично достовірною ( $p < 0,00001$ ,  $N = 30,63$ ). Аналогічні дані, які були також статистично достовірними, отримані і при аналізі загальної ЯЖПзЗ у батьків. Такі результати подібні до результатів інших дослідників, які демонструють залежність ЯЖПзЗ від важкості гемофілії в інших країнах [13,17,19,22].

При аналізі показників TSS окремих шкал запитальника виявлено, що найгіршою ЯЖПзЗ була у пацієнтів з ВГ, а найкращою — при ЛГ, і така різниця була статистично достовірною для усіх шкал, за винятком шкали «Л» у дітей, у дітей та батьків при значенні  $H$ -критерію від 7,55 у шкалі «М» у дітей до 33,34 у шкалі «С» у батьків. У шкалі «Л» дані представлені лише у пацієнтів із СГ та ВГ через відсутність достатньої для аналізу кількості відповідей пацієнтів із ЛГ. Слід також зазначити, що попри відсутність статистично достовірної різниці у показниках ЯЖПзЗ у дітей з СГ та ВГ для шкали «Л» ( $p = 0,173$ ,  $U = 134$ ), медіана показників TSS при ВГ є більшою за СГ рівно вдвічі, а середні TSS у пацієнтів із ВГ склали  $43,37 (\pm 24,2)$ , тоді коли для СГ —  $31,89 (\pm 24,1)$ , і такі дані можна розцінити як наявну різницю ЯЖПзЗ між СГ та ВГ. Однак для статистично достовірного обґрунтування таких висновків, ймовірно, необхідне проведення подібного порівняння у майбутньому з більшою вибіркою пацієнтів та з огляду на метод і режим лікування, які не враховані в даному дослідженні. З обережні-

стю слід також ставитися до отриманих даних різниці TSS у респондентів за шкалами «М» та «В» через малу кількість респондентів із ЛГ (2 дітей та 2 батьків), навіть враховуючи статистично достовірну різницю між TSS як у батьків, так і дітей ( $p < 0,05$ ).

Оцінюючи різницю між загальною оцінкою ЯЖПзЗ у батьків та дітей без диференціювання на групи за важкістю захворювання, ми встановили, що батьки оцінюють ЯЖПзЗ своїх дітей дещо гірше, ніж діти, з рівнем TSS 34,38 (22,19; 47,70) у батьків та 32,55 (21,71; 43,35) у дітей. Однак ця різниця не була статистично достовірною ( $p = 0,498$  при  $U$  Манна-Вітні 1845,5). Одночасно дещо гірші показники ЯЖПзЗ у батьків виявлені як при порівнянні у респондентів із СГ, так і з ВГ окремо. Слід зазначити, що отримані нами дані подібні до даних досліджень інших авторів, які продемонстрували переважно гірші показники оцінки ЯЖПзЗ батьками [10,32].

Дослідження КВ методом порівняння зі «зовнішніми критеріями». Між показником кількості крововиливів та загальною ЯЖПзЗ виявлено достовірний сильний позитивний зв'язок ( $p < 0,00001$  при показнику  $R$  Спірмена 0,778). Тобто встановлено, що при збільшенні кількості крововиливів у суглоби існує тенденція до погіршення ЯЖПзЗ. При даному порівнянні ми не диференціювали крововиливи за клінічною важкістю та їх локалізацією, а пацієнтів — за формами важкості захворювання, оскільки основним завданням було підтвердження гіпотетичної конструкції відомих досліджень щодо залежності показників ЯЖПзЗ та крововиливів у суглоби та характеристики ступеня валідності запитальника за цим критерієм. Також встановлено, що показники TSS шкал



«ФЗ» та «СШ» зростають при збільшенні кількості крововиливів, і такий зв'язок був достовірний сильний позитивний ( $p < 0,00001$  при показнику R Спірмена 0,807 та  $p < 0,00001$  при показнику R Спірмена 0,73 відповідно). Аналіз кореляційного зв'язку показників даних шкал зі «зовнішніми критеріями» проведений з урахуванням їх змістового навантаження (більшість запитань у цих шкалах стосуються фізичної активності та суб'єктивної оцінки ураження суглобів).

Між показниками оцінки інтенсивності суглобового болю, отриманими з використанням ВАШБ Вонга–Бейкера та TSS «ФЗ» у загальній групі обстежених без диференціювання за віком та формою захворювання виявлено достовірний сильний позитивний зв'язок ( $p < 0,00001$  при показнику R Спірмена 0,912). Тобто при більшому значенні показника ВАШБ існує тенденція до наявності більшого значення TSS, що характеризує погіршення ЯЖПзЗ у компоненті ФЗ при зростанні інтенсивності суглобового болю. Порівняння показників ВАШБ із показниками TSS інших шкал не проводилося через різну змістову структуру, що унеможлиблює побудову відповідної гіпотетичної конструкції для характеристики КВ.

*Дослідження КВ методом аналізу кореляційних зв'язків у межах структури запитальника.* Нами встановлено зв'язок між загальною ЯЖПзЗ дітей із СГ та ТГ та їхніх батьків. При даному порівнянні виявлено достовірний сильний позитивний зв'язок ( $p < 0,00001$  при показнику R Спірмена 0,93). Тобто при погіршенні ЯЖПзЗ у дитини, хворої на гемофілію, також погіршується ЯЖПзЗ за оцінкою її батьків. У даному випадку ми проводили парні порівняння у конкретного пацієнта та його батьків (одного з батьків). Також нами проведено порівняння загальної ЯЖПзЗ за додатковими запитаннями запитальника, які формують окрему шкалу. Порівняння TSS «ЗЗ» та загальної ЯЖПзЗ у пацієнтів з СГ та ВГ виявило достовірний прямий помірний зв'язок ( $p < 0,00001$  при показнику R Спірмена 0,53). Тобто за наявності більшого значення показника TSS «ЗЗ», що характеризує погіршення суб'єктивного відчуття власного здоров'я, погіршується і ЯЖПзЗ у конкретної дитини. Між значенням TSS шкали «Наскільки сильно тебе/Вас турбує гемофілія/Вашої дитини?» та загальною ЯЖПзЗ у дітей із СГ та ВГ зв'язку не виявлено ( $p = 0,113$ , R Спірмена = 0,188), тоді як для батьків між цими показниками

існує достовірний прямий помірний зв'язок ( $p = 0,0002$  при показнику R Спірмена 0,527). Таким чином, версії запитальника для батьків володіють достатньою валідністю за критерієм КВ з усіма проаналізованими додатковими показниками, тоді як у версіях для дітей валідність виявлена лише для шкали «ЗЗ». Слід наголосити, що ці порівняння проводилися на підставі побудованих гіпотетичних конструкцій, а відтак недостатня валідність окремих складових цієї конструкції не може характеризувати валідності запитальника загалом. Однак дає можливість рекомендувати при обстеженні ЯЖПзЗ з обережністю ставитися до оцінки дитиною того, наскільки сильно її турбує гемофілія, оскільки такі дані не мають достатньої кореляції із загальною ЯЖПзЗ.

Загальні дані кореляції між різними шкалами запитальника у пацієнтів із СГ і ВГ та їхніх батьків наведені у табл. 2.

При аналізі отриманих даних зв'язок встановлено між TSS для кожної шкали запитальника без диференціювання на групи за віком, формою захворювання. Також не було поділу на групи версій запитальника для батьків та дітей, виходячи з встановленого зв'язку між даними версіями ( $p < 0,00001$  при показнику R Спірмена 0,93). Як видно з представлених даних, TSS шкали «ФЗ» має найбільший коефіцієнт кореляції із TSS шкал «СШ» (0,822,  $p < 0,01$ ), «СП» (0,801,  $p < 0,01$ ) та «В» (0,810,  $p < 0,01$ ), з яких, беручи до уваги змістове навантаження відповідних шкал, показники «СШ» та «СП» є гіпотетично залежними від ФЗ. Водночас TSS «ФЗ» мають значно нижчі коефіцієнти кореляції зі шкалами, змістове навантаження яких стосується соціальних аспектів функціонування, зокрема «Д» (0,593,  $p < 0,01$ ) та «ПО» (0,566,  $p < 0,01$ ), а TSS шкали «Д» має найбільші значення коефіцієнта кореляції із показниками «М» та «В», і це також можна обґрунтувати гіпотетичним припущенням, що відносини з протилежною статтю та дружні відносини мають суміжну соціально-психологічну основу, а відповідно й сприйняття.

Таким чином, отримані результати дослідження з використанням методів «відомих груп», кореляційного аналізу зі «зовнішніми критеріями» та у межах структури запитальника дозволяють нам стверджувати, що структура української версії запитальника Наемо-QoL може достовірно вимірювати ЯЖПзЗ у пацієнтів з гемофілією, що характеризує її задовільну КВ.

**Висновки**

Доведено, що новостворена пілотна українська версія запитальника Haemo-QoL володіє достатньою конструктивною валідністю для використання її у практичній та теоретичній

медицині в якості інструмента для оцінки ЯЖПЗ у пацієнтів із гемофілією А та їхніх батьків в Україні.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Криштопа БП, Огнев ВА, Лічман ЛЮ та ін. (2011). Адаптація опитувальника «Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire QOLCE: Parent Form» до національних умов. Україна. Здоров'я нації. 3 : 151—159.
2. Маркін АІ, Дубей ЛЯ, Комендант ХМ, Дубей НВ. (2017). Якість життя дітей з гемофілією А, пов'язана зі здоров'ям: міжнародний досвід та вітчизняні реалії. Перинатологія і педиатрія. 4 (72) : 125—133.
3. Маркін АІ, Дубей ЛЯ, Хмілярчук ЛІ. (2018). Українська версія запитальника Haemo-QoL: лінгвістична та соціокультурна адаптація. Современная педиатрия. 1(89) : 84—90.
4. Новик АА, Ионова ТИ. (2013). Исследование качества жизни в педиатрии. (2 изд., перераб. доп.). Москва : РАЕН. 136.
5. Bagheri S, Beheshtipoor N, Rambod M, Karimi M, Zare N, Hashemi F. (2013). The Quality of Life of children with Hemophilia in Shiraz, Iran. IJCBNM. 1(2) : 110—120.
6. Bolarinwa OA. (2015). Principles and methods of validity and reliability testing of questionnaires used in social and health science researches. Nigerian Postgraduate Medical Journal. 22 (4) : 195—201.
7. Brown TM, Lee WC, Joshi AV. (2009). Health-related quality of life and productivity impact in haemophilic patients with inhibitors. Hemophilia. 15(4) : 911—917.
8. Bullinger M, Quitmann J. (2014). Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. Dialogues Clin. Neurosci. 16(2) : 137—145.
9. Bullinger M, von Mackensen S, Fischer K, Khair K, Petersen C, Ravens-Sieberer U, Rocino A, Sagnier P, Tusell JM, van den Berg M, Vicariot M. (2002). Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophilic children in six European countries. Haemophilia. 8(2) : 47—54.
10. Deshbhratar DP. (2016). Comparison of Quality of Life in Adults and Children with Haemophilia. Imperial Journal of Interdisciplinary Research. 2(7) : 733—735.
11. Epstein J, Santo RM, Guillemin F. (2015). A review of guidelines for cross-cultural adaptation of questionnaires could not bring out a consensus. J Clin Epidemiol. 68 (4) : 435—441.
12. Espaldon AM, Hernandez FG. (2014). Health-related quality of life Assessment in Filipino children with Hemophilia Aged 4—16 Years in a Tertiary Hospital. J Hemat Thromboemb dis. 2(2) : 133.
13. Ferreira AA, Leite IC, Bustamante-Teixeira MT, Correa CS, da Cruz DT, Rodrigues DO, Ferreira MC. (2013). Health-related quality of life in hemophilia: results of the Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haem-a-QoL) at a Brazilian blood center. Bras Hematol Hemoter. 35(5) : 314—318.
14. Garcia-Dasi M, Aznar JA, Jimenez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, Mingot E et al. (2015). Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. Haemophilia. 21(4) : 458—464.
15. Haemo-QoL. The Quality of life assessment instrument for children and adolescents with haemophilia. Manual. Haemo-QoL Study Group. <http://haemoqol.de/scoring/manual/>
16. Haemo-QoL. The Quality of life assessment instrument for children and adolescents with haemophilia. Questionnaire. Download. Haemo-QoL Study Group. <http://haemoqol.de/questionnaire/download/#all>
17. Johnson LR, Karunakaran UD. (2014). How to Choose the Appropriate Statistical Test Using the Free Program «Statistics Open For All» (SOFA). Annals of Community Health. 2(2) : 54—62.
18. Mackensen von S, Campos G, Acquadro C, Strandberg-Larsen M. (2013). Cross-cultural adaptation and Linguistic Validation of agegroup specific haemophilia patient-reported outcome (PRO) instruments for patients and parents. Haemophilia. 19 (2) : 73—83.
19. Mercan A, Sarper N, Inanir M, Mercan HI, Zengin E, Kilic SC, Gokalp AS. (2010). Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haemo-QoL and Haem-A-QoL questionnaires) of children and adults: result of a single center from Turkey. J Pediatr Hematol Oncol. 27 (6) : 449—461.
20. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH. (1999). Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. Haemophilia. 5 : 378—385.
21. Novik A, Salek S, Ionova T. (2012). Guidelines patient — reported outcomes in hematology. Genoa: Litoprint. 210.
22. Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA. (2015). Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. Haemophilia. 21(5) : 344—358.
23. Poon JL, Doctor JN, Nichol MJB. (2014). Longitudinal changes in health-related quality of life for chronic diseases: an example in hemophilia A. Gen Intern Med. 29(3) : 760—766.
24. Runkel B, Von Mackensen S, Hilberg T. (2017). RCT — subjective physical performance and quality of life after a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia. Haemophilia. 23(1) : 144—151.
25. Sangoseni O, Hellman M, Hill C. (2013). Development and validation of a questionnaire to assess the effect of online learning on behaviors, attitude and clinical practices of physical therapists in United States regarding of evidence-based practice. Internet J Allied Health Sci Pract. 11 : 1—12.
26. Simpson ML, Valentino LA. (2012). Management of joint bleeding in hemophilia. Expert Rev Hematol. 5(4) : 459—468.
27. Taha MY, Hassan MK. (2014). Health-related quality of life in children and adolescents with hemophilia in Basra, Southern Iraq. J Pediatr Hematol Oncol. 36(3) : 179—184.
28. Tantawy AA, Mackensen SV, El-Laboudy MA, Labib JH, Mofteh F, El-Telbany MA, Mansour WA. (2011). Health-related quality of life in Egyptian children and adolescents with hemophilia A. J Pediatr Hematol Oncol. 28(3) : 222—229.
29. The Survey Research Center, Institute for Social Research, University of Michigan. Guidelines for Best Practice in Cross-Cultural Surveys. FOURTH EDITION. Revised August 2016. [http://ccsg.isr.umich.edu/images/PDFs/CCSG\\_Full\\_Guidelines\\_2016\\_Version.pdf](http://ccsg.isr.umich.edu/images/PDFs/CCSG_Full_Guidelines_2016_Version.pdf)
30. von Mackensen S, Bullinger M, Haemo-QoL Group. (2004). Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). Haemophilia. 10(1) : 17—25.
31. Williams K, Antoniou G, Jackson A, Atkins A. (2016). Parents' perception of quality of life in their sons with haemophilia. J Paediatr Child Health. 52 (12) : 1095—1098.
32. Young NL, Bradley CS, Blanchette V. (2004). Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes — Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). Haemophilia. 10(1) : 34—43.

**Сведения об авторах:**

**Маркин Андрей Игоревич** — аспирант каф. педиатрии и неонатологии ФПДО Львовского НМУ имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69. Статья поступила в редакцию 15.03.2018 г., принята к печати 11.09.2018 г.

УДК 616.24-002-008.93-053.2-074/-078

**Б.А. Насібуллін<sup>2</sup>, Л.І. Коваль<sup>1</sup>, Г.О. Корецька<sup>3</sup>**  
**Цито-енергетичний статус у дітей**  
**при позалікарняній пневмонії**

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, Україна<sup>2</sup>ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України», м. Одеса<sup>3</sup>КУ «Міська дитяча лікарня імені академіка Б.Я. Резніка», м. Одеса, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):33-36; doi 10.15574/SP.2018.93.33

**Мета:** оцінити цито-енергетичний статус при позалікарняній пневмонії (ПП) у дітей.**Матеріали і методи.** Обстежено 63 дитини з діагнозом ПП, які були розподілені на три вікові групи: 1-а (n=21) — від 1 до 6 років, 2-а (n=22) — від 7 до 13 років, 3-я (n=20) — від 14 до 18 років. Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), малатдегідрогенази (МДГ), глутаматдегідрогенази (ГДГ) визначали цитохімічним методом у лімфоцитах. Розраховували співвідношення ЛДГ/СДГ.**Результати.** Аналіз активності мітохондріальних дегідрогеназ встановив, що інактивація МДГ була типовою для дітей з ПП усіх вікових груп. У дітей 1-ї групи з ПП спостерігалася активація анаеробного енергосинтезу, на що вказувало підвищення активності ЛДГ у 1,6 разу та ЛДГ/СДГ у 1,7 разу. У хворих 2-ї групи з ПП встановлено пригнічення циклу Кребса у вигляді зниження активності МДГ у 1,6 разу та ГДГ у 2 рази. У дітей 3-ї групи ПП супроводжувалася інактивацією СДГ у 1,5, ГДГ — у 2 та МДГ у 1,7 разу та підвищенням ЛДГ/СДГ у 1,5 разу, що вказує на активацію анаеробного енергообміну. Встановлено кореляційний зв'язок між зниженням показника сатурації кисню в крові дітей з ПП та активністю СДГ (rs 0,46), ЛДГ (rs 0,56) та ГДГ (rs 0,58) p<0,01.**Висновки.** У дітей з ПП зафіксовано підвищення співвідношення ЛДГ/СДГ, зниження активності МДГ та ГДГ, що вказує на активацію анаеробного енергосинтезу та пригнічення циклу Кребса. Найбільш виразний енергодефіцит виявлено у дітей з ПП 1-ї та 3-ї вікової групи. Встановлено кореляційний зв'язок між показником сатурації крові киснем у дітей з ПП та функціонуванням циклу Кребса.**Ключові слова:** позалікарняна пневмонія, діти, енергетичний метаболізм.**Cyto-energetic status in children with community-acquired pneumonia****B.A. Nasibullin<sup>2</sup>, L.I. Koval<sup>1</sup>, G.O. Koretska<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Odesa National Medical University, Ukraine<sup>2</sup>SI «Ukrainian Scientific-Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology MoH of Ukraine», Odesa, Ukraine<sup>3</sup>CI «Reznik City Children's Hospital», Odesa, Ukraine**Objective:** to evaluate the cytoenergetic status of children with community-acquired pneumonia (CAP).**Materials and methods.** In total 63 children with diagnosed CAP were examined and divided into three age groups: group 1 (n=21) comprised children aged from 1 to 6 years, group 2 (n=22) included patients from 7 to 13 years, and group 3 (n=20) - from 14 up to 18 years. The cytochemical method was employed to detect the activity of lactate dehydrogenase (LDH), succinate dehydrogenase (SDH), malate dehydrogenase (MDH), and glutamate dehydrogenase (GDH) in lymphocytes. The LDH/SDH ratio was also calculated.**Results.** Analysis of the mitochondrial dehydrogenases activity showed that inactivation of MDH was typical for children with CAP of all age groups. Activation of anaerobic energy synthesis was observed in the children of group 1 with CAP, as indicated by a 1.6-fold activity increase in LDH and a 1.7-fold increase in LDH/SDH ratio. In patients of the 2nd group with CAP, the Krebs cycle inhibition was found as represented by a 1.6-fold decreased activity in MDH and twofold decrease in GDH. CAP in children of the group 3 was associated with inactivation of SDH by 1.5 times, half as large of GDH and MDH by 1.7 times against the background of the LDH/SDH ratio increase by 1.5 times, which indicates the anaerobic energy metabolism activation. A correlation was established between the decrease in oxygen saturation in blood of children with CAP and SDH (rs 0.46), LDH (rs 0.56) and GDH activity (rs 0.58), p<0.01.**Conclusions.** In children with CAP, an increase in LDH/SDH ratio, a decrease in MDH and GDH, which indicate activation of anaerobic energy metabolism and inhibition of the Krebs cycle were determined. The most significant energy deficiency was detected in the children of the first and the third age groups. A correlation between the oxygen saturation of blood in children with CAP and of the Krebs cycle functioning was established.**Key words:** community-acquired pneumonia, children, energy metabolism.**Цито-енергетический статус у детей при внебольничной пневмонии****Б.А. Насибуллин<sup>2</sup>, Л.И. Коваль<sup>1</sup>, А.А. Корецкая<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет, Украина<sup>2</sup>ГУ «Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Украины», г. Одесса<sup>3</sup>КУ «Городская детская больница имени академика Б.Я. Резника», г. Одесса, Украина**Цель:** оценить цито-енергетический статус при внебольничной пневмонии (ВП) у детей.**Материалы и методы.** Обследовано 63 ребенка с диагнозом ВП, которые были распределены на три возрастные группы: 1-я (n=21) — от 1 до 6 лет, 2-я (n=22) — от 7 до 13 лет, 3-я (n=20) — от 14 до 18 лет. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) определяли в лимфоцитах цитохимическим методом. Рассчитывали соотношение ЛДГ/СДГ.**Результаты.** Анализ активности митохондриальных дегидрогеназ показал, что инактивація МДГ была типична для детей с ВП всех возрастных групп. У детей 1-й группы с ВП наблюдалась активация анаэробного энергосинтеза, на что указывало повышение активности ЛДГ в 1,6 раза и ЛДГ/СДГ в 1,7 раза. У больных 2-й группы с ВП установлено угнетение цикла Кребса в виде снижения активности МДГ в 1,6 раза и ГДГ — в 2 раза. У детей 3-й группы ВП сопровождалась инактивацией СДГ в 1,5, ГДГ — в 2 и МДГ — в 1,7 раза и повышением ЛДГ/СДГ в 1,5 раза, что указывает на активацию анаэробного энергообмена. Установлена корреляционная связь между снижением показателя сатурации кислорода в крови детей с ВП и активностью СДГ (rs 0,46), ЛДГ (rs 0,56) и ГДГ (rs 0,58) p<0,01.**Выводы.** У детей с ВП зафиксировано повышение соотношения ЛДГ/СДГ, снижение активности МДГ и ГДГ, что указывает на активацию анаэробного энергосинтеза и угнетение цикла Кребса. Наиболее выраженный энергодефицит выявлен у детей с ВП 1-й и 3-й возрастной группы. Установлена корреляционная связь между показателем сатурации крови кислородом и функционированием цикла Кребса у больных ВП детей.**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, дети, энергетический метаболізм.

### Вступ

Позалікарняна пневмонія (ПП) є причиною щорічної загибелі близько 900 тисяч дітей у віці від 0 до 5 років, що становить майже 15% смертей у даній віковій групі в усьому світі [7]. В Україні фіксується до 80 000 випадків пневмонії у дітей, і летальність становить від 1,5 до 6 на 10 000 дитячого населення [2]. Таким чином, ПП залишається поширеною інфекційною хворобою у дітей, а отже патофізіологічні механізми даного захворювання потребують подальшого вивчення. Одним із таких напрямків є визначення індивідуального біоенергетичного статусу на тлі запального процесу в легеневій тканині [1].

Обумовлені імунною відповіддю реакції являють собою енергоємні процеси біосинтезу. Мітохондрія є центральним вузлом метаболізму клітини, який регулює виробництво енергії шляхом координації ланцюга перенесення електронів і циклу трикарбонових кислот, крім того дана органела виконує біосинтетичну і сигнальну функції [6,10]. Під час активації імунної клітини відбувається зміна клітинного метаболізму від катаболічної до анаболічної програми обміну речовин. У катаболічних станах макромолекули повністю деградують і транспортуються через шляхи, які генерують енергію для отримання АТФ, підтримки клітинного гомеостазу та забезпечення довгострокової виживаності клітини у стані спокою. А в анаболічному стані клітинний метаболізм реорганізується, щоб врівноважити потреби в АТФ з потребою у метаболічних інтермедіатах, які необхідні для синтезу макромолекул. Так лімфоцит перетворюється з відносно інертної клітини у клітину, що бере участь в активному зростанні і проліферації, продукуючи велику кількість ефекторних молекул [6,8,9,11].

Імунні клітини циркулюють по всьому тілу, протягом імунної відповіді вони проходять через різні тканини, що містять різноманітні умови доступності поживних речовин та кисню, при цьому забезпечують захист від патогенів та підтримують гомеостаз тканин [8,9].

У зв'язку з тим, що на етапах дозрівання дитячого організму метаболічні процеси зазнають значної модифікації, актуальним є вивчення мітохондріальної дисфункції при пневмонії у дітей різних вікових груп.

**Мета:** оцінити цито-енергетичний статус при пневмонії у дітей з урахуванням вікового фактору.

### Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилося на базі Одеської міської дитячої лікарні імені академіка Б.Я. Резніка. Під наглядом перебували 63 дитини з ПП, госпіталізовані у пульмонологічне відділення. Діти були розподілені на три вікові групи: 1 група (21) — від 1 до 6 років, 2 група (22) — від 7 до 13 років, 3 група (20) — від 14 до 18 років. Критерії включення: рентгенологічно підтверджена ПП, вік від 1 до 18 років. Критерії виключення: наявність вродженої та спадкової патології серцево-судинної та дихальної систем, хронічне захворювання дихальної та серцево-судинної систем, імунодефіцитний стан. Обстеження та лікування проводилося відповідно до наказу МОЗ України № 18 «Протокол лікування дітей з пневмонією».

Групи порівняння становили умовно здорові діти відповідного віку.

Аналіз індивідуального цито-енергетичного статусу проводили шляхом оцінки активності мітохондріальних дегідрогеназ цитохімічним методом у модифікації Клембовського. Субстратом для дослідження служили лімфоцити, виділені з периферичної крові. Оцінювали активність сукцинатдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), малатдегідрогенази (МЛТ), глутаматдегідрогенази (ГДГ) в умовних одиницях, які відповідають середній кількості гранул формазану. Також розраховували співвідношення ЛДГ/СДГ — інтегральний показник напрямків зрушень в енергетичному метаболізмі лімфоцитів [5].

Насичення крові киснем оцінювали шляхом пульсоксиметрії. Забір крові для дослідження проводився в першу добу госпіталізації.

Отримані дані підлягали аналізу за допомогою описової та порівняльної статистики із застосуванням параметричних або непараметричних методів відповідно до типу розподілу ознаки закону нормального розподілу.

При порівнянні середніх величин у сукупностях із нормальним розподілом ознаки розраховувався t-критерій Стюдента. Надійність різниці між незалежними сукупностями у випадку відмінного від нормального розподілу ознаки визначали за допомогою U-критерію Манна—Вітні. Для встановлення наявності та сили зв'язку між показниками розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена. Відмінності вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

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

Таблиця 1

Характеристика цито-енергетичного статусу при позалікарняній пневмонії у дітей

Група	Активність ферменту (у.о.)				ЛДГ/СДГ індекс
	СДГ	МДГ	ЛДГ	ГДГ	
Діти з ПП (n=63)	2,34±0,57	2,84±0,53	4,67±1,22	2,18±0,64	1,85±0,27
Здорові діти (n=57)	2,85±0,36	4,52±0,59	3,60±0,64	3,61±0,24	1,24±0,09
p	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження активності окислювально-відновних ферментів лімфоцитів у дітей з ПП не виявив значного зсуву в активності СДГ і ЛДГ, однак розрахунок співвідношення ЛДГ/СДГ показав достовірне підвищення цього індексу відносно контролю. Отже, можна припустити, що достатньої метаболізації пірувату в циклі Кребса не відбувалося, і його надлишок служив субстратом анаеробного енергосинтезу. Крім того, порушення цито-енергетичного обміну, обумовленого запальним процесом, маніфестувало інактивацією ГДГ та МДГ — ферментів, що виконують анаплеротичну функцію для циклу Кребса (табл.1).

Слід зазначити, що ГДГ використовує як НАД+, так і НАДФ+, що дозволяє ферменту грати роль і у катаболічних, і у синтетичних процесах. Пригнічення даного ферменту у дітей з ПП свідчить не тільки про зрушення в біоенергетичному статусі клітини, але й про значне зниження синтетичної функції, яка є ключовою при імунній відповіді.

Зниження активності МДГ при ПП також є відображенням дезадаптації у системі енергопродукції. Інгібування МДГ тягне за собою наступні зрушення у системі цитоенергетики: зниження залучення додаткових субстратів до циклу Кребса, блокування можливості роботи циклу Кребса в зворотному режимі з метою компенсації енергодефіциту.

Аналіз активності окислювально-відновних ферментів з урахуванням вікового фактору встановив, що інактивація МДГ була типовою для дітей з ПП усіх вікових груп.

У дітей 1-ї вікової групи з ПП спостерігалася активація анаеробного шляху енергосинтезу, на що вказувало достовірне підвищення активності ЛДГ у 1,6 разу та ЛДГ/СДГ співвідношення — у 1,7 разу (табл. 2).

Цито-енергетичний статус при ПП у хворих 2-ї вікової групи характеризувався незначним пригніченням циклу Кребса у вигляді зниження активності МДГ у 1,6 разу та ГДГ — у 2 рази (табл. 2).

Позалікарняна пневмонія у дітей 3-ї вікової групи супроводжувалася пригніченням аеробного шляху енергосинтезу, на що вказує зниження активності СДГ у 1,5 разу, ГДГ — у 2 рази й МДГ — у 1,7 разу. Зафіксоване підвищення в 1,5 рази співвідношення ЛДГ/СДГ свідчило про анаеробний шлях енергообміну для компенсації енергодефіциту (табл. 2).

Аналіз взаємозв'язку між показником насичення крові киснем та активністю окислювально-відновних ферментів циклу Кребса встановив прямий кореляційний зв'язок помірної сили між зниженням показника сатурації кисню в крові дитини з ПП і активністю СДГ (rs 0,46), ЛДГ (rs 0,56) та ГДГ (rs 0,58) у лімфоцитах (p<0,01). Кореляційний зв'язок між показником сатурації кисню у крові та активністю МДГ у лімфоцитах не зафіксовано.

При проведенні кореляційного аналізу з урахуванням вікового фактору зафіксовані наступні особливості. Кореляційний аналіз

Таблиця 2

Вікові особливості цито-енергетичного статусу при позалікарняній пневмонії у дітей

Група	Активність ферменту (у.о.)				ЛДГ/СДГ індекс
	СДГ	МДГ	ЛДГ	ГДГ	
Діти з ПП 1–6 років (n=21)	2,46±0,55	3,14±0,51*	5,98±1,13*	2,82±0,99	2,12±0,22*
Здорові діти 1–6 років (n=18)	2,75±0,18	4,86±0,14*	3,63±0,45*	3,66±0,10	1,26±0,15*
Діти з ПП 7–13 років (n=22)	2,59±0,41	2,82±0,59*	3,81±0,69	1,78±0,55*	1,33±0,83
Здорові діти 7–13 років (n=20)	2,87±0,32	4,47±0,26*	3,22±0,55	3,76±0,11*	1,12±0,21
Діти з ПП 14–18 років (n=20)	2,03±0,56*	2,43±0,54*	4,34±0,64	1,86±0,49*	2,05±0,54*
Здорові діти 14–18 років (n=19)	2,95±0,35*	4,23±0,34*	3,95±0,45	3,80±0,12*	1,33±0,34*

Примітка: \* — достовірність різниці показників у дітей з ПП та здорових відповідних вікових груп при p<0,05.

результатів обстеження дітей з ПП 1-ї вікової групи показав наявність зворотного кореляційного зв'язку помірної сили між показником сатурації кисню в крові та активністю ЛДГ ( $r_s -0,64$ ), а також прямого зв'язку з активністю ГДГ ( $r_s 0,62$ )  $p < 0,01$ . У 3-й віковій групі виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між падінням сатурації кисню в крові хворого та зниженням активності СДГ ( $r_s 0,68$ ) і ГДГ ( $r_s 0,62$ )  $p < 0,01$ . Слід зазначити, що для дітей 2-ї вікової групи не було встановлено зв'язку між рівнем сатурації кисню в крові та активністю ферментів енергетичного метаболізму.

Встановлені взаємозв'язки свідчать про вплив показника сатурації крові киснем у хворих на ПП дітей дошкільного та підліткового віку на функціонування циклу Кребса та перехід на анаеробний тип енергосинтезу.

Отримані результати вказують на те, що у дітей 1-ї і 3-ї вікових груп при ПП відзначається більш виразний енергодефіцит. Слід зазначити, що цим віковим періодам притаманна висока напруженість енергетичного обміну, пов'язана з активним ростом. Крім того, ці періоди відрізняються вразливістю енергетичного метаболізму: у дітей молодшого віку цьому сприяє незрілість ферментних та регуляторних систем, а підліткового віку — перебудова

ва метаболізму під впливом статевих гормонів [4]. Відносну стійкість біоенергетичного статусу дітей 2-ї вікової групи з ПП можна пов'язати зі стабілізацією метаболізму та накопиченням енергетичних резервів організму, а також такими фізіологічними особливостями, як відносно великий розмір серця й обсяг циркулюючої крові [3,4].

### Висновки

1. У дітей з ПП зафіксовано підвищення співвідношення ЛДГ/СДГ, зниження активності МДГ та ГДГ, що вказує на активацію анаеробного шляху енергосинтезу та пригнічення циклу Кребса.

2. Найбільш виразний дисбаланс у системі енергопродукції виявлено у дітей з ПП віком від 1 до 6 років та від 14 до 18 років.

3. Встановлено кореляційний зв'язок між показником сатурації крові киснем у хворих на ПП дітей віком від 1 до 6 років та від 14 до 18 років та функціонуванням циклу Кребса.

**Перспективи подальших досліджень:** розробити клініко-лабораторні критерії для виділення категорії дітей з порушеннями енергетичного обміну при ПП у різних вікових групах та обґрунтувати диференційовані підходи для корекції виявлених змін.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### ЛІТЕРАТУРА

1. Клембовский НВ, Сухоруков ВС. (1997). Митохондриальная недостаточность у детей. Архив патологии. 5(59) : 3—7.
2. Марушко ЮВ, Крамарев СО, Шеф ГГ. (2013). Захворювання органів дихання у дітей. Невідкладні стани у дитячій пульмонології. Київ: Харків Планета-Принт. 313.
3. Масловская АА. (2010). Особенности липидного обмена у детей. Журнал ГрГМУ. 2(30) : 12—15.
4. Тамбовцева РВ. (2011). Физиологические основы развития двигательных качеств Новые исследования. 1(26) : 5—14.
5. Хундерякова НВ, Ячкула ТВ, Федотчева НИ и др. (2017). Высокочувствительный неповреждающий способ выявления состояния митохондрий в организме путем их исследования внутри лимфоцитов крови на мазке выявление больших различий при лейкозах и миопатиях у больных детей по сравнению со здоровыми. Медицинский алфавит. 2; 20 (317) : 27—30.
6. Jin HS, Suh HW, Kim SJ, Jo EK. (2017). Mitochondrial Control of Innate Immunity and Inflammation. Immune Network. 17 (2) : 77—88.
7. Le Roux D, Zarl J. (2017). Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. Pediatr Radiol. 47: 1392—1398.
8. Loftus R, Finlay D. (2016). Immunometabolism: Cellular Metabolism Turns Immune Regulator. The Journal of Biological Chemistry. 291 (1) : 1—10.
9. Tung Chao, Haiping Wang, Ping-Chih Ho (2017). Mitochondrial Control and Guidance of Cellular Activities of T Cells. Frontiers in Immunology. 8 : 473.
10. Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. (2015). Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. Immunity. 42(3) : 406—417.
11. Yoon BR, Oh YJ, Kang SW, Lee EB, Lee WW. (2018, Jan). Role of SLC7A5 in Metabolic Reprogramming of Human Monocyte/Macrophage Immune Responses. Frontiers in Immunology. 25;9 :53.

### Сведения об авторах:

**Насибуллин Борис Абдулаевич** — д.мед.н., проф., гл.н.с. отдела фундаментальных исследований ГУ «Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины». Адрес: г. Одесса, пер. Лермонтовский, 6; тел. (048) 728 06 53.

**Коваль Лариса Ивановна** — аспирант каф. педиатрии №3 с последипломной подготовкой Одесского НМУ. Адрес: г. Одесса, ул. Дача Ковалевского, 81; тел. (048) 233 98 19.

**Корещак Анна Александровна** — зав. лабораторией КУ «Городская детская больница имени академика Б.Я. Резника». Адрес: г. Одесса, ул. Дача Ковалевского, 81; тел. (048) 233 98 19.

Статья поступила в редакцию 01.03.2018 г., принята к печати 08.09.2018 г.

УДК 616-053.31-098:612.444:612.015.6:546.41

**Л.Д. Танцюра**

## Прокальцитонин у новорожденных детей. Неоднозначность оценки

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):37-41; doi 10.15574/SP.2018.93.37

Прокальцитонин является маркером инфицирования, который широко используют для ранней диагностики бактериального сепсиса и ответной реакции на антибактериальную терапию. В нормальных условиях прокальцитонин синтезируется в небольших количествах щитовидной железой, является предшественником кальцитонина. При инфицировании прокальцитонин синтезируется многими тканями и клетками организма и поступает в системный кровоток в большом количестве. При интерпретации показателей прокальцитонина в плазме крови у новорожденных детей необходимо учитывать его перинатальную кинетику. В нормальных физиологических условиях концентрация прокальцитонина в плазме крови в первые несколько суток жизни повышена. Одной из причин транзиторного увеличения уровня прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных детей является быстрая колонизация поверхности кожи и слизистых различными микроорганизмами сразу после рождения. Динамика снижения концентрации прокальцитонина у доношенных детей существенно медленнее, чем у доношенных, что связано с особенностями метаболизма и незрелостью механизмов экскреции. Причиной повышения уровня прокальцитонина у новорожденных детей могут быть и неинфекционные факторы. Поэтому для диагностики сепсиса пороговые значения концентрации прокальцитонина в первые несколько суток жизни отличаются от общепризнанных референсных показателей. Интерпретировать показатели прокальцитонина у новорожденных следует не изолированно, а в комплексе с клиническими данными.

**Ключевые слова:** прокальцитонин, референсный интервал, новорожденные дети, сепсис.

### Procalcitonin in newborns. Ambiguity of the evaluation

**L.D. Tantsiura**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Procalcitonin is a marker of infection contamination, which is commonly used for early diagnostics of bacterial sepsis and a corresponding response to antibacterial therapy. Procalcitonin is synthesized in the normal condition in small amounts by the thyroid gland and is a peptide precursor of the hormone calcitonin. In a response to the contamination, lots of tissues and cells of the body start to produce procalcitonin, which enters the systemic circulation in large quantities. When interpreting the values of procalcitonin in blood plasma in newborns, their perinatal kinetics must be considered. In normal physiological conditions, the procalcitonin plasma concentration during the first days of life is increased. A contributor to the transient increase in the procalcitonin plasma level in healthy newborns is the rapid colonization of skin surface and mucous membranes by various microorganisms immediately after birth. The dynamics of the procalcitonin reduction in the preterm newborns is much slower than in the full-term ones, which is due to the metabolic features and immaturity of the excretory mechanisms. The cause of procalcitonin increase in neonates may be non-infectious factors. Consequently, threshold values of procalcitonin for the diagnosis of sepsis in the first few days of life differ from the standard reference ranges. Interpretation of the procalcitonin level in neonates should not be isolated and take into account clinical data.

**Key words:** procalcitonin, reference ranges, neonates, sepsis

### Прокальцитонін у новонароджених дітей. Неоднозначність оцінки

**Л.Д. Танцюра**

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

Прокальцитонін є маркером інфікування, який широко використовують для ранньої діагностики бактеріального сепсису і відповідної реакції на антибактеріальну терапію. За нормальних умов прокальцитонін синтезується у невеликих кількостях щитоподібною залозою, є попередником кальцитоніну. При інфікуванні прокальцитонін синтезується багатьма тканинами і клітинами організму і надходить у системний кровотік у великій кількості. При інтерпретації показників прокальцитоніну у плазмі крові у новонароджених дітей необхідно врахувати його перинатальну кінетику. У нормальних фізіологічних умовах концентрація прокальцитоніну у плазмі крові протягом перших днів життя підвищена. Однією з причин транзиторного підвищення рівня прокальцитоніну у плазмі крові у здорових новонароджених дітей є швидка колонізація поверхні шкіри і слизових різними мікроорганізмами відразу після народження. Динаміка зниження концентрації прокальцитоніну у недоношених дітей значно повільніша, ніж у доношених, що пов'язано з особливостями метаболізму і незрілістю механізмів екскреції. Причиною підвищення рівня прокальцитоніну у новонароджених дітей можуть бути і неінфекційні чинники. Тому для діагностики сепсису порогові значення концентрації прокальцитоніну у перші кілька днів життя відрізняються від загальноновизначених референсних показників. Інтерпретувати показники прокальцитоніну у новонароджених слід не ізольовано, а в комплексі з клінічними даними.

**Ключові слова:** прокальцитонін, референсні показники, новонароджені діти, сепсис.

Прокальцитонин представляет собой пептид, состоящий из 116 аминокислот, и является предшественником для гормона кальцитонина, который синтезируется в щитовидной железе для регулирования концентрации кальция в плазме крови. В нормальных условиях щитовидная железа является единственной тканью, которая синтезирует прокальцитонин. Синтез прокальцитонина кодируется геном CALC-1, расположенным на 11-й хромосоме. В организме все ткани обладают способностью продуцировать прокальцитонин, но только С-клетки щитовидной железы

экспрессируют соответствующие ферменты, которые способствуют преобразованию прогормона в зрелый кальцитонин [3].

При нормальных физиологических условиях уровень прокальцитонина в плазме крови минимален. Однако в случае инфицирования прокальцитонин секретируется в кровь без увеличения концентрации кальцитонина [4].

При воспалении стимуляция синтеза прокальцитонина происходит двумя альтернативными механизмами: прямой путь, индуцированный липополисахаридами и токсичными метаболитами микроорганизмов, и непрямо —

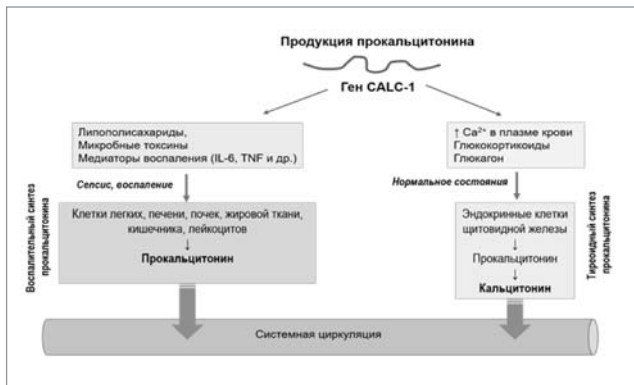


Рис. 1. Синтез прокальцитонина в норме и при воспалении

обусловленный влиянием различных медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-6, тумор-некротизирующий фактор и др. При таких условиях прокальцитонин вырабатывается многими тканями и типами клеток по всему организму, включая лейкоциты, печень, селезенку, легкие, почки, поджелудочную железу, жировую ткань, кишечник, головной мозг [8,21] (рис. 1).

Микробная инфекция индуцирует повышенную экспрессию гена CALC-1 с последующим высвобождением прокальцитонина, концентрация которого в плазме крови коррелирует с тяжестью заболевания [21].

В условиях сепсиса микроорганизмы и их антигены стимулируют противовоспалительные медиаторы, которые запускают иммунный ответ макроорганизма или хозяина. Предшественники, зрелые формы и продукты деградации этих медиаторов проникают из очага локализации в системную циркуляцию [30].

В ответ на бактериальные эндотоксины уровень прокальцитонина быстро возрастает в течение 3–4 ч с достижением пика к 6–24 часам после инфицирования и остается высоким на протяжении 24–48 часов. Период полувыведения РСТ составляет около 24 ч [11,13,16].

Увеличение концентрации прокальцитонина коррелирует с тяжестью заболевания и летальностью. Поэтому прокальцитонин используется как ранний биомаркер бактериальной инфекции. Исследование изменения его концентрации в крови может оказать помощь в оценке прогрессирования инфекции и ответной реакции на проводимую антибактериальную терапию [8,19,26].

Использование показателя прокальцитонина в плазме крови как диагностического инструмента для подтверждения или исключения сепсиса у новорожденных детей противо-

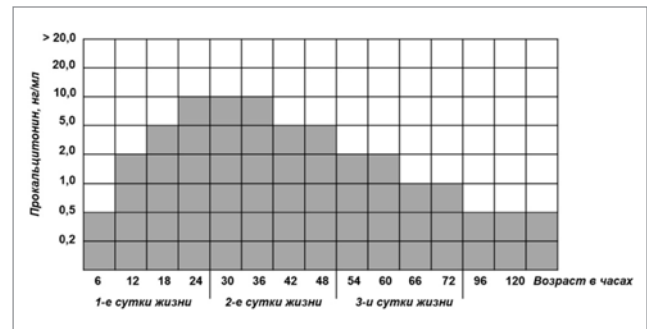


Рис. 2. Нормальные, адаптированные к возрасту, показатели прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных детей [6,27]

речиво. Ряд исследователей демонстрируют эффективную диагностическую ценность прокальцитонина в качестве раннего маркера сепсиса, тогда как другие авторы подчеркивают недостаточную специфичность прокальцитонина в данной возрастной группе [10,14,24,29].

Столь разноречивые мнения связаны с особенностями перинатальной кинетики прокальцитонина. Целый ряд исследований продемонстрировал увеличение концентрации прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных детей в течение первых нескольких суток жизни [5–7,25].

При интерпретации показателей прокальцитонина у новорожденных ссылаются на ставшее уже классическим исследование Chiesa и соавт., в котором было показано, что у здоровых детей на протяжении первых нескольких суток жизни регистрируется повышенная концентрация прокальцитонина в плазме крови. Пик концентрации 1,5–2,5 нг/мл (диапазон 0,1–20 нг/мл) достигался в течение первых 24–48 часов жизни и возвращался к норме на третьи сутки жизни [6].

На рис. 2 представлены нормальные показатели концентрации прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных детей в первые трое суток жизни.

Кроме того, в ряде исследований сообщалось о физиологических различиях уровня прокальцитонина в первые несколько суток после рождения между доношенными и недоношенными детьми [9,28].

В недавнем исследовании Fukuzumi и соавт. показали, что повышенная концентрация прокальцитонина у недоношенных детей сохраняется дольше, чем у доношенных. В этой категории пациентов уровень прокальцитонина достигал уровня взрослого или здорового ребенка спустя 9 недель после рождения. У доношенных новорожденных концентрация



прокальцитонина снижалась до нормального уровня к 5-м суткам жизни [9]. Аналогичные данные по срокам снижения уровня прокальцитонина получены и в других исследованиях [5,28].

Различия в сроках нормализации уровня прокальцитонина могут объясняться менее зрелыми механизмами экскреции у недоношенных в сравнении с доношенными детьми, незрелой эндокринной системой и метаболизмом, а также остеогенезом и метаболизмом кальция [9].

Однако вопрос, какие факторы влияют на увеличение уровня прокальцитонина в крови у новорожденных детей, пока остается недостаточно изученным.

Assuma и соавт. предположили, что, учитывая низкую молекулярную массу ( $\approx 12$  кДа), прокальцитонин может проникать от матери к ребенку трансплацентарно. Было проведено исследование, в котором у 121-й только что родившей матери и их здоровых детей исследовали уровень прокальцитонина в плазме крови в возрасте 24-х и 48-ми часов. У новорожденных детей уровень прокальцитонина был достоверно выше, чем у их матерей. Авторы показали, что постнатальное увеличение концентрации прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных обусловлено собственным эндогенным синтезом и не связано с трансфером прокальцитонина через плацентарный барьер от матери к ребенку [2].

Одной из причин транзиторного увеличения концентрации прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных детей является быстрая колонизация поверхности кожи и слизистых различными микроорганизмами сразу после рождения. А также заселение микроорганизмами желудочно-кишечного тракта [18,25].

При колонизации кожи микроорганизмы могут проникать через волосяной фолликул и локально активировать макрофаги кожи с последующей продукцией интерлейкина-6 (многофункциональный медиатор воспаления, синтез которого увеличивается в первые сутки после рождения) [15].

Кроме того, метаболическое состояние новорожденного исходно характеризуется низким напряжением кислорода в крови. Усугубление состояния могут вызвать интранатальные проблемы и дистресс плода, что также влияет на синтез медиаторов воспаления. Jokic и соавт. показали, что фетальный дистресс и острая гипоксия новорожденного увеличивают продукцию интерлейкина-6 и интерлейкина-8. А

интерлейкин-6, в свою очередь, стимулирует синтез прокальцитонина [12].

Интерлейкин-6 способствует формированию реакции острой фазы, вызывая образование в гепатоцитах белков острой фазы, таких как С-реактивный белок, липополисахарид-связывающий белок, прокальцитонин и др. Роль белков острой фазы заключается в выведении и детоксикации микроорганизмов и их токсинов [15,18].

В литературе имеются данные о том, что уровень прокальцитонина в плазме крови повышается не только при инфекционных заболеваниях. Повышенная концентрация прокальцитонина регистрировалась у детей с респираторным дистресс-синдромом, гемодинамической недостаточностью [14], перинатальной асфиксией [20], внутричерепным кровоизлиянием, пневмотораксом и после реанимации. В указанных случаях уровень прокальцитонина не отличался от такового у новорожденных с сепсисом на протяжении первых 48 часов после появления клинических признаков инфекции [7,14]. Повышенный уровень прокальцитонина, зафиксированный у новорожденных детей, нуждавшихся в реанимации после рождения, может быть обусловлен стрессовой реакцией или тканевой гипоксией [7,20].

Интерпретация уровня прокальцитонина в первые сутки жизни для точной диагностики бактериальной инфекции у новорожденных затруднительна, поскольку его плазменная концентрация возрастает при различных неинфекционных заболеваниях/состояниях. Lapillonne и соавт. сообщили, что уровень прокальцитонина у недоношенных был значительно выше в группе детей с инфекцией по сравнению с таковыми без инфекции, но эта специфичность для диагностики бактериальной инфекции была поразительно низкой (50%). Авторы исследования подчеркнули, что недостаток специфичности был частично объяснен значительно высоким уровнем прокальцитонина у детей без инфекционного процесса, с респираторным дистресс-синдромом или гемодинамической недостаточностью в сравнении с другими пациентами без инфекции и указанных состояний [14].

По данным исследования, проведенного в Японии, было показано увеличение концентрации прокальцитонина у новорожденных детей с респираторными расстройствами неинфекционного генеза (респираторный дистресс-синдром, транзиторное тахипноэ новорожденных,

синдром утечки воздуха, врожденная диафрагмальная грыжа), которые нуждались в проведении респираторной терапии [22].

При интерпретации показателей прокальцитонина у новорожденных детей на протяжении первых трех суток жизни необходимо учитывать его нормальную кинетику у здоровых детей. Для диагностики сепсиса наиболее показательным является уровень прокальцитонина в первые сутки жизни, а не сразу после рождения. По данным Altunhan и соавт., для диагностики сепсиса пороговый уровень при рождении составляет 0,59 нг/мл (чувствительность 78,7%, специфичность 68,6%) и 5,38 нг/мл в первые сутки жизни (чувствительность 83,3%, специфичность 88,6%) [1]. Поэтому забор крови на исследование концентрации прокальцитонина с целью диагностики сепсиса необходимо производить спустя несколько часов после рождения, чтобы позволить организму синтезировать его в достаточном количестве.

Lopez-Sastre и соавт. в своем исследовании показали, что у новорожденных детей плазменная концентрация прокальцитонина как маркера бактериальной инфекции у детей в первые 48 часов жизни требует специфической интерпретации данных. Для диагностики сепсиса авторы вывели пороговые значения концентрации прокальцитонина при заборе крови на исследование в определенный интервал времени на протяжении первых двух суток жизни. Так, в образце крови, взятом сразу после рождения, диагностически значимым показателем зафиксирован уровень 0,55 нг/мл (чувствительность 75,4%, специфичность 72,3%). При заборе крови в первые 12–24 часа жизни пороговым значением для диагностики сепсиса показано значение 4,7 нг/мл (чувствительность 73,8%, специфичность 80,8%); и в первые 36–48 часов жизни —

1,7 нг/мл (чувствительность 77,6%, специфичность 79,2%) [17].

Следует заметить, что данные, полученные в исследованиях Altunhan и соавт. и Lopez-Sastre и соавт. по оценке уровня прокальцитонина сразу после рождения и в первые сутки жизни, схожи. Поэтому, по мнению автора, при интерпретации показателей у конкретного пациента стоит учитывать результаты упомянутых исследований.

По результатам недавнего метаанализа было показано, что для диагностики сепсиса у новорожденных детей наилучшая чувствительность и умеренная точность зафиксирована при уровне прокальцитонина 2,0–2,5 нг/мл [23].

### Заключение

Оценка и интерпретация показателей уровня прокальцитонина в плазме крови у новорожденных детей требует особого подхода. Необходимо учитывать, что в нормальных физиологических условиях концентрация прокальцитонина в плазме крови в первые несколько суток жизни повышена. Динамика снижения концентрации прокальцитонина у недоношенных детей существенно медленнее, чем у доношенных. На повышение уровня прокальцитонина влияет не только инфекционный фактор, но и неинфекционные причины: респираторный дистресс-синдром, транзиторное тахипноэ новорожденных, пневмоторакс, врожденная диафрагмальная грыжа, гемодинамическая недостаточность, асфиксия при рождении и необходимость в реанимации. Поэтому интерпретировать показатели прокальцитонина следует не изолированно, а в комплексе с клиническими данными.

*Автор заявляет про отсутствие конфликта интересов.*

### ЛИТЕРАТУРА

- Altunhan H, Annagur A, Ors R et al. (2011). Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis.* 15:854–858.
- Assuma M, Signore F, Pacifico L et al. (2000). Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offsprings: A longitudinal study. *Clin Chem.* 46:1583–1587.
- Becker KL, Snider R, Nylen ES. (2008). Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 36(03):941–952.
- Benitz WE. (2010). Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin. Perinatol.* 37: 421–438.
- Chiesa C, Natale F, Pascone R et al. (2011). C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta.* 412:1053–1059.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N et al. (1998). Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis.* 26(03):664–672.
- Chiesa C, Pellegrini G, Panero A et al. (2003). C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 49(01):60–68.
- Davies J. (2015). Procalcitonin. *J Clin Pathol.* 68: 675–679.
- Fukuzumi N, Osawa K, Sato I et al. (2016). Age-specific percentile-based reference curve of serum procalcitonin concentrations in Japanese preterm infants. *Scientific Reports.* 6:23871.
- Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M et al. (2009). Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically

- ill neonates and children. *Intensive Care Med.* 35(11): 1950–1958.
11. Hans-Gerhard Schneider, Que Thanh Lam. (2007). Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology.* 39(4): 383–390.
  12. Jokic M, Guillois B, Cauquelin B et al. (2000). Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumour necrosis factor- $\alpha$  cord blood levels in noninfected full-term neonates. *Br J Ob Gyn.* 107:420–425.
  13. Lam HS, Ng PC. (2008). Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology.* 40:141–148.
  14. Lapillonne A, Basson E, Monneret G et al. (1998). Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet.* 351:1211–1212.
  15. Levy O. (2007). Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol.* 7:379–390.
  16. Llorente E, Prieto B, Cardo L et al. (2007). Umbilical cord blood serum procalcitonin by time-resolved amplified cryptate emission (TRACE) technology: Reference values of a potential marker of vertically transmitted neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 45: 1531–1535.
  17. Lopez-Sastre L, Solis DP, Serradilla VR et al. (2007). Evaluation of procalcitonin for the diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr.* 7:9. Published online 2007 Feb 26.
  18. Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R, Hansson LO. (2000). The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr.* 89:1082-1086.
  19. Markic J, Saraga M, Dahlem P. (2017). Sepsis Biomarkers in Neonates and Children: C-Reactive Protein and Procalcitonin. *J Child Sci.* 1:89-95.
  20. Monneret G, Labaune JM, Isaac C et al. (1998). Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates [letter]. *Clin Infect Dis.* 27:1559-1560.
  21. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. (2001). Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor 1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(01):396-404.
  22. Ochi F, Higaki T, Ohta M et al. (2014). Procalcitonin as a marker of respiratory disorder in neonates. *Pediatrics International.* 57(2):263-268.
  23. Pontrelly G, De Crescenzo F, Buzzetti R et al. (2017). Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. (2017) *BMC Infect Dis.* 17(1):302. Published online 2017 Apr 24.
  24. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. (2003). Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr.* 92(02):243-245.
  25. Sachse C, Dressler F, Henkel E. (1998). Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem.* 44:1343-1344.
  26. Schuetz P, Chiappa V, Briel M et al. (2011). Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions. *Arch Intern Med.* 171:1322-1331.
  27. Stocker M, Hop WC, van Rossum AM. (2010). Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPlns): effect of peocalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early onset sepsis: a multicenter randomized superiority and non-inferiority intervention study. *BMC Pediatr.* 10:89-96.
  28. Turner D, Hammerman C, Rudensky B et al. (2006). Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 91:283-286.
  29. Turner D, Hammerman C, Rudensky B et al. (2006). The role of procalcitonin as a predictor of nosocomial sepsis in preterm infants. *Acta Paediatr.* 95(12):1571-1576.
  30. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S et al. (2017). Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 5:51.

### Сведения об авторах:

**Танцора Людмила Дмитриевна** — к. мед. н., доц. кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, врач-анестезиолог детский отделения анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных детской городской клинической больницы №1 г. Киева. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. +38 (044) 201 32 24.

Статья поступила в редакцию 21.02.2018 г., принята к печати 14.09.2018 г.

УДК 616.132-007.271-089-053.2+159.922:316.61

**Д.С. Хапченкова<sup>1</sup>, А.С. Сенаторова<sup>1</sup>, И.Ю. Мокрик<sup>2</sup>**

## Качество жизни детей после оперативного лечения коарктации аорты

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт сердца МОЗ Украины», г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):42-44; doi 10.15574/SP.2018.93.42

В статье представлены результаты анкетирования детей после хирургической коррекции коарктации аорты. Определены факторы, влияющие на качество жизни пациентов после оперативного лечения врожденного порока сердца.

**Цель:** оценить качество жизни пациентов после хирургической коррекции коарктации аорты.

**Материалы и методы.** Проведено анкетирование 36 детей после оперативного лечения коарктации аорты. Для оценки качества жизни использовали вариант английской версии опросника Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Cardiac Module (PedsQL Cardiac Module).

**Результаты.** 68,88% детей считали свою жизнь полноценной, 27,77% (10 чел.) — неполноценной, 8,33% (3 чел.) затруднились ответить. Все пациенты отмечали ограничение физической активности врачами и родителями; 52,77% опрошенных подчеркивали наличие проблем коммуникабельности и психологические трудности; 41,66% констатировали гиперопеку со стороны родителей; в 33,33% случаев имела место артериальная гипертензия; у 27,77% респондентов отмечалось нарушение самочувствия, у 25,00% пациентов отмечались трудности в обучении, обусловленные наличием врожденного порока сердца.

**Выводы.** Несмотря на удовлетворительные результаты проведенного оперативного лечения у пациентов отмечалось снижение качества жизни за счет различных факторов. Наиболее значимыми были: нарушение самочувствия, ограничение физической активности, постоянный контроль со стороны родителей, получение медикаментозного лечения и необходимость регулярного посещения врачей.

**Ключевые слова:** дети, коарктация аорты, качество жизни.

### Quality of children's life after surgical treatment of aortic coarctation

*D.S. Kharchenkova<sup>1</sup>, A.S. Senatorova<sup>1</sup>, I.Yu. Mokryk<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>SI «Heart Institute MoH of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The questionnaire study outcomes of children after surgical correction of aortic coarctation are presented in the article. Factors influencing the patients' quality of life after surgical treatment of congenital heart disease are identified.

**Objective:** to evaluate the quality of life in children after surgical treatment of aortic coarctation.

**Materials and methods.** In total 36 children aged from 6 to 15 years after surgical treatment of aortic coarctation were interviewed. The English version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Cardiac Module (PedsQL Cardiac Module) was used to assess the quality of life.

**Results.** In 68.88% of cases children considered their life to be full, 27.77% (10 patients) incomplete, 8.33% (3 patients) found it difficult to answer. All patients noted the physical activity limitation by doctors and parents; 52.77% of respondents emphasized the communication problems and psychological difficulties; in 41.66% of cases, the children reported overprotection by their parents; in 33.33% of cases, there was an arterial hypertension; 27.77% of respondents reported about deterioration of the general sense of well-being, 25.00% of patients had learning difficulties due to congenital heart disease.

**Conclusions.** Despite the satisfactory surgical treatment outcomes, the patients noted a decrease in their quality of life due to various factors. The most significant were as follows: disturbance in well-being, physical activity limitation, constant control by parents, the need for medical treatment and regular visits to doctors.

**Key words:** children, aortic coarctation, quality of life.

### Якість життя дітей після оперативного лікування коарктації аорти

*Д.С. Хапченкова<sup>1</sup>, Г.С. Сенаторова<sup>1</sup>, І.Ю. Мокрик<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, Україна

У статті представлені результати анкетування дітей після хірургічної корекції коарктації аорти. Визначено фактори, що впливають на якість життя пацієнтів після оперативного лікування вродженої вади серця.

**Мета:** оцінити якість життя пацієнтів після хірургічної корекції коарктації аорти.

**Матеріали і методи.** Проведено анкетування 36 дітей після оперативного лікування коарктації аорти. Для оцінки якості життя використовували варіант англійської версії запитальника Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Cardiac Module (PedsQL Cardiac Module).

**Результати.** 68,88% дітей вважали своє життя повноцінним, 27,77% (10 пацієнтів) — неповноцінним, 8,33% (3 пацієнта) не змогли відповісти. Усі пацієнти відзначали обмеження фізичної активності лікарями і батьками; 52,77% опитаних підкресливали наявність проблем комунікабельності та психологічні труднощі; 41,66% констатували гиперопеку з боку батьків; у 33,33% випадків мала місце артеріальна гіпертензія; у 27,77% респондентів відмічали порушення самопочуття, у 25,00% пацієнтів були труднощі у навчанні, зумовлені наявністю вродженої вади серця.

**Висновки.** Незважаючи на задовільні результати проведенного оперативного лікування, у пацієнтів констатовано зниження якості життя за рахунок різних факторів. Найбільш значущими були: порушення самопочуття, обмеження фізичної активності, постійний контроль з боку батьків, необхідність отримання медикаментозного лікування і регулярного відвідування лікарів.

**Ключові слова:** діти, коарктація аорти, якість життя.

### Введение

Коарктация аорты — врожденная аномалия аорты, требующая оперативного лечения [7]. Различные методики хирургического устранения порока, своевременная диагностика позволили увеличить продолжительность жизни пациентов [5]. Прооперированные дети и подростки по мере взросления формируют grown-up congenital heart disease (GUCH) —

особый контингент пациентов, который на протяжении многих лет нуждается в наблюдении и специализированной помощи с целью наиболее полного восстановления и сохранения здоровья [2,9]. Одним из развивающихся и перспективных инструментов оценки состояния здоровья детей стало изучение качества их жизни [4].

Качество жизни представляет собой интегральную характеристику физиологического,

Таблица

**Виды оперативного лечения  
анкетированных пациентов**

Вид оперативной коррекции	Абс.	%
Анастомоз «конец в конец»	16	44,44
Рентгенэндоваскулярная дилатация (РЭД)	4	11,11
РЭД + анастомоз «конец в конец»	5	13,88
Стентирование	1	2,77

психологического и социального функционирования здорового и больного человека, основанную на его субъективном восприятии. Данные о качестве жизни детей и подростков после коррекции коарктации аорты до настоящего времени являются достаточно противоречивыми [7–8].

Выявление факторов, играющих в снижении качества жизни наиболее значимую роль, будет способствовать разработке и проведению мероприятий, направленных на нормализацию жизни пациентов после хирургического лечения врожденного порока сердца [1].

**Цель** исследования: оценить качество жизни пациентов после коррекции коарктации аорты.

**Материал и методы исследования**

С разрешения родителей проводилось анкетирование детей в возрасте от 6 до 15 лет (в среднем  $9,89 \pm 0,86$  ( $p \leq 0,05$ )) после оперативного лечения коарктации аорты, находившихся под наблюдением в ГУ «Институте неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины» за период с 2005 по 2013 гг. Мальчиков было 27 (75,0%), девочек — 9 (25,0%). Послеоперационный период наблюдения к моменту опроса (2017 год) составил  $7,52 \pm 0,72$  года ( $p \leq 0,05$ ). Оценку качества жизни пациентов с коарктацией аорты проводили после коррекции порока на основании английской версии опросника Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Cardiac Module (PedsQL Cardiac Module), переведенной на русский язык. В педиатрической практике хорошо зарекомендовала себя модель специализированного опросника PedsQL Cardiac Module, разработанного J.W. Varni для исследования качества жизни у детей с заболеваниями сердца в широком возрастном диапазоне [12]. Опросник состоял из 27 многоаспектных пунктов и включал в себя 6 шкал: сердечные проблемы и симптомы (7 пунктов); лечение II (5 пунктов); восприятие физической внешности (3 пункта); тревога по поводу лечения (4 пункта); когнитивные проблемы (5 пунктов); коммуникабельность (3 пункта). Оценивалась обеспокоенность пациента по каждому предложенному пункту. При ответах использовалась 5-балльная шкала оценки (0 — никогда не является проблемой, 1 — почти никогда не является проблемой, 2 — иногда является проблемой, 3 — это частая проблема; 4 — почти всегда проблема). Пункты последовательно преобразовывались в шкалу со значениями от 0 до 100, где 0 — 100, 1 — 75, 2 —

50, 3 — 25, 4 — 0. Более высокая оценка указывала на меньшее количество симптомов или проблем. Следовательно, чем выше балл, тем лучше качество жизни. Индивидуальная шкала оценки рассчитывалась как сумма значений, деленная на количество пунктов с ответом.

Виды оперативного лечения анкетированных пациентов представлены в таблице.

**Результаты исследования**

Рекоарктация у всех пациентов была исключена посредством проведения доплер-эхокардиографического исследования. В 68,88% случаев дети считали свою жизнь полноценной (23 чел.), 27,77% (10 чел.) — неполноценной, 8,33% (3 чел.) затруднялись ответить. При этом 19 (52,77%) опрошенных отмечали наличие послеоперационного рубца, поэтому избегали посещения бассейнов и мест, где возможно нахождение без верхней одежды. У 12 (33,33%) пациентов имела место артериальная гипертензия, в связи с чем были необходимы прием гипотензивных препаратов, постоянный контроль артериального давления, проведение определенных инструментальных обследований с назначенной периодичностью, что создавало психологические трудности для пациентов. Все пациенты отмечали ограничение физической активности врачами и родителями, даже несмотря на отсутствие жалоб у них и удовлетворительные результаты оперативного лечения, что сужало возможности и желания детей в физическом воспитании. Подготовительную группу по физической культуре посещали 14 (38,88%) чел., плаванием занимались 7 (19,44%) чел., танцами — 4 (11,11%) чел., остальные дети занимались лечебной физкультурой (30,55%). У 10 чел. (27,77%) отмечалось нарушение самочувствия в виде кардиалгий, головных болей, плохой переносимости физических нагрузок. Гиперопеку со стороны родителей отмечали 15 (41,66%) детей, что создавало трудности в общении и конфликтные ситуации в семье. У 9 (25,00%) детей отмечались трудности в обучении, по их мнению, обусловленные наличием в прошлом врожден-

ного порока сердца: повышенная утомляемость, усталость — 8 чел., плохая память — 4 чел., ограничения занятия физкультурой — 5 человек.

### Обсуждение

Большинство авторов отмечают хорошее качество жизни у пациентов, прооперированных по поводу коарктации аорты, что согласуется с данными нашего исследования [10,11]. В то же время в ряде работ отмечаются такие проблемы, как сохранение артериальной гипертензии, ограничение физического функционирования, трудности в эмоциональной и умственной сфере [3–5,8]. Выявление показателей, снижающих качество жизни про-

оперированных пациентов, поможет в усовершенствовании этапов диспансеризации данной категории детей.

### Выводы

Несмотря на удовлетворительные результаты проведенного оперативного лечения, отсутствие рекоарктации, у пациентов отмечалось снижение качества жизни за счет различных факторов. Наиболее значимыми были нарушение самочувствия, ограничение физической активности, постоянный контроль и беспокойность со стороны родителей здоровьем детей, получение медикаментозной терапии и необходимость регулярного посещения врачей.

*Конфликт интересов отсутствует.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия ЛА, Милюевская ЕБ, Круляк СМ, Неведрова МН. (2015). Качество жизни детей и подростков после хирургического лечения врожденных пороков сердца. Педиатрия. 94; 2 : 31—37.
2. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А Джона Кэмма, Томаса Ф Люшера, Патрика В Серруиса; пер. с англ. под ред. ЕВ Шляхто. (2011). Москва: ГЭОТАР-Медиа. 1480 с.
3. Горбатов ЮН, Синельников ЮС, Сойнов ИА и др. (2015). Хирургическая коррекция аномалий дуги аорты у младенцев в условиях искусственного кровообращения. Хирургия. 8 : 18—21.
4. Нечкина ИВ, Ковалев ИА, Варваренко ВИ и др. (2013). Качество жизни у детей после эндоваскулярной и хирургической коррекции дефекта межпредсердной перегородки и дефекта межжелудочковой перегородки. Мать и дитя в Кузбассе. 3 : 11—17.
5. Сойнов ИА, Кулябин ЮЮ, Омельченко АЮ и др. (2017). Качество жизни пациентов после коррекции коарктации аорты. Медицинский альманах. 3 (48) : 38—39.
6. Сойнов ИА, Синельников ЮС, Горбатов АВ и др. (2015). Артериальная гипертензия у пациентов после коррекции коарктации и гипоплазии дуги аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2 : 102—113.
7. Сойнов ИА, Синельников ЮС, Корнилов ИА. и др. (2016). Хирургическая коррекция коарктации аорты с гипоплазией дистальной дуги у пациентов раннего возраста. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2 : 66—73.
8. Algra SO, Jansen NJG, van der Tweel I et al. (2014). Neurological injury after neonatal cardiac surgery a randomized, controlled trial of 2 perfusion techniques. Circulation. 129 (2) : 224—233.
9. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). (2010, Dec). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). European Heart Journal. 31(23): 2915—57. Doi 10.1093/eurheartj/ehq249.
10. Uzark K, Jones K et al. (2003). The Pediatric Quality of Life Inventory in children with heart disease. Progress in Pediatric Cardiology. 18 : 141—148.
11. Uzark K, Jones K et al. (2008). Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. Pediatrics. 121 (5) : 1060—1067.
12. Varni JW, Burwinkle TM. (2004). The PedsQL™ Disease and Condition Specific Modules: An Update and Status Report. QoL. Newsletter. 33 : 3—5.

### Сведения об авторах:

**Хапченкова Дарья Сергеевна** — аспирант каф. педиатрии №1 и неонатологии, Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.  
**Сенаторова Анна Сергеевна** — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 и неонатологии, Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.  
**Мокрик Игорь Юрьевич** — к.мед.н., зав. отделением приобретенных пороков сердца ГУ «Институт сердца МЗ Украины». Адрес: г.Киев, ул. Братиславская, 5А.  
 Статья поступила в редакцию 16.03.2018 г., принята к печати 27.07.2018 г.

УДК 616.24-008.9-056.7:616.8-003.98-053.2

**С.И. Ильченко<sup>1</sup>, А.А. Фиалковская<sup>1</sup>, С.Г. Иванушь<sup>2</sup>**

## О трудностях диагностики псевдо-Барттер синдрома (клинический случай у ребенка с муковисцидозом)

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина<sup>2</sup>КУ «Днепропетровская детская городская клиническая больница №2», г. Днепр, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):45-48; doi 10.15574/SP.2018.93.45

В статье описан клинический случай псевдо-Барттер синдрома (ПБС) у ребенка 5 месяцев с муковисцидозом. Псевдо-Барттер синдром является одним из серьезных осложнений муковисцидоза с возможным летальным исходом, которое развивается у больных в результате потери солей при повышенном потоотделении в условиях жаркого климата, у младенцев с еще несовершенной системой терморегуляции, при лихорадочных состояниях, при несоблюдении рекомендаций по дополнительному обеспечению солями натрия и хлора и коррекции водной нагрузки, и может усугубляться потерей электролитов при рвоте и диарее. Манифестирует ПБС преимущественно на первом году жизни и характеризуется гипокалиемией, гипохлоремией, метаболическим алкалозом, обезвоживанием, повышенной активностью ренина плазмы крови, повышенным содержанием альдостерона в крови. Клиническая картина столь неспецифична, что при отсутствии диагноза муковисцидоза диагностика гипохлоремического алкалоза представляет собой серьезные трудности, а несвоевременное оказание экстренной помощи быстро приводит к летальному исходу. Осведомленность врачей, контроль уровня электролитов, обучение родителей распознавать первые тревожные симптомы, осуществлять превентивные меры в ситуациях, способствующих развитию метаболических нарушений, позволяет своевременно осуществлять адекватную коррекцию и предупреждать развитие жизнеугрожающих состояний.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, метаболический алкалоз, псевдо-Барттер синдром.

### On the complexity of the diagnosis of pseudo-Bartter's syndrome (a clinical case in a child with cystic fibrosis)

**S.I. Ilichenko<sup>1</sup>, A.O. Fialkovska<sup>1</sup>, S.G. Ivanush<sup>2</sup>**<sup>1</sup>SI «Dnipropetrovsk Medical Academy MoH of Ukraine», Dnipro, Ukraine<sup>2</sup>CI «Dnipropetrovsk Children's City Hospital No.2», Dnipro, Ukraine

The article describes a clinical case of pseudo-Bartter's syndrome (PBS) in a 5-month-old child with cystic fibrosis. Pseudo-Bartter's syndrome is one of the major complications of cystic fibrosis with potential lethal outcome, which develops in patients in consequence of salt losing in the excessive sweating in hot climate conditions, in infants with an imperfect thermal control system associated with febrile states, alongside non-compliance with recommendations for additional sodium and chlorine salt supply and correction of water load, and can be enhanced by electrolyte spillage in vomiting and diarrhoea. PBS manifests predominantly during the first year of life and is characterised by hypokalaemia, hypochloroemia, metabolic alkalosis, dehydration, plasma renin overactivity, increased high blood aldosterone concentration. The clinical picture is so much non-specific that with no diagnosis of cystic fibrosis, the identification of hypochloremic alkalosis is significantly complicated, and untimely emergency medical treatment quickly leads to death. Awareness of physicians, electrolyte level control, training of parents to recognize the first alarm signs, to carry out preventive measures in situations that boost the metabolic disorders, allows providing adequate correction in due time and prevent the development of life-threatening conditions.

**Key words:** cystic fibrosis, metabolic alkalosis, pseudo-Bartter's syndrome.

### Щодо складності діагностики псевдо-Барттер синдрому (клінічний випадок у дитини з муковісцидозом)

**С.І. Ильченко<sup>1</sup>, А.О. Фіалковська<sup>1</sup>, С.Г. Иванушь<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія», м. Дніпро, Україна<sup>2</sup>КЗ «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня №2», м. Дніпро, Україна

У статті описаний клінічний випадок псевдо-Барттер синдрому (ПБС) у 5-місячної дитини з муковісцидозом. Псевдо-Барттер синдром є одним із серйозних ускладнень муковісцидозу з можливим летальним результатом, яке розвивається у хворих у результаті втрати солей при підвищеному потовиділенні в умовах спекотного клімату, у немовлят з ще недосконалою системою терморегуляції, при гарячкових станах, при недотриманні рекомендацій щодо додаткового забезпечення солями натрію і хлору та корекції водного навантаження, може посилюватися втратою електролітів при блюванні і діарей. Маніфестує ПБС переважно на першому році життя і характеризується гіпокаліємією, гіпохлоремією, метаболічним алкалозом, зневодненням, підвищеною активністю ренину плазми крові, підвищеним умістом альдостерону в крові. Клінічна картина настільки неспецифічна, що за відсутності діагнозу муковісцидозу діагностика гіпохлоремічного алкалозу суттєво ускладнюється, а несвоєчасне надання екстреної допомоги швидко призводить до летального результату. Поінформованість лікарів, контроль рівня електролітів, навчання батьків розпізнавати перші тривожні симптоми, здійснювати превентивні заходи в ситуаціях, що сприяють розвитку метаболічних порушень, дозволяє своєчасно здійснювати адекватну корекцію і попереджати розвиток життєво небезпечних станів.

**Ключові слова:** муковісцидоз, метаболічний алкалоз, псевдо-Барттер синдром.

### Введение

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое наследственное заболевание европеоидной расы, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР), вызывающей нарушение транспорта ионов хлора, натрия и бикарбонатов в эпителиальных клетках, что приводит к прогрессирующему повреждению экзокринных желез жизненно важных органов. Данный ген

широко распространен в организме (лёгкие, слюнные железы, поджелудочная железа, печень, выводные протоки потовых желёз, репродуктивный тракт), что объясняет мульти-системное поражение органов при МВ [1].

Одним из серьезных осложнений МВ является метаболический алкалоз, или псевдо-Барттер синдром (ПБС), — симптомокомплекс, характеризующийся гипокалиемией, гипохлоремией, метаболическим алкалозом, обезвожи-

Таблица

Нормальные значения калия, натрия, хлора в сыворотке крови в зависимости от возраста

Возраст	Калий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	Хлор, ммоль/л
1 день — 4,3 недели	3,7–5,6	133–146	98–113
4,3 недели — 2 года	4,1–5,3	139–146	98–107
2 года — 14 лет	3,4–4,7	138–145	98–107
>14 лет	3,5–5,1	136–145	98–107

ванием, повышенной активностью ренина плазмы крови, повышенным содержанием альдостерона в крови [3–9]. Манифестирует ПБС преимущественно на первом году жизни и является жизнеугрожающим состоянием [2,5–8]. Распространенность его варьирует в разных странах от 6,6% до 16,8% [2].

Развитие ПБС при МВ происходит в результате потери солей при повышенном потоотделении, которое может возрастать у пациентов, живущих в условиях жаркого климата, а также у младенцев с еще несовершенной системой терморегуляции, при лихорадочных состояниях, при недостаточном поступлении соли с пищей, усугубляться потерей электролитов при рвоте, диарее. У детей, находящихся на грудном вскармливании, особенно живущих в условиях жаркого климата, риск развития этого синдрома особенно высок в связи с низким содержанием солей в грудном молоке [1–3,7].

В ответ на возрастающую потерю натрия повышается уровень альдостерона, что ведет к увеличению реабсорбции натрия в дистальных почечных канальцах в обмен на повышенную секрецию ионов водорода и калия. Развиваются гипокалиемия и метаболический алкалоз. Одновременно происходит снижение натрия и хлора и очень быстро формируется порочный круг — гипокалиемия усугубляет алкалоз, а алкалоз, в свою очередь, усиливает гипокалиемию. Гипокалиемия снижает выработку инсулина, необходимого для потребления калия клетками [2].

Клинические проявления столь неспецифичны, что при отсутствии диагноза МВ диагностика гипохлоремического алкалоза представляет собой серьёзные трудности, а своевременное не оказание экстренной помощи быстро приводит к летальному исходу [3].

Для ПБС характерна клиническая картина гипокалиемии — нарастающая гипотония, анорексия, повторные срыгивания и/или рвота, слабость, сонливость, полиурия, потеря веса. Иногда наблюдаются повышение температуры тела, дыхательные расстройства, судороги [1,2,7,8].

О гипокалиемии говорят при уровне калия ниже 3,5 ммоль/л, о его тяжёлом дефиците — при уровне ниже 2,5 ммоль/л. Симптомы гипокалиемии появляются при снижении уровня калия в сыворотке крови ниже 3 ммоль/л [1].

Лабораторно определяется любое сочетание электролитных нарушений (гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия) и метаболический алкалоз [2]. В таблице приведены нор-

мальные значения электролитов в сыворотке крови в зависимости от возраста.

Для иллюстрации приводим *клинический случай* из собственной практики. Ребенок Д., 5 месяцев, поступил в детский городской пульмонологический центр в июле 2017 года по направлению участкового врача с жалобами родителей на повышенную потливость, снижение аппетита, вялость, сонливость, резкую потерю веса в течение двух суток.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от I беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, путем кесарева сечения в сроке гестации 38 недель. Вес при рождении 3300 г, оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. Период адаптации протекал гладко. Ребенок находится на исключительно грудном вскармливании.

Из анамнеза заболевания известно, что с рождения ребенок плохо набирал вес, в 1 месяц перенес затяжной обструктивный бронхит. В 2 месяца ребенку была проведена трехкратная потовая проба классическим методом по Гибсону—Куку, результаты которой были следующими: 45,4 мкэкв/л, 31,2 мкэкв/л, 47,3 мкэкв/л. В 3 месяца в медико-генетическом центре установлено, что ребенок является гомозиготным носителем мутации F508del, родители ребенка — гетерозиготными носителями этой же мутации.

При поступлении в детское пульмонологическое отделение состояние ребенка средней степени тяжести за счет явлений эксикоза, белково-энергетической недостаточности I степени. Ребенок вялый, сонливый. Температура 36,6°C; частота дыхания — 36 в минуту; частота сердечных сокращений — 120 в минуту. Вес — 5800 г, рост — 64 см. Кожные покровы бледные, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Тургор мягких тканей снижен (рис.). Слизистая зева розовая. Периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими дыхание пуэрильное, хрипов нет. Со стороны сердечно-сосудистой





**Рис.** Ребенок 5 мес. с синдромом псевдо-Барттера

системы — границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы, тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень, селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, диурез достаточный. Стул два раза в сутки, кал желтый, кашицеобразный, без патологических примесей, периодически полифекалия.

Данное состояние у ребенка требовало проведения дифференциальной диагностики с острой кишечной инфекцией, острой и хронической надпочечниковой недостаточностью, острой почечной недостаточностью, первичным гипоальдостеронизмом, синдромом Барттера, синдромом Гительмана.

Клинический анализ крови: Нб — 140 г/л, эритроциты — 4,5 Т/л, ЦП — 0,91, лейкоциты — 12,5 Г/л, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 29%, лимфоциты — 65%, моноциты 5%, СОЭ — 3 мм/ч.

Общий анализ мочи: кол-во — 20,0 мл, цвет — соломенно-желтый, прозрачность — полная, рН — щелочная, сахар и белок не обнаружены, эритроциты — 1–2 в поле зрения, лейкоциты — 5–8 в поле зрения, эпителий — 3–5 в поле зрения, ацетон — отрицательный.

В биохимическом анализе крови определялись гипокалиемия ( $K^+$  — 3,3 мкмоль/л;  $N=3,5-5,5$  мкмоль/л), гипонатриемия ( $Na^+$  — 115,4 мкмоль/л;  $N=135-155$  мкмоль/л), гипохлоремия ( $Cl^-$  — 78,9 мкмоль/л;  $N=95-110$  мкмоль/л). Уровень магния был в пределах нормы ( $Mg^{2+}$  — 1,1 ммоль/л;  $N=0,8-1,2$  ммоль/л). Общий белок — 56,4 г/л, креатинин — 51,2 мкмоль/л, билирубин общий — 7,6 мкмоль/л, прямой — 2,0 мкмоль/л, непрямой — 5,6 мкмоль/л, АсТ — 56,1 Ед/л, АлТ — 48,3 Ед/л.

В копроцитограмме — умеренно выраженная стеаторея.

Дегидроэпиандростерона сульфат — 0,01 мкг/мл ( $N=0,01-0,41$  мкг/мл).

Результаты бактериологического исследования кала исключили острую кишечную инфекцию у ребенка.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости не выявило патологических изменений со стороны печени, желчного пузыря, селезенки, почек и мочевого пузыря. Были лишь отмечены признаки панкреатопатии в виде повышения эхогенности поджелудочной железы.

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

Ранняя диагностика МВ, своевременный мониторинг концентрации электролитов в сыворотке крови позволил своевременно диагностировать развитие псевдо-Барттер синдрома у ребенка.

В отделении ребенку было назначено внутривенное введение глюкозо-солевых растворов из расчета физиологических потребностей жидкости и патологических потерь. Гипокалиемия корригировалась внутривенным введением 7,5% раствора калия хлорида из расчета 2 ммоль/кг/сут. Инфузия проводилась в течение двух суток с последующим переводом на пероральный приём 4% калия хлорида.

На фоне проведенного лечения состояние ребенка улучшилось: ребенок стал активным, улучшился аппетит, нормализовались показатели электролитов крови ( $K^+$  — 3,6 мкмоль/л,  $Na^+$  — 132,7 мкмоль/л,  $Cl^-$  — 112,8 мкмоль/л).

В относительно удовлетворительном состоянии ребенок был выписан из отделения с рекомендациями грудного вскармливания, заместительной ферментотерапии из расчёта 1000 ед/кг/сут, длительного перорального приема глюкозо-солевых растворов. Рекомендован ежемесячный контроль уровня электролитов. Мать обучена распознавать первые тревожные симптомы электролитных нарушений.

### Выводы

Таким образом, ПБС у ребенка явился серьезным осложнением МВ. В данной клинической ситуации провоцирующим фактором явилось жаркое время года. Ранняя диагностика МВ, своевременный мониторинг уровня электролитов в сыворотке крови, позволил своевременно диагностировать их резкое снижение и предотвратить развитие критической ситуации.

Осведомлённость врачей, контроль уровня электролитов, обучение родителей распознавать

первые тревожные симптомы, осуществлять превентивные меры в ситуациях, способствующих развитию метаболических нарушений, позволяют своевременно осуществлять адекват-

ную коррекцию и предупреждать развитие жизнеугрожающих состояний при муковисцидозе.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашерова ИК, Капранов НИ. (2012). Электролитные нарушения у больных муковисцидозом. Вестник новых медицинских технологий. XIX; 2: 96—98.
2. Воронкова АЮ, Шерман ВД. (2014). Случай поздней диагностики псевдо-Барттер синдрома у ребенка 6 месяцев с муковисцидозом. Педиатрия. Журнал им. ГН. Сперанского. 4: 172—174.
3. Леднева ВС, Ульянова ЛВ, Неретина АФ. (2011). Опыт диагностики и терапии синдрома псевдо-Барттера у детей, больных муковисцидозом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 5: 26—29.
4. Dahabreh MM, Najada AS. (2013). Pseudo-bartter syndrome, pattern and correlation with other cystic fibrosis features. Saudi J Kidney Dis Transpl. 1. 24;2: 292—296. doi 10.4103/1319-2442.109579.
5. Galaviz-Ballesteros MJ, Acosta-Rodriguez-Bueno CP, Consuelo-Sanchez A et al. (2016). Pseudo-Bartter syndrome as manifestation of cystic fibrosis with DF508 mutation. Bol Med Hosp Infant Mex. 73; 5: 331—334.
6. Hizal MG, Ciki K, Esref S et al. (2017). Clinical features of pseudo-bartter syndrome in cystic fibrosis. European Respiratory Journal. 50; 61: 1343. doi 10.1183/1393003.congress-2017.PA1343.
7. Kintu B, Brightwell A. (2014). Episodic Seasonal Pseudo-Bartter Syndrome in Cystic Fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews. 15; 1: 19—21. <https://doi.org/10.1016/j.prv.2014.04.015>.
8. Ozdogan S, Atli B, Kizilkan NU. (2014). Pseudo-bartter Syndrome in an Infant. Case Study and Case Report. 4; 2: 49—53.
9. Vilotijevic-Dautovic G, Stojanovi V. (2015). Pseudo-Bartter's Syndrome in Patients with Cystic Fibrosis: A Case Series and Review of the Literature. Srp Arh Celok Lek. 143 (11—12): 748—751.

## Сведения об авторах:

**Ильченко Светлана Ивановна** — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9.

**Фиалковская Анастасия Александровна** — ассистент каф. пропедевтики детских болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9.

**Иванусь Светлана Георгиевна** — к.мед.н., зав. кардио-пульмонологическим отделением КУ «Днепропетровская городская детская клиническая больница №2» ДООС». Адрес: г. Днепр, ул. В. Антоновича, 29.

Статья поступила в редакцию 22.02.2018 г., принята к печати 26.08.2018 г.

# ВНИМАНИЕ!

### Изменения в оформлении списка литературы

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

### Примеры оформления литературных источников

#### Журнальная публикация

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

#### Книга

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

#### Глава в книге

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

#### Интернет-ресурс

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

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

УДК 616.348-002-056.3-039.75-053.3

**Г.А. Гайдучик**

## Оптимізація лікування алергічного ентероколіту у дітей раннього віку

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):49-53; doi 10.15574/SP.2018.93.49

**Мета:** вивчити ефективність застосування антагоніста лейкотрієнових рецепторів у дітей раннього віку з алергічним ентероколітом (АЕК).**Матеріали і методи.** Обстежено 46 дітей раннього віку з АЕК. Основну групу склали 20 дітей, які у складі комплексної терапії отримували антагоніст лейкотрієнових рецепторів (Мілукант) протягом 3-х місяців у дозі 4 мг (1 таблетка для розсмоктування 1 раз увечері), групу порівняння — 26 дітей, які отримували стандартну терапію. Використовували загальноклінічні, імунологічні, алергологічні та статистичні методи дослідження.**Результати.** Призначення антагоніста лейкотрієнових рецепторів у складі комплексної терапії дітям раннього віку з АЕК призвело до достовірного зменшення частоти та важкості гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів. У дітей основної групи відмічено достовірне зниження концентрації еозинофільного катіонного білка та IL-5 у сироватці крові у динаміці лікування порівняно з дітьми групи порівняння.**Висновки.** Клінічна ефективність антагоніста лейкотрієнових рецепторів, відсутність побічних ефектів та алергічних реакцій обґрунтовують доцільність його включення у комплексну терапію АЕК у дітей раннього віку.**Ключові слова:** діти, алергічний ентероколіт, антагоніст рецепторів лейкотрієнів, монтелукаст, Мілукант.

### Optimization of the treatment of allergic enterocolitis in young children

**G.A. Hayduchik**

SI «Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Objective:** to study the efficacy of leukotriene receptor antagonist (LTRA) usage in young children with allergic enterocolitis (AEC).**Materials and methods.** In total 46 young children with AEC were examined. The main group consisted of 20 children who were administered LTRA Milukante for 3 months at a dose of 4 mg (one lozenge once in the evening) as part of comprehensive therapy, and a comparison group included 26 children receiving standard therapy. General clinical, immunological, allergic and statistical methods of investigation were used.**Results.** The administration of LTRA in the comprehensive treatment of young children with AEC led to a significant decrease in the frequency and severity of gastrointestinal, skin and respiratory manifestations. There was a statistically reliable decrease in the eosinophilic cationic protein and IL-5 in serum of the main group during the follow-up treatment as compared to the children of comparison group.**Conclusions.** The clinical efficiency of the leukotriene receptor antagonist, lack of side effects and allergic reactions, demonstrate feasibility of its inclusion in comprehensive therapy of AEC in young children.**Key words:** children, allergic enterocolitis, leukotriene receptor antagonist, montelukast, Milukante.

### Оптимизация лечения аллергического энтероколита у детей раннего возраста

**Г.А. Гайдучик**

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

**Цель:** изучить эффективность применения антагониста лейкотриеновых рецепторов у детей раннего возраста с аллергическим энтероколитом (АЭК).**Материалы и методы.** Обследовано 46 детей раннего возраста с АЭК. Основную группу составили 20 детей, которые в составе комплексной терапии получали антагонист лейкотриеновых рецепторов (Милукант) в течение 3-х месяцев в дозе 4 мг (1 таблетка для рассасывания 1 раз вечером), группу сравнения — 26 детей, получавших стандартную терапию. Применяли общеклинические, иммунологические, алергологические и статистические методы исследования.**Результаты.** Назначение антагониста лейкотриеновых рецепторов в составе комплексной терапии детям раннего возраста с АЭК привело к достоверному уменьшению частоты и тяжести гастроинтестинальных, кожных и респираторных проявлений. У детей основной группы отмечено достоверное снижение концентрации эозинофильного катіонного белка и IL-5 в сыворотке крови в динамике лечения по сравнению с показателями детей группы сравнения.**Выводы.** Клиническая эффективность антагониста лейкотриеновых рецепторов, отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций обосновывают целесообразность его включения в комплексную терапию детей раннего возраста с АЭК.**Ключевые слова:** дети, аллергический энтероколит, антагонист рецепторов лейкотриенов, монтелукаст, Милукант.

### Вступ

У 6–8% дітей раннього та дошкільного віку зустрічається харчова алергія (ХА), яка у 48–67% проявляється ізольованим ураженням шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або в поєднанні зі шкірним синдромом [1–3,5,8]. Клінічні прояви алергічного ентероколіту (АЕК) неспецифічні, що часто призводить до постановки альтернативних діагнозів та призначення неадекватної терапії [4,5,7,9,13]. Сьогодні немає розроблених чітких клінічних рекомендацій щодо діагностики та

лікування АЕК у дітей, не визначені патогенетичні механізми алергічних реакцій з боку ШКТ, не окреслені підходи до терапії.

Етіотропна терапія включає усунення з раціону харчування причинних та перехресно-реагуючих (зі схожими алергенними детермінантами) харчових продуктів. Патогенетична терапія дозволяє вплинути на механізм розвитку АЕК та усунути його клінічні прояви. У літературі є дані про позитивний ефект від застосування пероральних глюкокортико-стероїдів (преднізолон 1–2 мг/кг на добу),

які пригнічують фактори росту еозинофілів: IL-3, IL-5, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору (GM-CSF), імуномодуляторів (азатиоприну або 6-меркаптопурину) при важких і гормонозалежних формах захворювання [3,6,7,11,16]. Пропонується застосування антигістамінних препаратів 2 генерації, зокрема кетотифену, який за рахунок блокади кальцієвих каналів стабілізує небезпечні клітини та попереджає виділення з них медіаторів запалення. Рекомендований 12-місячний курс є безпечною та ефективною альтернативою призначенню системних ГКС. Перспективним у якості індукційної та підтримуючої терапії вважають призначення стабілізатора мембран небезпечних клітин кромоглікату натрію.

Новітні підходи до лікування АЕК полягають у застосуванні моноклональних антитіл проти конкретних медіаторів запалення — IgG1k (омалізумаб) та IL-5 (меполізумаб) [13,18]. Як неспецифічна допоміжна терапія, індивідуалізовано за показаннями, у складі комплексної терапії можуть застосовуватись ентеросорбенти, ферментні препарати, гепатопротектори, пре- та пробіотики.

Деякі дослідники пов'язують неефективність загальноприйнятої терапії неможливістю її впливу на ліпідні медіатори алергії — цистеїнілові лейкотрієни (цис-ЛТ), реалізація біологічних ефектів яких відбувається через взаємодію зі специфічними рецепторами — цис-ЛТ1 та цис-ЛТ2 [10,14,17].

Сьогодні найбільш вивченим у педіатрії антилейкотрієновим препаратом є монтелукаст, який продемонстрував найкращий профіль ефективності/безпеки.

Монтелукаст пригнічує цис-ЛТ-індуковану лейкоцитарну адгезію та експресію адгезивних молекул, зменшує термін життя еозинофілів та пригнічує синтез ними прозапальних цитокинів, опосередковано впливає на експресію IL-5 та протидіє розвитку субепітеліального фіброзу та гіперплазії гладких м'язів бронхів та ШКТ (Т.В. Куличенко, 2006; В.Г. Безшейко, 2013).

Клінічна ефективність монтелукасту доведена результатами багатьох клінічних досліджень не лише при бронхіальній астмі (БА) та АР [12,15], але й при терапії АД та рецидивної кропив'янки. У дітей з еозинофільним гастроентеритом терапія монтелукастом успішно підтримувала клінічну ремісію (Gonsalves, 2007; Friesen та співавт., 2004) та сприяла зменшенню еозинофілії.

На попередніх етапах нами було встановлено достовірне збільшення концентрацій цис-ЛТ (C4, D4, E4) у сироватці крові дітей з АЕК, обстежених у період маніфестації захворювання, порівняно з групою контролю, що вказує на перспективність застосування і вивчення ефективності інгібіторів цистеїнілових рецепторів лейкотрієнів у лікуванні дітей з АЕК.

Розглядаючи ХА як старт сенсibiliзації та першу сходинку розвитку «алергічного маршу» та враховуючи спільні патогенетичні механізми реалізації алергії, важливим напрямком є вивчення ефективності антагоніста рецепторів лейкотрієнів у терапії АЕК. Призначення монтелукасту дітям з АЕК, як раннє втручання, можливо, попередить трансформацію респіраторних проявів алергії у майбутньому.

У відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України» проводиться вивчення патогенезу алергічних реакцій у дітей з ураженням ШКТ.

**Мета** дослідження: вивчити ефективність застосування антагоніста лейкотрієнових рецепторів (Мілуканту) у дітей раннього віку з АЕК.

### Матеріал і методи дослідження

Вивчення ефективності застосування антагоніста лейкотрієнових рецепторів монтелукасту проведено у формі відкритого порівняльного дослідження з включенням 46 пацієнтів віком від 2 до 4 років з АЕК (середній вік обстежених дітей  $30,9 \pm 2,7$  міс.), які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України». Методом простої рандомізації діти були поділені на дві групи. Основну групу склали 20 дітей, які у складі комплексної терапії отримували антагоніст лейкотрієнових рецепторів монтелукаст (Мілукант) протягом трьох місяців у дозі 4 мг (1 таблетка для розсмоктування 1 раз ввечері); групу порівняння — 26 дітей, які отримували стандартну терапію. Усі пацієнти основної групи отримали повний курс лікування.

Критеріями включення до клінічного дослідження були наявність гастроінтестинальних та шкірних проявів ХА.

Діагноз АЕК та АД встановлювали на підставі даних алергологічного анамнезу, що підтверджує роль харчових алергенів у розвитку клінічних симптомів захворювання (болі

у животі, блювота, здуття живота, діарея, запори), алергічних проявів з боку шкіри, наявності сенсibiliзації до харчових алергенів, підвищення рівня еозинофільного катіонного білка у сироватці крові, еозинофілії крові, позитивного клінічного ефекту від елімінації «причинного» алергену та відтвореності симптомів після оральної провокації.

Клінічна ефективність застосування монтелукасту оцінювалася за інтенсивністю клінічних проявів з боку ШКТ і шкіри та динамікою активності алергічного запалення за показниками рівнів еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) та прозапальних цитокінів (IL-5, ФНП-α) у динаміці на початку та через три місяці прийому монтелукасту.

Пацієнти обох груп були порівнянними за статтю, віком і важкістю захворювання та отримували базисну терапію, яка включала: елімінаційну дієту, антигістамінні (левоцетиризин), ферментні препарати (панкреатин), кетотифен, інгаляційні (флутиказону пропіонат) та топічні ГКС (бетаметазон) за показаннями.

Середній вік пацієнтів на момент проведення дослідження склав  $2,3 \pm 0,6$  року.

Комплексне обстеження хворих включало:

— загальноклінічне обстеження з оцінкою алергологічного (сімейного та індивідуального) анамнезу, визначення наявності зв'язку між вживанням продукту харчування та виникненням гастроінтестинальних та шкірних симптомів анкетним методом;

— визначення рівнів загального IgE та алергенспецифічних IgE до харчових, побуто-

вих, пилоквих, грибкових алергенів методом імуноферментного аналізу (ІФА);

— визначення концентрації ЕКБ у сироватці крові методом ІФА;

— визначення концентрації IL-5 та ФНП-α у сироватці крові методом ІФА за допомогою наборів фірми Diaclone (Франція).

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

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Обтяжений сімейний алергологічний анамнез відмічений у 2/3 дітей з АЕК, у 20 (43,5%) — по материнській лінії, у 9 (19,6%) — по лінії батька, у 3 (6,5%) — обоє батьків мали алергічні захворювання.

У 18 (39,1%) обстежених діагностований АД, який характеризувався хронічним рецидивним перебігом, з переважанням еритематозно-сквамозних середньоважких форм (сухість, лущення, еритема, екскоріації); середній показник індексу SCORAD склав  $30 \pm 2,3$  бала. 7 (15,2%) дітей мали респіраторні прояви: алергічний риніт (8,7%) та астму (6,5%).

Таблиця 1

Частота та важкість клінічних проявів алергічного ентероколіту у дітей у динаміці лікування, абс. (%)

Клінічні прояви	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=26)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Больовий абдомінальний синдром	12 (60,0)	4 (20,0)*	15 (57,7)	6 (23,1)*
Диспептичний	15 (75,0)	5 (16,7)*	17 (68,0)	10 (40,0)*^
— зригування	3 (15,0)	0	4 (15,4)	0
— метеоризм	10 (50,0)	1 (5,0)*	8 (30,8)	6 (23,1) ^
— порушення апетиту	11 (55,0)	4 (20,0)*	11(42,3)	3 (11,5) *
Дискінетичний	19 (95,0)	8 (40,0)*	20 (76,9)	7 (26,9)*
— діарея з домішками	18 (90,0)	2 (10,0)*	16 (61,5)	4 (15,3)*
а) слизу	18 (90,0)	3 (15,0) *	16 (61,5)	6 (23,1) *
б) крові	6 (30,0)	0	7 (26,9)	2 (7,7)
— нестійкі випорожнення	3 (15,0)	2 (10,0)	4 (16,0)	1 (3,8)
Шкірний	9 (45,0)	2 (10,0)*	9 (34,6)	5 (19,2)*
— середній бал за шкалою SCORAD	$30 \pm 2,3$	$11 \pm 1,2^*$	$32 \pm 2,3$	$24 \pm 2,1^*^$
Респіраторний	4 (20,0)	1 (5,0) *	3 (11,5)	2 (7,7)
— алергічний риніт	2 (10,0)	1 (5,0)	2 (7,7)	2 (7,7)
— астма	2 (6,6)	1 (5,0)	1 (4,0)	1 (3,8)

Примітка: \* — різниця достовірна в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ); ^ — різниця достовірна в основній групі та групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Клінічна симптоматика гастроінтестинальних порушень у дітей з АЕК дуже варіабельна – відмова від їжі, больовий абдомінальний синдром, зригування, діарея з великою кількістю склоподібного слизу, домішками крові, які прогресували на тлі терапії.

На початку лікування больовий абдомінальний синдром відмічався з однаковою частотою у 60,0% дітей обох груп спостереження. Диспептичні прояви у вигляді зригування, метеоризму, порушення апетиту зареєстровані у 75,0% пацієнтів основної групи та у 68,0% дітей групи порівняння. Дискінетичні порушення виявлено у 63,3% пацієнтів основної групи, частіше відмічалась діарея з домішками слизу і крові – у 90,0%, нестійкі випорожнення були у 15,0% хворих. Реєстрація диспептичного та дискінетичного синдромів у пацієнтів групи порівняння становила 68,0% та 76,9% відповідно.

Оцінка частоти виникнення та інтенсивності клінічних проявів АЕК після проведеного тримісячного курсу лікування виявила позитивний ефект терапії у пацієнтів обох груп спостереження у вигляді зменшення частоти розладів з боку шлунково-кишкового та респіраторного тракту, поліпшення стану шкіри (табл. 1).

Однак у пацієнтів основної групи спостерігалось достовірно швидше зменшення частоти дискінетичного та важкості шкірного і респіраторного синдромів, ніж у дітей групи порівняння.

Середній бал за шкалою SCORAD пацієнтів із дермо-інтестинальним синдромом на початку лікування становив  $(30 \pm 2,3)$  бала, а після лікування відмічене достовірне його зниження у дітей основної групи до  $(12 \pm 1,2)$  бала, на відміну від дітей групи порівняння, у яких середній бал після проведеного лікування був  $(22 \pm 2,1)$  бала.

Батьками відмічена швидка регресія свербіжжю – вже на третю добу прийому монтелукасту.

Обстеження дітей у динаміці показало, що призначення пацієнтам основної групи монтелукасту достовірно зменшує частоту

та важкість гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів у пацієнтів з АЕК, що підвищує ефективність лікувальних заходів.

За результатами алергологічного обстеження у всіх дітей виявлена сенсibilізація до ХА: у 18 (39,1%) до білків коров'ячого молока, у 12 (26,1%) до яєчного білка, у 11 (23,9%) до пшеничного борошна, у 8 (17,4%) високий рівень сенсibilізації до рисового та гречаного борошна. До двох та більше ХА мали сенсibilізацію 27 (58,7%) обстежених. У дітей з не-IgE-опосередкованою алергією алергія до білків коров'ячого молока була підтверджена позитивною оральною провокаційною пробою або діагностичними патч-тестами. За результатами шкірних прік-тестів у 12 (26,1%) дітей діагностовано сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу, а у 19 (41,3%) виявлена сенсibilізація до алергенів берези, полину та амброзії, що, ймовірно, свідчить про маніфестацію «атопічного маршу». Привертає увагу факт наявності полівалентної сенсibilізації (до понад двох алергенів) у дітей грудного віку, що потребує індивідуалізованого підходу до складання елімінаційних дієт та профілактики розвитку «атопічного маршу».

Рівень загального IgE сироватки більше 2–3 норм виявлено лише у 11 обстежених, середній показник  $(54,3 \pm 3,8)$  IU/ml при референтних значеннях ( $<45$  IU/ml). Відносна еозинофілія крові відмічалась у 6 (30,0%) дітей, середній показник склав  $(9,2 \pm 1,7)\%$ .

З метою контролю активності алергічного запалення пацієнтам проведено визначення рівня ЕКБ, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-5 у сироватці крові в динаміці лікування. Достовірне зменшення показників активності алергічного запалення через три місяці терапії відбулося у дітей обох груп спостереження, однак у пацієнтів основної групи, які отримували у складі комплексної терапії монтелукаст (Мілукаст), відмічено достовірне зниження концентрації ЕКБ та ІЛ-5 у сироватці крові порівняно з показниками дітей групи порівняння (табл. 2).

Таблиця 2

Показники активності алергічного запалення у дітей із алергічним ентероколітом у динаміці лікування (M $\pm$ m)

Показник	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=26)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЛ-5, нг/мл	4,8 $\pm$ 0,34	1,8 $\pm$ 0,24* <sup>^</sup>	5,1 $\pm$ 0,82	3,6 $\pm$ 0,14* <sup>^</sup>
ФНП- $\alpha$ , нг/мл	24,6 $\pm$ 4,4	14,8 $\pm$ 3,3*	25,7 $\pm$ 4,2	19,7 $\pm$ 3,2*
ЕКБ, нг/мл	72,4 $\pm$ 3,4	32,8 $\pm$ 4,3* <sup>^</sup>	73,5 $\pm$ 3,2	56,8 $\pm$ 4,2* <sup>^</sup>

Примітка: \* – різниця достовірна в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ); <sup>^</sup> – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх 20 дітей основної групи. У процесі виконання дослідження не було відмічено алергічних або інших негативних реакцій на прийом Мілуканту, у тому числі не було виявлено алергічних реакцій або посилення клінічної симптоматики захворювання у дітей з АЕК, що свідчить про безпеку застосування монтелукасту у цієї категорії пацієнтів.

### Висновки

1. Призначення антагоніста лейкотрієнових рецепторів монтелукасту дітям раннього віку

з АЕК призводить до зменшення частоти та важкості гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних симптомів, що підвищує ефективність їх лікування.

2. Прийом монтелукасту (Мілуканту) у дозі 4 мг у дітей віком від 2 до 4 років (1 таблетка для розсмоктування 1 раз ввечері) протягом трьох місяців є ефективним при застосуванні у складі комплексної терапії АЕК, а зручність прийому, хороші органолептичні властивості препарату та відсутність побічних ефектів дозволяють досягти прихильності батьків до лікування.

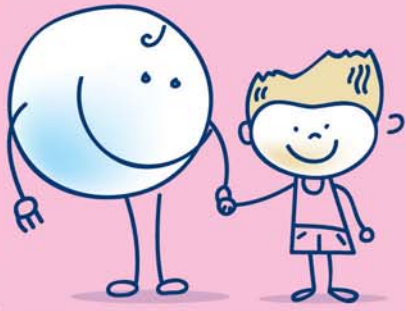
### ЛІТЕРАТУРА

1. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда (2005). Под ред. Ревякиной ВА, Нетребенко ОН. Москва: 237.
2. Беш ЛВ, Недельська СМ. (2016). Вибрані питання дитячої алергології. Львів : Каменярь: 116.
3. Зайков СВ, Гришило ПВ, Варицкая АА. (2016). Аллергический ринит и эозинофильный эзофагит как возможные коморбидные заболевания. Здоров'я України: 43–45.
4. Мачарадзе ДШ. (2013). Клинические особенности пищевой аллергии у детей. Педиатрия. 92; 3: 110–116.
5. Охотнікова ОМ. (2015). Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей — актуальна проблема сучасності. Здоровье ребенка. 1(60): 29–35.
6. Уманець ТР, Шадрін ОГ та ін. (2015). Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. Современная педиатрия. 3(67): 20–28.
7. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА та ін. (2015). Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку. Перинатология и педиатрия. 3 (63): 84–88.
8. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. (2017). Щодо застосування антигістамінних засобів у дітей раннього віку з алергією до білків коров'ячого молока. Здоров'я України: 30–31.
9. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Добрянський ДО та ін. (2014). Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока: метод. реком. Київ: 28.
10. Buck ML. (2015). Montelukast: a review of recent studies in pediatric asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Pharm*: 4–21.
11. El-Ghoneimy DH, El-Sayed ZA. (2014). Leukotrienes and leukotriene modifiers in pediatric allergic diseases. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol*. 12 (1): 3–12.
12. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2015. <http://www.ginasthma.org>.
13. Meyer R, Flemming C, Michaelis L et al. (2012). Manifestations of gastrointestinal food allergies presenting to a single tertiary pediatric gastroenterology unit. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* (in press).
14. Nowak-Wegrzyn A. (2015, May-Jun). Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 36(3): 72–84.
15. Papadopoulos NG et al. (2012). International consensus on (ICON) pediatric asthma Allergy. 67; 8: 976–997.
16. Rothenberg ME. (2014). Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 113: 11.
17. Scaparrotta A, Di Pillo S, Attanasi M. (2012). Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 7 (13): 1–9.
18. Sicherer SH. (2013). Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood Pediatrics. 111; 6: 1609–1616.

### Сведения об авторах:

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

Статья поступила в редакцию 18.03.2018 г., принята к печати 13.09.2018 г.



# ПРОБІОТИКИ, РОЗРОБЛЕНІ СПЕЦІАЛЬНО ДЛЯ ДІТЕЙ



Для дітей з  
народження<sup>1</sup>



Прийом-  
1 раз на добу



Нейтральний  
смак



Не потребує  
зберігання у  
холодильнику



Доведена  
ефективність  
BB-12 при:

Антибіоти-  
котерапії<sup>2</sup>

Діареї /  
закрепах<sup>2</sup>

Стимулюванні  
імунітету<sup>4</sup>

Кишкових  
коліках /  
здутті<sup>3</sup>

\*ЛІНЕКС® ДИТЯЧІ КРАПЛІ Є ДІЄТИЧНОЮ ДОБАВКОЮ ТА НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ. ЛІНЕКС БЕБІ® ПОРОШОК ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ Р.П.№UA/14576/01/01. Bifidobacterium animalis subsp. lactis 1 млрд. КУО на один прийом (1 пакетик Лінєкс Бебі® або 6 крапель Лінєкс® Дитячі Краплі). \*\*Рекомендовано Асоціацією неонатологів України Лінєкс® Дитячі краплі, дієтична добавка. 1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінєкс Бебі® Р.П. № UA/14576/01/01 та згідно з листком-вкладішем Лінєкс® Дитячі краплі, дієтична добавка. 2. Zvi Weizman Effect of a Probiotic Infant formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents, Pediatrics 2015. 3. Teemu Tiapale Administration of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 and XYLITO L WITH A NOVEL PACIFIER in Early childhood. 4. Isolauri E., Arvola T., Suexas T., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin. Exp. Allergy. 2000;30:1604-1610. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). 4-109-ЛИН-ОТС-0718.



УДК 615.33.065:616.33/.34-08-039.71.-053.2

**В.Г. Майданник**

## Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста\*

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):55-64

Функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) — частая проблема у детей. В основе ФРОП лежит нарушение микроэкологии желудочно-кишечного тракта. В последние годы в комплексной терапии патологических состояний, протекающих на фоне нарушений микрофлоры, активно применяются пробиотические препараты. В качестве пробиотиков чаще всего используют некоторые виды молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*), бифидобактерий (*Bifidobacterium*), сахаромикетов (*Saccharomyces cerevisiae*), кишечной палочки (*E. coli*), а также отдельные разновидности бацилл (*Bacillus*). В данном аспекте одними из наиболее перспективных являются бифидобактерии, в частности штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). Доказано, что регулярный прием *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* эффективно снижает частоту и тяжесть симптомов ФРОП (главным образом диареи), связанных с нарушением нормальной микрофлоры кишечника. Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12; штамм DSM15954) является основой лекарственных средств линейки Линекс.

**Ключевые слова:** функциональные расстройства органов пищеварения, дети, микрофлора, пробиотики, бифидобактерии.

### Functional disorders of the gastrointestinal tract in young children

**V.G. Maidannik**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Functional disorders of the digestive system (FDDS) is a common problem in children. FDDS emerge due to a violation of microbial ecology of the gastrointestinal tract. In recent years, in the comprehensive treatment of pathological conditions associated with the microflora disorders, probiotic agents are the well-established practice. As probiotics, some species of lactic acid bacteria (*Lactobacillus*), bifidobacteria (*Bifidobacterium*), saccharomycetes (*Saccharomyces cerevisiae*), *Escherichia coli* (*E. coli*), and certain types of bacilli (*Bacillus*) are most commonly used. In this aspect, one of the most prospective are bifidobacteria, particularly the strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). It is proved that regular intake of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* efficiently reduces the frequency and severity of FDDS symptoms (mainly diarrhoea) associated with a violation of normal intestinal microflora. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12, strain DSM15954) forms the basis of the pharmaceutical product group Linex.

**Key words:** functional disorders of the digestive system, children, microflora, probiotics, bifidobacteria.

### Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку

**В.Г. Майданник**

Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца, м. Київ, Україна

Функціональні розлади органів травлення (ФРОТ) — часта проблема у дітей. В основі ФРОТ лежить порушення мікроекології шлунково-кишкового тракту. Останніми роками у комплексній терапії патологічних станів, що перебігають на тлі порушень мікрофлори, активно застосовуються пробіотичні препарати. У якості пробіотиків найчастіше використовують деякі види молочнокислих бактерій (*Lactobacillus*), бифідобактерій (*Bifidobacterium*), сахаромікетів (*Saccharomyces cerevisiae*), кишкової палички (*E. coli*), а також окремі різновиди бацил (*Bacillus*). У даному аспекті одними з найперспективніших є бифідобактерії, зокрема штам *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). Доведено, що регулярний прийом *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* ефективно знижує частоту і важкість симптомів ФРОТ (головним чином діареї), пов'язаних з порушенням нормальної мікрофлори кишечника. Штам *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12; штам DSM15954) є основою лікарських засобів лінійки Лінекс.

**Ключові слова:** функціональні розлади органів травлення, діти, мікрофлора, пробіотики, бифідобактерії.

В настоящее время среди детского населения очень часто встречаются функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП). В частности, по данным многочисленных исследований установлено, что по меньшей мере от 20% до 45% детей имеют хронические симптомы, связанные с нарушением гастродуоденальной функции, причем у большинства из них не отмечается каких-либо структурных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1,5,13,24].

Недавно в Римских критериях IV после обсуждений и согласований было принято конструктивное, научно обоснованное рабочее определение, которое выглядит следующим образом: нарушения цереброинтестинального взаимодействия (ранее — «функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта» — ФН ЖКТ) являются нарушениями взаимодействия между кишечником и головным мозгом [15]. Это — группа заболеваний, классифицированных по желудочно-кишечным симпто-

мам, которые, в свою очередь, являются любой комбинацией следующих функций: моторика; висцеральная гиперчувствительность; состояние слизистой оболочки и иммунных функций ЖКТ; состояние кишечной микрофлоры; нарушение деятельности центральной нервной системы (ЦНС) [1,5,6,13,15,24]. Следовательно, новая система классификации не только упорядочила обсуждаемые нарушения, но и предполагает эффективность лечения на основе биопсихосоциального подхода, учитывающего изменчивость и сложность симптомов у пациентов этой группы.

В основе ФРОП, как было установлено многочисленными исследованиями, лежит нарушение микроэкологии ЖКТ. В настоящее время нормальная микрофлора рассматривается как качественное и количественное соотношение популяций микробов отдельных органов и систем, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие организма хозяина, необходимое для сохра-

\* Опубликовано: Здоровье Украины. Педиатрия. — 2018. — №3.

нения здоровья. Нормальная микрофлора включает более 500 разнообразных видов микроорганизмов с общим количественным составом более  $10^{11}$ – $10^{13}$  клеток. Это составляет около 95% от общего количества клеток человеческого организма, находящихся во взаимодействии друг с другом [25,42].

Особое значение имеет ЖКТ, который содержит целый ряд комменсальных микробов, действующих как отдельная экосистема. Желудочно-кишечную микрофлору можно рассматривать как отдельный «орган в органе», способствующий пищеварению хозяина, регулировке развития кишечного ангиогенеза, защите от патогенов и развитию иммунного ответа [25].

Нормальная микрофлора выполняет ряд важных функций, обеспечивающих колонизационную резистентность, антиоксическое действие, поддержание оптимального уровня метаболических и ферментативных процессов, иммунного статуса, антимуtagenной и антиканцерогенной активности [25].

В последние годы пробиотические препараты все чаще стали применяться при комплексной терапии ряда патологических состояний, протекающих на фоне нарушенной нормальной микрофлоры организма человека. Причем,

если в 1954 году база данных PubMed по ключевому слову «Probiotics» содержала только 2 публикации, то по состоянию на 20 июля 2018 года – 18777 публикаций.

Общеизвестно, что И.И. Мечников в 1907 году, после проведения исследований, первый в мире оценил значение открытия болгарского студента Стамена Григорова, показал положительное значение для организма болгарской молочнокислой палочки (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*). Ещё в 1905 году И.И. Мечников, как директор Института Пастера, пригласил молодого болгарина в Париж, чтобы он прочёл лекцию о своём открытии перед светилами микробиологии того времени. И.И. Мечников лично повторил исследования Стамена Григорова, чтобы убедиться в их состоятельности [7]. В 1908 году, в годовщину французской академии наук, он опубликовал статью «Несколько слов о кислом молоке» [30]. Исследуя вопросы старения и собрав данные по 36 странам, И.И. Мечников установил, что самое большое количество «столетников» в Болгарии – 4 на 1000 человек. Он связал это с болгарским йогуртом (в Болгарии его называют *кисело мляко* – «кислое молоко»). В своих трудах И.И. Мечни-

Таблица 1

**Определение понятия «пробиотики» [29]**

Год	Определение
1965	«Вещество, секретируемое одним микроорганизмом и стимулирующее рост другого» [28]
1971	«Тканевой экстракт, стимулирующий микробный рост» [40]
1974	«Организмы и вещества, способствующие балансу микрофлоры кишечника» [33]
1989	«Живая микробная пищевая добавка, которая позитивно влияет на организм (животного-хозяина) за счет улучшения баланса микроорганизмов» [19]
1992	«Жизнеспособная моно- и смешанная культура живых микроорганизмов, которые при применении у человека или животных имеют позитивные эффект на хозяина путем улучшения свойств индигенной микрофлоры» [22]
1996	«Живая микробная культура или кисломолочные продукты, которые благоприятно влияют на здоровье и питание хозяина» [35]
1996	«Живые микроорганизмы, которые при приеме внутрь в определенных количествах приносят пользу для здоровья вне основного питания» [37]
1998	«Живые микроорганизмы, которые при приеме внутрь в определенных количествах оказывают благоприятное воздействие вне основного питания» [21]
1999	«Микробная диетическая добавка, которая оказывает благоприятный эффект на физиологию хозяина путем модулирования на уровне слизистой оболочки и системного иммунного ответа, а также улучшения пищевого и микробного баланса в ЖКТ» [32]
2001	«Препарат или продукт, содержащий жизнеспособные определенные микроорганизмы в достаточном количестве, которые изменяют микрофлору (путем имплантации или колонизации) в организме хозяина, тем самым оказывая благоприятный эффект» [38]
2002	«Живые штаммы строго выбранных микроорганизмов, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [18]
2004	«Подготовка жизнеспособных микроорганизмов, которые потребляются людьми или другими животными с целью стимулирования полезных эффектов путем качественного или количественного воздействия на их кишечную микрофлору и/или модификации их иммунного статуса» [20,36]
2009	«Живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [17]
2013	«Живые штаммы строго выбранных микроорганизмов, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [23]

Таблица 2

Основные микроорганизмы-пробиотики

Виды <i>Lactobacillus</i>	Виды <i>Bifidobacterium</i>	Различные микроорганизмы
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle
<i>L. casei</i>	<i>B. breve</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. crispatum</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. delbrueckii</i> подтип <i>bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>	<i>Pediococcus acidilacti</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Oxalobacter formigenes</i>
<i>L. johnsonii</i>		<i>Bacillus subtilis</i>
<i>L. paracasei</i>		<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. plantarum</i>		<i>Enterococcus faecium</i>
<i>L. lactis</i>		
<i>L. reuteri</i>		
<i>L. rhamnosus</i>		
<i>L. salivarius</i>		

ков стал пропагандировать пользу болгарского йогурта. Сам он до конца жизни регулярно употреблял не только молочнокислые продукты, но и чистую культуру болгарской палочки.

Термин «пробиотики» впервые предложили использовать в медицинской литературе Lilly и Stillwell в 1965 году [27]. Однако термином «пробиотик» называли «вещество, секретиромое одним микроорганизмом и стимулирующее рост других микроорганизмов» [28].

С тех пор предложено множество определений понятия «пробиотики» (табл.1). Наиболее общепринятым является определение, приведенное недавно, но, вероятно, не последнее: «Живые микроорганизмы, которые, когда вводятся в адекватных количествах, оказывают пользу здоровью хозяина» («Live microorganisms, which when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host») [17]. Следовательно, пробиотики — это непатогенные живые микроорганизмы, оказывающие положительное влияние на здоровье организма хозяина при употреблении в адекватных количествах.

**Классификация препаратов пробиотиков**

Наиболее часто в качестве пробиотиков используют некоторые виды молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*), бифидобактерий (*Bifidobacterium*), сахаромецетов (*Saccharomyces cerevisiae*), кишечной палочки (*E. coli*), а также отдельные разновидности бацилл (*Bacillus*) (табл.2).

Одним из наиболее перспективных аспектов является использование бифидобактерий, в частности штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (BB-12) — один из наиболее изученных штаммов бифидобактерий (рис.). Его представители являются грамположительными неподвижными анаэробными бактериями,

которые морфологически представляют собой чрезвычайно вариабельные по форме неспорообразующие палочки, несколько изогнутые, булавовидные и часто разветвленные. Концы клеток бифидобактерий могут быть раздвоены, утончены или утолщены в виде шаровидных вздутий. Расположение клеток одиночное, парами, V-образное, иногда цепочками или розетками. При формировании биопленки микробные клетки окружены поверхностным слоем экзополисахаридов [26]. Указанные штаммы продуцируют молочную кислоту и не имеют каталазной активности. Они являются одними из наиболее распространенных бактерий, входящих в состав пробиотиков, а также популярным модельным объектом для изучения свойств бифидобактерий [26].

Показано, что большинство бифидобактерий располагается в толстой кишке, являясь ее основной пристеночной и просветной микрофлорой. У детей такая флора составляет более 90% всех микроорганизмов кишечника в зависимости от возраста. Так, бифидобакте-



Рис. Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®)

рии занимают доминирующее положение в микробном пейзаже кишечника у здоровых новорожденных детей, находящихся на естественном вскармливании, к 5–20-му дню после рождения. Необходимо обратить внимание, что микробиота ЖКТ недоношенных новорожденных отличается от таковой у доношенных новорожденных. В частности, отмечается отсрочка колонизации недоношенных детей бифидобактериями [31]. Однако дополнение пробиотика *Bifidobacterium lactis* BB-12® увеличивало количество клеток бифидобактерий и уменьшало количество клеток энтеробактерий и клостридий [31].

Необходимо отметить, что штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®; штамм DSM15954) обладает высокой безопасностью, в частности он имеет статус GRAS (Generally Regarded As Safe — общепризнан как безопасный) в Управлении по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов - FDA (GRAS Notice No. GRN 000049, 2002) [26]. Он также обладает хорошей переносимостью и клинической эффективностью у детей с периода новорожденности.

Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12; штамм DSM15954) является основой лекарственного средства Линекс Беби®, а также диетической добавки Линекс® Детские капли.

Следует также отметить, что штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) является самой документированной в мире пробиотической *Bifidobacterium*. Он описан более чем в 300 научных публикациях, из которых более 130 — публикации клинических исследований, проведенных начиная с 1987 года.

#### **Механизм действия пробиотиков**

На рынке Украины для детей раннего возраста также существует препарат Линекс®, выпускаемый в виде капсул. Все микроорганизмы, входящие в состав препарата Линекс®, обладают синергическим эффектом по отношению друг к другу. Кроме того, они устойчивы к действию антибиотиков (пенициллинам, в т.ч. полусинтетическим, макролидам, цефалоспорином, фторхинолонам и тетрациклином) и других химиотерапевтических препаратов. Это является результатом того, что культуры микроорганизмов, входящие в состав Линекса, получены выращиванием на средах с добавлением антибиотиков, поэтому обладают устойчивостью к большинству антибактериальных средств и способны размножаться даже

в условиях антибактериальной терапии. Устойчивость полученных штаммов к антибиотикам настолько высока, что сохраняется при повторных инокуляциях 30 поколений, а также *in vivo*. При этом не отмечено переноса генов антибактериальной резистентности к другим видам микроорганизмов. Это очень важно с точки зрения последствий применения Линекса: как на фоне приема, так и после отмены препарата нет опасности выработки резистентности к антибиотикам со стороны патогенных бактерий и собственной микрофлоры. Соответственно, Линекс® может применяться, начиная с первого дня антибиотикотерапии.

Линекс® обладает антагонизмом к патогенной и условно-патогенной флоре и действует на протяжении всего кишечника. По результатам дезинтеграционного теста препарат обладает высокой кислотоустойчивостью, позитивно влияя на количественный и качественный состав флоры кишечника. Лактобациллы и энтерококки, входящие в состав Линекса, продуцируют антимикробные субстанции: бактериоцины (лантибиотики, немодифицированные белки, литические и нелитические белки, циклические белки), обладающие прямым антибактериальным и противовирусным действием, а также молочную кислоту, короткоцепочечные жирные кислоты и перекиси.

Попадая в кишечник, составляющие Линекса выполняют все функции собственной нормальной кишечной микрофлоры: снижают pH содержимого, создают неблагоприятные условия для размножения и жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, участвуют в синтезе витаминов группы В, РР, К, Е, С, фолиевой кислоты (нормальная микрофлора полностью обеспечивает потребность человека в витаминах В12, В6 и Н, причем витамин В12 в природных условиях синтезируется только микроорганизмами). Компоненты этого препарата создают благоприятные условия для абсорбции железа, кальция, витаминов В в кишечнике (за счет acidификации кишечного содержимого). Молочнокислые микроорганизмы, входящие в его состав, колонизируют тонкий кишечник и осуществляют ферментативное расщепление белков, жиров, сложных углеводов, в том числе при лактазной недостаточности у детей. Белки и углеводы, не всосавшиеся в тонкой кишке, подвергаются более глубокому расщеплению в толстом кишечнике анаэробами, в том числе бифидобактериями, входящими в состав Линекса. Бифидобактерии

продуцируют фермент фосфопротеинфосфатазу, необходимую для метаболизма казеина молока у грудных детей. Компоненты Линекса также участвуют в обмене желчных кислот (образование стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой и литохолевой кислот, реабсорбция желчных кислот).

Линекс® обладает способностью наиболее физиологичным образом нормализовывать микрофлору кишечника у пациентов с острыми кишечными инфекциями и дисбактериозом: попадая в кишечник, живые бактерии расселяются на всем его протяжении — от толстой до тонкой кишки, в течение длительного времени выполняя все функции нормальной кишечной микрофлоры — антимикробную, пищеварительную, витаминообразующую. Возможность пролонгированного выполнения активной физиологической роли путем постоянной продукции важнейших субстанций естественной флоры обеспечивает Линексу преимущество перед препаратами — пребиотиками (содержащими только продукты метаболизма бактерий). Линекс® обладает более широким спектром ферментной активности, что обусловлено его трехкомпонентным составом. Это важнейшие преимущества, особенно при лечении расстройств пищеварения у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

Линекс Беби® содержит *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) (штамм DSM15954) в виде порошка для оральной суспензии в количестве  $1 \times 10^9$  КОЕ, которые, как известно, входят в состав микрофлоры кишечника человека. Данные микроорганизмы особенно характерны для новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, и считаются важными в ранний период развития младенца.

Существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых обеспечивается защитный и терапевтический эффект *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*. Это средство ингибирует рост патогенных бактерий путем:

- снижения уровня рН в кишечнике (что является результатом способности *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* к выработке кислот);
- выработки метаболитов, токсичных для патогенных бактерий (в частности, продукции  $H_2O_2$ );
- выработки антибактериальных веществ, бактериоцинов;
- конкуренции с патогенными бактериями за питательные вещества;

- блокировки адгезивных рецепторов и таким образом ингибирования колонизации другими потенциально патогенными микроорганизмами.

Это средство также оказывает стимулирующее влияние на иммунную систему.

Нарушение баланса микрофлоры кишечника (например, в результате действия вирусных или желудочно-кишечных инфекций, в частности ротавирусных, применение антибиотиков широкого спектра действия и препаратов, предназначенных для химиотерапии) или задержка в формировании постоянной микрофлоры кишечника у новорожденных может индуцировать нарушения со стороны системы пищеварения (такие, как колики, метеоризм, диарея и запор) и атопический дерматит.

Регулярный прием *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* эффективно снижает частоту и тяжесть слабых или умеренных симптомов нарушений со стороны пищеварительной системы (главным образом диареи), связанных с нарушением нормальной микрофлоры кишечника, и обеспечивает регулярное функционирование кишечника. Линекс® Беби можно применять с целью профилактики и в составе комплексной терапии атопического дерматита и в качестве поддерживающего средства для стабилизации функции иммунной системы кишечника.

*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* действует местно в ЖКТ. После приема системная абсорбция не наблюдается. Таким образом, стандартные исследования фармакокинетики не применяются. Резистентность *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* к желудочному соку и желчи дает возможность обеспечить высокий процент выживаемости штамма при прохождении через желудок и двенадцатиперстную кишку. Штамм может создавать тесную связь со слизью кишечника. Так же, как другие и содержащиеся в ЖКТ микроорганизмы, он постепенно выводится благодаря перистальтике и в результате дефекации.

Линекс Беби® предназначен для детей с первого дня жизни и до 12 лет. Препарат применяют:

- для стабилизации и поддержки баланса и функции микрофлоры кишечника;
- как профилактическое и поддерживающее средство при диарее, метеоризме и других нарушениях, вызванных вирусными и бактериальными инфекциями ЖКТ (например, ротавирусной инфекции);
- при лечении с применением противомикробных препаратов (антибиотиков и дру-

гих синтетических противомикробных средств).

Младенцам с первого дня жизни и детям в возрасте до двух лет Линекс Беби® назначают по 1 пакету 1 раз в сутки во время еды, а детям в возрасте от 2 до 12 лет — по 1 пакету 1–2 раза в сутки во время еды. Пакет следует открыть, высыпать его содержимое в стакан с водой, соком, молоком или детским питанием. Линекс Беби® не следует принимать с горячими напитками и можно принимать до тех пор, пока сохраняются соответствующие симптомы.

Следует отметить, что так же, как и другие бактерии, бифидобактерии чувствительны к антибиотикам, поэтому рекомендуется принимать Линекс Беби® не ранее чем через три часа после приема антибиотиков [4].

Что касается Линекс® Детские капли, то эту диетическую добавку применяют для:

- установления и поддержания равновесия состава и функционального состояния микрофлоры кишечника, в т.ч. у детей первого года жизни, при таких пищеварительных расстройствах, как колики, метеоризм, нарушение стула (запор, диарея) и др.;
- поддержания равновесия состава и функционального состояния микрофлоры кишечника при приеме антибиотиков и после окончания курса лечения антибиотиками;
- снижения риска диареи, вызванной вирусными или бактериальными инфекциями ЖКТ (включая ротавирусную инфекцию);
- поддержания формирования и функционирования иммунной системы;
- профилактики атопического дерматита у детей.

Линекс® Детские капли назначают младенцам и детям в возрасте до 12 лет по 6 капель 1 раз в сутки во время еды. Содержание лиофилизированных бактерий *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) в суточной порции (6 капель) не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ. Не следует превышать рекомендуемую суточную дозу. Капли можно добавлять в молоко, молочные или другие негорячие напитки, поскольку возможна инактивация бактерий. Перед употреблением следует интенсивно взболтать. Средняя продолжительность приема составляет 14–28 дней (длительность приема определяется индивидуально). Возможен повторный прием в течение года.

**Диарея.** Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что Линекс Беби®, содержащий *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*

(BB-12®), оказывает протективный эффект при острой и персистирующей диарее. Так, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность молочной смеси, дополненной BB-12®, для профилактики острой диареи у 90 здоровых детей в возрасте до восьми месяцев, проживающих в приемных центрах. Наблюдалась тенденция к снижению частоты диареи у получавших BB-12® (28,3% детей), тогда как 38,6% детей, получавших плацебо, отмечали острую диарею [14]. Количество дней с диареей было статистически ниже в группе получавших BB-12®, также у них отмечалась более низкая вероятность диареи, что свидетельствует о лечебно-профилактическом действии BB-12® [14].

С использованием аналогичной методологии госпитализированные дети раннего возраста были рандомизированы для получения стандартной детской смеси или той же смеси, дополненной BB-12® и *Streptococcus thermophilus* TH-4® [34]. Детей ежедневно оценивали на наличие диареи, а фекальные образцы исследовали с помощью иммуноферментного анализа на наличие ротавирусного антигена. Образцы фекалий также получали во время эпизода диареи для вирусологического и бактериологического анализа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление детской смеси, содержащей BB-12® и *S. thermophilus* TH-4®, может снизить частоту острой диареи и ротавирусной инфекции у госпитализированных детей [34].

А.И. Хавкин и Е.С. Кешишян [10] провели исследование переносимости и эффективности пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (штамм DSM 15954 — BB-12®) при функциональных нарушениях пищеварения у детей раннего возраста. Обследовано 60 детей от 0 до 2 лет с функциональными нарушениями пищеварения во время и после приема антибиотиков, во время и после вирусно-бактериальных заболеваний. Основная группа получала пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (штамм DSM 15954 — BB-12®). Изучались индивидуальная переносимость пробиотика по данным клинико-лабораторного исследования и путем регистрации побочных эффектов; влияние пробиотика на функциональное состояние ЖКТ и состояние микрофлоры. В схему исследования входили два визита с оценкой клинических признаков, количественный микробиологиче-

ский посев фекалий, определение концентрации лизоцима и уровня  $\text{slgA}$  в копрофильтратах методом иммуноферментного анализа. В результате оценки переносимости и клинической эффективности использования пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (штамм DSM 15954 – ВВ-12<sup>®</sup>) было установлено, что пробиотик хорошо переносится, он не вызвал ни одного побочного или нежелательного явления. Отмечено значительное улучшение состояния ЖКТ, а применение пробиотика в стандартной дозировке длительностью 3–4 недели приводило к клиническому и лабораторному улучшению [34]. Установлено, что указанный пробиотический штамм способствует значительному увеличению в копрофильтратах концентрации  $\text{slgA}$  и лизоцима. Концентрация  $\text{slgA}$  в основной группе до лечения составила  $54,2 \pm 7,51$  мг/100 г, после лечения –  $142,1 \pm 5,49$  мг/100 г ( $P < 0,001$ ), в группе сравнения –  $62,2 \pm 8,61$  и  $107,1 \pm 10,5$  мг/100 г соответственно. Концентрация лизоцима в копрофильтратах в основной группе до лечения составила  $5,1 \pm 0,27$  мкг/г, после лечения –  $33,8 \pm 2,3$  мкг/г ( $P < 0,001$ ), в группе сравнения –  $6,4 \pm 0,71$  и  $6,5 \pm 0,3$  мкг/г соответственно. Межгрупповые различия статистически достоверны. Следовательно, данный пробиотик можно рекомендовать для широкого использования в раннем детском возрасте при функциональных нарушениях ЖКТ и любых неблагоприятных состояниях, которые сопряжены с риском нарушения микробиоценоза и иммунологической толерантности кишечника [10].

Таким образом, проведенные исследования показывают, что ВВ-12<sup>®</sup> может оказывать благотворное влияние как на частоту, так и на продолжительность диареи у младенцев и детей.

#### **Некротический энтероколит (НЭК)**

Это тяжёлое заболевание, которое особенно часто возникает у недоношенных детей. Предполагается, что одним из возможных этиологических факторов является аномальное развитие желудочно-кишечной микрофлоры. По результатам метаанализа показано, что, независимо от гестационного возраста и стадии НЭК, пробиотические добавки могут значительно снизить риск развития НЭК у недоношенных новорожденных [43]. Анализ также показал, что такое добавление не увеличивало риск возникновения сепсиса или смертности. Наконец, исследование показало, что пробиотические добавки не оказывают отрицательного влияния на нормальное питание и рост [43].

**Антибиотико-ассоциированная диарея (ААД).** Обращает внимание эффективность Линекса в качестве средства профилактики ААД. Это продемонстрировано целым рядом клинических исследований [8,11,12]. Так, в слепом плацебоконтролируемом исследовании при диарее, обусловленной длительной противомикробной терапией, или диарее неустановленной этиологии высокая эффективность (прекращение диареи до 3-х дней лечения) была отмечена у 80% пациентов, у остальных 20% эффект также был достаточно выраженным – прекращение диареи в течение 3–5 дней после начала лечения [11]. Аналогичные результаты получены и в исследовании с участием детей в возрасте до семи лет с различными формами острых кишечных инфекций и дисбактериозом с преобладанием условно-патогенной флоры (клебсиелла, протей, стафилококк, гемолизирующая кишечная палочка и др.) [12].

**Заболевания ЖКТ.** Клиническими исследованиями было показано целесообразность включения пробиотиков, в частности *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L.gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium*, содержащих антибиотикоустойчивые штаммы микроорганизмов, в схему терапии язвенной болезни, что позволяет заселять кишечник на разных уровнях с целью предупреждения возникновения побочных эффектов лечения, связанных с развитием дисбиотических изменений в кишечнике [9].

Несколько позднее О.В. Добровольский и С.Ю. Сереброва [2] отметили, что конкурентными преимуществами *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L.gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium*, применяемых для коррекции возможных при лечении язвенной болезни изменений микрофлоры кишечника, являются их высокая функциональная активность и способность к адгезии, устойчивость к действию кислотной-пептической среды желудка; антибиотикорезистентность позволяет применять их одновременно с антибактериальными препаратами.

Интересные результаты были получены в крупномасштабном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, в котором было изучено влияние *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (ВВ-12<sup>®</sup>) на частоту дефекаций и чувство абдоминального дискомфорта [16]. В исследовании приняли участие 1248 взрослых здоровых лиц

с малой частотой стула в неделю и ощущениями абдоминального дискомфорта. После двух недель вводного периода пациенты были рандомизированы на три группы: пациенты первой группы получали капсулы с пробиотиком ВВ-12® в дозировке  $1 \times 10^9$  КОЕ/сутки; второй группе были назначены капсулы с ВВ-12® в дозировке  $10 \times 10^9$  КОЕ/сутки; пациенты третьей группы получали капсулы с плацебо. Длительность лечения составляла четыре недели.

Отношение шансов (ОШ) увеличения частоты дефекаций на  $\geq 50\%$  по сравнению с показателем до начала лечения среди получавших пробиотик составило 1,31 (95% ДИ 0,98–1,75;  $P=0,071$ ), при этом доза пробиотика не оказывала влияния на частоту дефекации [16]. В ходе работы было установлено значимое влияние изучаемого лечения на среднее количество дефекаций ( $P=0,0065$ ), при этом частота дефекаций была статистически достоверно выше в группах применения пробиотиков по сравнению с плацебо на протяжении четырех недель лечения [16]. Влияние на частоту дефекаций было сопоставимым между группами, принимавшими разные дозы пробиотиков, что свидетельствует о достижении предельно желаемого эффекта при использовании ВВ-12® в дозе  $1 \times 10^9$  КОЕ/сутки. Было также установлено отсутствие различий между группами по влиянию на чувство абдоминального дискомфорта, что свидетельствует о хорошем профиле переносимости пробиотика ВВ-12® [16].

Ранее была продемонстрирована эффективность и целесообразность назначения *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L.gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium* при антихеликобактерной терапии. В исследовании с участием 334 детей с гастритом или язвенной болезнью

двенадцатиперстной кишки добавление *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L.gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium* к антихеликобактерной терапии позволяло значительно снизить частоту ее побочных эффектов [3], которые наблюдались в 2,2 раза реже у пациентов, получавших *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L.gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium*, по сравнению с группой детей, не принимавших препарат. У детей, не получавших это лекарственное средство, наиболее частыми побочными проявлениями были диарея (61%), метеоризм (31%) и запор (9%), тогда как в основной группе не было отмечено запоров, диарейный синдром был выражен значительно слабее, отмены антибактериальных препаратов детям, получавшим *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L.gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium*, не потребовалось [3].

**Острые вирусные респираторные заболевания.** Очень интересные результаты были получены в ходе двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного у здоровых детей первого года жизни [41]. Было изучено влияние использования *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (ВВ-12®) на риск возникновения острых инфекционных заболеваний. В исследовании приняли участие 109 детей в возрасте одного месяца, которые были случайным образом распределены на получение *B. lactis* ВВ-12® ( $n=55$ ) или плацебо ( $n=54$ ) до достижения ими 8-месячного возраста. В ходе исследования не было зарегистрировано статистически достоверных различий между сравниваемыми группами в частоте возникновения симптоматики со стороны ЖКТ, частоте развития острого среднего отита или использования

Таблица 3

**Доказанная эффективность штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (ВВ-12®) у детей**

Объект воздействия	Эффект
Микрофлора кишечника	Нормализация пищеварительной микрофлоры и коррекция функциональных нарушений при таких пищеварительных расстройствах, как колики**, образование газа, диарея, нарушение стула (запор, диарея)
Укрепление иммунной системы	Снижение риска простудных заболеваний, усиление ответа на сезонную вакцинацию от гриппа: — у детей, получавших <i>B. animalis</i> , достоверно реже развивались респираторные инфекции; — у детей, получающих <i>B. animalis</i> в течение 2-х недель, а затем привитых против гриппа, был достоверно лучший ответ на сезонную вакцинацию от гриппа
Профилактика диареи у детей раннего возраста	Прием <i>B. animalis</i> статистически достоверно снижает развитие острой диареи и распространение ротавирусной инфекции у детей раннего возраста
Влияние на развитие ребенка	Нормальные темпы роста и прибавки массы тела
Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи у детей	Снижение риска возникновения антибиотико-ассоциированной диареи у детей грудного возраста



антибиотиков. В то же время достоверно меньшее число эпизодов инфекций дыхательных путей было отмечено у детей, получавших *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®), по сравнению с контрольной группой (65% и 94%, отношение рисков 0,69, 95% ДИ 0,53–0,89; P=0,014) [41]. Таким образом, результаты данного исследования ещё раз подтвердили профилактическую эффективность пробиотиков, а именно *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®), в отношении инфекций дыхательных путей.

**Атопический дерматит.** Результаты многочисленных исследований показали, что перинатальное применение пробиотиков эффективно в первичной профилактике атопического дерматита в раннем детском возрасте [39]. В то же время длительность эффекта применения пробиотиков на развитие и течение атопического дерматита и других аллергических заболеваний значительно менее изучена.

Ранее опубликованные данные свидетельствуют о статистически достоверном снижении кумулятивной частоты атопического дерматита у детей к возрасту двух лет после того, как их матери получали пробиотики [39]. Отмече-

на тенденция к более низкой частоте развития атопического дерматита в группе пробиотиков по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,64; 95% CI 0,39–1,07; P=0,086; NNT=10). Эти различия оказались статистически достоверными при проведении заключительного анализа (отношение шансов 0,48; 95% CI 0,25–0,92; P=0,027, NNT=6) [39]. Распространённость астмы, атопической сенсibilизации и общая частота аллергического риноконъюнктивита не имели достоверных различий между группами [39]. Таким образом, данное долгосрочное исследование продемонстрировало, что употребления пробиотиков только матерью может быть достаточно для длительного профилактического эффекта в отношении кумулятивной частоты развития атопического дерматита, но не других аллергических заболеваний.

Приведенные в данном обзоре результаты позволили обобщить позитивное влияние штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) у детей (табл.3).

Информация для специалистов сферы здравоохранения

4-59-ЛИН-ОТС-0818

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер СВ, Печуров ДВ. (2016). Римский консенсус IV: Современный взгляд на функциональные расстройства органов пищеварения. Вопросы детской диетологии. (5):42–49.
2. Добровольский ОВ, Сереброва СЮ. (2007). Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микроэкологии желудочно-кишечного тракта. Русский Медицинский Журнал. 15(16): 1193–1198.
3. Жихарева НС, Хавкин АИ. (2006). Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза. РМЖ. 14 (19).
4. Майданник ВГ. (2012). Антибиотико-ассоциированная диарея у детей. Киев: ВД Аванпост-Прим: 250.
5. Майданник ВГ. (2016). Римські критерії IV (2016): Що нового? Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 10(1): 8–18.
6. Майданник ВГ. (2017). Нарушения церебро-интестинального взаимодействия: терминология новая, проблема старая. Вопросы практической педиатрии. 12(1): 28–36.
7. О дієтичеськомь значенні «кислого молока» проф. Мечникова. Клинічеськія наблюдєнія ізь СПб. Морського Госпіталья, доктора мед. Г. А. Макарова. С.-Петербургь. Изданіе К. Л. Риккера. Невскій пр., 14. 1907.
8. Сичинава ИВ, Горелов АВ, Каннер ЕВ. (2011). Линекс в лечении антибиотик-ассоциированной диспепсии у детей с гастродуоденитами при антихеликобактерной терапии. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2–3: 16–18.
9. Хавкин АИ, Жихарева НС, Рачкова НС. (2005). Современные принципы терапии язвенной болезни. Лечащий врач. 2: 30–33.
10. Хавкин АИ, Кешишян ЕС. (2014). Эффективность пробиотика *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*) штамм DSM N15954 при функциональных нарушениях пищеварения у детей раннего возраста: результаты проспективного, открытого, наблюдательного исследования. Вопросы детской диетологии. 12(2): 30–36.
11. Шенвальд С, Цар В. (1984). Результат одинарного плацебо-контролируемого клинического испытания линекса. Москва: Индок Лек.
12. Шульпекова ЮО. (2003). Применение пробиотиков в клинической практике. РМЖ. 5(1).
13. Benninga MA, Nurko S, Faure C et al. (2016). Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology. 150(6):1443–1455.
14. Chouraqui JP, van Egroo LD, Fichot MC. (2004). Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: Impact on infant diarrhea in residential care settings. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 38: 288–292.
15. Drossman DA. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology. 150(6): 1262–1279.
16. Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B et al. (2015). Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12®, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Br J Nutr. 114 (10): 1638–1646.

17. FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines for the evaluation of probiotics in food (2009). 27.01.2009.
18. FAO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the evaluation of probiotics in food (2002). 30.04—01.05.2002, London, Ontario, Canada.
19. Fuller R. (1989). Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 66: 365—378.
20. Fuller R. (2004). What is a probiotic? *Biologist.* 51: 232.
21. Guarner F, Schaafsma GJ. (1998). Probiotics. *Int J Food Microbiol.* 39:237—238. doi 10.1016/S0168—1605(97)00136—0.
22. Havenaar R, Huis In't Veld JHJ. (1992). Probiotics: a general view. In: Wood BJB (Editor). *Lactic acid bacteria in health and disease.* London: Elsevier Applied Science Publishers: 151—170.
23. Hill C, Guarner F, Reid G et al. (2014). Sanders expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 11: 506—514.
24. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M et al. (2016). Functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 150(6):1456—1468.
25. Johnson CL, Versalovic J. (2012). The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics.* 129:950—960.
26. Jungersen M, Wind A, Johansen E. et al. (2014). The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12®. *Microorganisms.* 2(2): 92—110.
27. Lilley DM, Stillwell RH. (1965). Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 147:747—748.
28. Lilly DM, Stillwell RH. (1965). Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 147: 747—748.
29. Markowiak P, Slizewska R. (2018). The role of probiotics, prebiotics and synbiotics in animal nutrition. *Gut Pathog.* 10:21.
30. Metchnikoff E. (1908). *Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris).* 147:575—582.
31. Mohan R, Koebnick C, Schildt J et al. (2006). Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 Supplementation on Intestinal Microbiota of Preterm Infants: a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study. *J Clin Microbiol.* 44(11): 4025—4031.
32. Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. (1999). Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 39:13—126.
33. Parker RB. (1974). Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health.* 29:4—8.
34. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I et al. (1994). Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet.* 344 (8929): 1046—1049.
35. Salminen S. (1996). Uniqueness of probiotic strains. *Int Dairy Fed Nutr Newsl.* 5:16—18.
36. Sanders ME. (2009). How do we know when something called «probiotic» is really a probiotic? A guideline for consumers and health professionals. *Funct Food Rev.* 1: 3—12.
37. Schaafsma G. (1996). State-of-the-art concerning probiotic strains in milk products. *Int Dairy Fed Nutr Newsl.* 5: 23—24.
38. Schrezenmeir J, dr Vrese M. (2001). Probiotics, prebiotics and synbiotics—approaching a definition. *Am Soc Clin Nutr.* 73: 361—364.
39. Simpson MR, Dotterud CK, Storro O et al. (2015). Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol.* 15(1): 13.
40. Sperti GS. (1971). *Probiotics.* West Point (CT): AVI Publishing Co.
41. Taipale T, Pienihakkinen K, Isolauri E et al. (2011). *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 105(3): 409—416.
42. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T et al. (2013). Probiotics and Prebiotics in Infants and Children. *Curr Infect Dis Rep.* 15(3): 251—262.
43. Yang Y, Guo Y, Kan Q et al. (2014). A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Braz J Med Biol Res.* 47 (9): 804—810.

УДК 616.988-08(048.8)

*Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак*

## Досвід використання енісаміуму йодиду в клініці гострих респіраторних захворювань: огляд літератури

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):65-70; doi 10.15574/SP.2018.93.65

Проблема захворюваності дітей на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) не втрачає актуальності. У нормативних документах, які регламентують ведення хворих на грип та ГРЗ, наголошується на необхідності раціональної організації терапії, диференційованого підходу до призначення антибіотиків, уникнення поліпрагмазії. Вирішити ці задачі дозволяє застосування лікарських засобів, здатних комплексно впливати як на етіологічні фактори ГРЗ, так і на патогенетичні механізми їх розвитку. До таких лікарських засобів належить енісаміум йодид. Клінічно доведена висока ефективність енісаміуму йодиду, обумовлена протівірусною, імуномодуючою і протизапальною дією, дозволяє рекомендувати препарати на його основі для широкого застосування у терапії грипу та ГРЗ.

**Ключові слова:** гострі респіраторні захворювання, лікування, енісаміуму йодид.

### Enisamium iodide use experience in the clinic of acute respiratory diseases: a literature review

*Yu.V. Marushko, T.V. Hyschak*

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The acute respiratory diseases (ARI) morbidity of children is on top of its relevancy. The regulations governing the patient with influenza and acute respiratory disease management emphasize the need for rational organization of therapy, a differentiated approach to antibiotics administration, in order to avoid polypragmasy. Administration of drugs that able of comprehensively affecting both the aetiological factors of ARI and the pathogenetic mechanisms of their development allows solving these problems. Enisamium iodide is such a drug. Clinically proven Enisamium iodide high efficacy, due to its antiviral, immunomodulatory and anti-inflammatory effects, allows to recommend Enisamium iodide-based preparations for the broad-spectrum application in influenza and acute respiratory disease therapy.

**Key words:** acute respiratory diseases, treatment, Enisamium iodide.

### Опыт использования энисамиума йодида в клинике острых респираторных заболеваний: обзор литературы

*Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак*

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

Проблема заболеваемости детей острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) не теряет актуальности. В нормативных документах, регламентирующих ведение больных гриппом и ОРЗ, акцентируется внимание на необходимости рациональной организации терапии, дифференцированного подхода к назначению антибиотиков, избегания полипрагмазии. Решить эти задачи позволяет применение лекарственных средств, способных комплексно влиять как на этиологические факторы ОРЗ, так и на патогенетические механизмы их развития. К таким лекарственным средствам принадлежит энисамиум йодид. Клинически доказанная высокая эффективность энисамиума йодида, обусловленная протівірусним, імуномодулюючим і протівовоспалительним действием, позволяет рекомендовать препараты на его основе для широкого применения в терапии гриппа и ОРЗ.

**Ключевые слова:** острые респираторные заболевания, лечение, энисамиума йодид.

### Вступ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), за даними ВООЗ, знаходяться на першому місці у структурі захворюваності населення. Серед усіх ГРЗ лєвова частка припадає на вірусні інфекції, що часто характеризуються важким перебігом і приєднанням ускладнень. Зокрема, за даними ВООЗ, відомо, що під час епідемії грипу важкий перебіг захворювання зустрічається у 3–5 млн випадків [29], що спричиняє приблизно 1 млн смертей на рік [28]. А остання пандемія вірусу грипу H1N1 у 2009 р., що охопила 74 країни, за два місяці забрала біля 20 000 людських життів [25]. Загалом на грип у загальній популяції щороку хворіють біля 20–30% дітей і 5–10% дорослих [28].

Багаторазові атаки вірусів і бактерій при респіраторних інфекціях призводять до пору-

шень компенсаторно-адаптаційних механізмів і зниження імунорезистентності, що може сприяти виникненню ускладнень, як місцевих (отити, синусити, бронхіти, пневмонії тощо), так і загальних (формування імунокомплексної патології), а також хронізації процесу.

Дослідженнями останніх років підтверджено, що занадто велике або неконтрольоване вивільнення прозапальних цитокінів, що відбувається під час важких вірусних інфекцій, може призвести до «цитокінової бурі» — поліорганного ураження і навіть летальних наслідків [22]. Наприклад, дослідження зв'язку між вірусним навантаженням та цитокінами пацієнтів з H7N9, проведене протягом 2013–2014 рр. у провінції Гуандун (Китай), показало, що існує позитивна кореляція між

вірусними титрами в різних клінічних пробах і рівнями цитокінів у плазмі та бронхоальвеолярній рідині. Зокрема у плазмі та бронхоальвеолярній рідині виявлено підвищення регуляції прозапальних цитокінів IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 $\alpha/\beta$ , IL-1 $\beta$  та IL-8 [30]. Підвищені рівні IP-10, MIG, MIP-1 $\beta$ , MCP-1, IL-6, IL-8 та IFN- $\alpha$  були виявлені у сироватці пацієнтів з інфекцією H7N9 у гострому періоді, які були значно вищими, ніж у здорових учасників дослідження. Деякі низькопатогенні віруси пташиного грипу, такі як вірус пташиного грипу А (H9N2), також можуть сприяти виразному підвищенню прозапальних цитокінів та хемокинів у епітеліальних клітинах дихальних шляхів людини [19]. Подібні висновки спостерігалися у пацієнтів з важким грипом А (H1N1) та сезонним грипом [23]. Є дані, що дисрегуляція цитокінів сприяє патогенезу вірусів H5N1 та H7N9, які викликають важке захворювання органів дихання [32]. Крім того, рівні цитокінів позитивно корелюють із тривалою госпіталізацією та рівнями С-реактивного білка і негативно співвідносяться з індексом оксигенації [20]. Інше дослідження показало рівень IP-10 та IL-6 як біомаркерів для важких випадків захворювання H7N9 [17].

Ці дані дещо змінюють погляд клініцистів на використання препаратів із протизапальною дією при вірусних інфекціях [26]. **Усе більше з'являється тверджень про те, що лікування вірусних інфекцій повинне підтримувати баланс між противірусним і протизапальним ефектом [24,31].**

Таким чином, терапія ГРЗ повинна бути комплексною та включати ефективну боротьбу з вірусами, підвищення імунітету, полегшення перебігу захворювання та зниження ризику ускладнень.

У чинних нормативних документах МОЗ України, які регламентують ведення дорослих та дітей з грипом та ГРЗ [10], особливо наголошується на необхідності уникати поліпрагмазії при терапії неускладнених гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), диференційовано підходити до призначення антибіотиків, раціонально організувати симптоматичну терапію. Вирішенню цих питань допомагає призначення лікарських засобів, що здатні комплексно впливати як на етіологічні фактори ГРЗ, так і на патогенетичні механізми розвитку захворювання. До таких лікарських засобів цілком можна віднести енісаміум йодид.

**Мета** роботи — узагальнити дані літератури та власний досвід щодо застосування енісаміуму йодиду у клінічній практиці.

За своєю хімічною структурою енісаміум йодид являє собою похідне ізонікотинової кислоти. *Пряма противірусна активність енісаміуму йодиду поєднується з виразним імуннокоригуючим і протизапальним ефектом, що вигідно відрізняє препарати на його основі від інших подібних засобів.*

При грипі противірусна дія енісаміуму йодиду пов'язана з впливом на гемаглютиніни вірусу, внаслідок чого віріон втрачає здатність приєднуватися до клітин-мішеней для подальшої реплікації [15,16,18].

В експериментальних дослідженнях виявлено, що енісаміум йодид помітно пригнічує реплікацію вірусу грипу і знижує експресію вірусного М-гена у бронхіальних епітеліальних клітинах людини [18,21]. А клінічними дослідженнями було переконливо доведено, що енісаміум не тільки дозозалежно знижує реплікацію вірусів грипу (у тому числі H1N1), але й виявляє ефективність проти штамів вірусу, резистентних до озельтамівіру. При низьких дозах інфікування ефект препарату більш помітний, і *максимальна ефективність відмічається при застосуванні протягом перших восьми годин з моменту зараження [1].*

Доведено противірусну ефективність енісаміуму відносно респіраторно-синцитіального, адено- і коронавірусів, особливо в перші чотири години після інфікування [14].

Протизапальна дія енісаміуму є результатом стабілізації клітинних і лізосомальних мембран, уповільнення дегрануляції базофілів, антиоксидантної дії, нормалізації рівня простагландинів, циклічних нуклеотидів та енергетичного обміну у вогнищі запалення. Крім того, енісаміум йодид впливає на терморегулюючі центри мозку й ретикулярну формацію, завдяки чому проявляється його анальгезуючий і жарознижувальний ефект.

*Клінічні спостереження показали, що за жарознижувальною і протизапальною дією енісаміум має суттєві переваги над саліцилатами та ібупрофеном, а його анальгезуюча активність відповідає активності метамізону [13].*

Особливої уваги заслуговує вплив енісаміуму на імунну систему, що робить його застосування особливо цінним для профілактики важких ускладнень і хронізації запальних респіраторних захворювань.

Енісаміум здатний моделювати продукцію цитокінів та інтерфероногенез, збільшувати

рівень лізоциму і титрів антитіл до збудників респіраторних інфекцій, стимулювати функціональну активність Т-лімфоцитів і макрофагів [7,13].

На фармацевтичному ринку України енісаміум йодид представлений у вигляді сиропу «Амізончик» та таблеток «Амізон», які призначають дітям віком від 3–6 років та дітям від 6 років і дорослим відповідно.

Клінічна ефективність препаратів на основі енісаміуму йодиду підтверджується багатьма клінічними дослідженнями, у тому числі міжнародними.

У проспективне просте сліпе порівняльне клінічне дослідження щодо вивчення ефективності і безпеки препарату «Амізон» [11] було включено пацієнтів 18–60 років переважно з грипом (А і В) та аденовірусною інфекцією, яких було розподілено на дві групи. В основну групу ввійшли пацієнти, що отримували Амізон, у групу порівняння — ті, що отримували плацебо. Курс лікування склав сім днів. За результатами дослідження застосування препарату «Амізон» на ранніх строках ГРЗ (у тому числі грипу) сприяло швидшій ліквідації основних симптомів захворювання і зниженню ступеня їх виразності, скороченню тривалості виділення вірусних антигенів із носових змивів. Так, на 30-й день від початку терапії вірусні антигени визначалися тільки у 28,3% випадків у групі пацієнтів, що приймали Амізон, і в 72,5% випадків у групі пацієнтів, що отримували плацебо. На 7-й день терапії вірусні антигени продовжували ідентифікуватися у 1,7% випадків пацієнтів, що лікувалися Амізоном, і у 15% випадків пацієнтів, що отримували плацебо [11].

У Санкт-Петербургу співробітниками НДІ грипу РАМН проведено проспективне просте сліпе порівняльне клінічне вивчення ефективності й безпеки препарату «Амізон» на 100 хворих на ГРВІ та грип [7]. Цікавим є той факт, що в дослідження були включені пацієнти, які захворіли не більше, ніж за добу до дослідження. Це має сенс з точки зору передбачуваного механізму дії Амізону, оскільки протиінфекційні властивості препаратів інтерферону та їх індукторів найефективніше проявляються на ранніх стадіях хвороби. Дослідження проводилося з дотриманням усіх норм належної клінічної практики. У процесі лікування дослідники оцінили клінічну динаміку захворювання в репрезентативних групах пацієнтів, які хворіють на грип А, В, аденовірусну інфекцію і їх поєдна-

ні форми, за спеціальною 4-бальною шкалою. Дослідження показали статистично значущу позитивну динаміку температурної реакції до третього дня від початку лікування Амізоном у 73,3% пацієнтів і тільки у 57,7% у контрольній групі. Крім того, тривалість гарячкового періоду у хворих, які приймали Амізон, скорочувалася на 1,1 дня. Аналогічна картина спостерігалася щодо змін загального самопочуття пацієнтів. Так, у групі, що була пролікована Амізоном, покращення самопочуття відмічали 43,3% хворих, а в контрольній — тільки 15% хворих. На сьомий день захворювання 59 із 60 пацієнтів основної групи повернулися до звичайного розпорядку дня, тоді як 37,5% хворих контрольної групи все ще відчували погіршення самопочуття і не могли повернутися до звичайних справ. Скарги на слабкість до третього дня з початку лікування зберігалися у 70% пацієнтів основної групи та у 97,5% хворих у групі плацебо. До сьомого дня від початку лікування серед пацієнтів, які приймали Амізон, скарг на головний біль було утричі менше, ніж у контрольній групі. В основній групі хворих динаміка зникнення катаральних симптомів була виразнішою, ніж у контрольній групі. Так, кашель зберігався у хворих контрольної групи до 14-го дня захворювання в 10 разів частіше, ніж в основній. Аналогічна картина мала місце для таких симптомів, як риніт і гіперемія зівя [7].

Застосування Амізону сприяє скороченню періоду лихоманки, швидкому зменшенню інтоксикаційного та катарального синдромів, скороченню кількості вірусів у змивах з носа: на другому візиті кількість вірусів у назальному секреті зменшилася у понад удвічі, а на четвертому їх вже майже не виявляли [3].

За даними О.Н. Ольховской та співавт. [9], комплексна терапія із застосуванням Амізончика у дітей 3–12 років із середньоважкими ГРВІ сприяла швидкій нормалізації температури тіла, відмові від застосування таких жарознижувальних препаратів, як ібупрофен і/або парацетамол, скороченню періоду лихоманки порівняно із дітьми, що отримували симптоматичну терапію. При цьому достовірно швидше порівняно із дітьми, що отримували інші противірусні препарати і симптоматичну терапію, зникали сухий кашель, виділення з носа, нормалізувалася фізикальна картина в легенях. Комплексна терапія із застосуванням препарату «Амізончик» призводила до швидкого відновлення показників периферичної крові порівня-

но з дітьми, що отримували тільки симптоматичну терапію. Крім клінічної ефективності, авторами було доведено позитивний вплив енісаміуму на динаміку рівнів цитокінів — у період реконвалесценції показники ІЛ1- $\beta$  і ФНП $\alpha$  достовірно не відрізнялися від фізіологічної норми, у той час як у дітей, що отримували тільки симптоматичну терапію, ці показники залишалися достовірно високими. У період реконвалесценції у дітей, що отримували Амізончик, порівняно з дітьми, що отримували інші противірусні препарати, відбувалися більш значні зміни з боку імунної системи: підвищення CD4<sup>+</sup> і CD16<sup>+</sup>- клітин, концентрації sIgA і лізоциму.

Проведені нами дослідження [4–6] показали клінічну ефективність застосування препарату «Амізончик», а також позитивний вплив комплексної терапії з його включенням на стан місцевого імунітету верхніх дихальних шляхів у дітей. Імунологічні дослідження ротоглоткового секрету (РС) проводили згідно з методичними рекомендаціями Інституту отоларингології (Д.І. Заболотний та співавт., 2008). Досліджували рівень цитокінів —  $\alpha$ -інтерферону та інтерлейкіну-1 $\beta$  («Цитокін», РФ) та макрофагального запального протеїну — МІР-1 $\alpha$  (реактиви фірми eBioscience, Австрія), імуноферментний аналізатор (Stat Fax 2100 США).

У даному дослідженні Амізончик у комплексній терапії застосовувався у 36 дітей віком 3–6 років із повторними епізодами ГРЗ (переважно гострими бронхітами легкого або середнього ступеня важкості). Діти контрольної групи отримували комплексну терапію без застосування Амізончика.

Для оцінки динаміки суб'єктивних та об'єктивних даних використовували візуально-аналогову 4-бальну шкалу. За 0 балів приймали відсутність даного симптому, за 3 бали — максимальний його прояв. Так, при оцінці загального стану за 3 бали приймали стан середньої важкості, за 2 бали — легкий, за 1 бал — задовільний загальний стан. При проведенні отофарингоскопії 3 балам відповідала розлита, яскрава гіперемія слизової оболонки ротоглотки, 2 балам — окреслена, неясрава, 1 балу — помірна гіперемія, 0 балів — відсутність гіперемії слизової ротоглотки. Щодо оцінки за бальною системою нежитю, за 0 балів приймали відсутність катаральних проявів, за 1 бал — утруднення носового дихання чи незначні виділення з носа, за 2 бали — помірні виділення, за 3 бали — постійні значні виділення з носа.

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що на тлі терапії препаратом «Амізончик» спостерігалася стрімка позитивна динаміка загального стану хворих дітей (поліпшення самопочуття та зменшення інтоксикації вже на другий день лікування, покращення апетиту — на третій день), а також окремих клінічних симптомів захворювання, зокрема кашлю та хрипів у легенях.

Аналіз даних назоорофарингоскопії показав, що гіперемія зіву у дітей основної групи на початок лікування становила  $1,75 \pm 0,17$  бала ( $2,29 \pm 0,18$  бала в контрольній відповідно), а бальна оцінка проявів риніту в основній групі —  $1,68 \pm 0,18$  бала ( $2,57 \pm 0,297$  бала в групі контролю). У динаміці лікування гіперемія зіву та нежить достовірно зменшувались на третій день застосування Амізончика ( $1,04 \pm 0,13$  та  $1,07 \pm 0,13$  бала відповідно) та лише на четвертий день у групі контролю ( $1,14 \pm 0,26$  та  $1,71 \pm 0,18$  бала відповідно).

Щодо змін таких показників клінічної картини, як кашель та хрипи, була виявлена їх достовірна позитивна динаміка на четвертий день лікування в основній групі, в той час як у контрольній групі кашель зменшувався на п'ятий день, а хрипи — на шостий день терапії.

Дослідження РС показало позитивні зміни кожного досліджуваного показника: зниження підвищених на початку захворювання рівнів ІФН $\alpha$ , прозапального цитокіну — ІЛ1 $\beta$  та макрофагального загального протеїну (МІР1). Таким чином, застосування сиропу Амізончик у дітей віком 3–6 років сприяло більш швидкому полегшенню та зникненню симптомів ГРЗ, а його клінічну ефективність підтверджувала позитивна динаміка вказаних імунологічних показників у РС.

*Ефективним є також застосування енісаміуму йодиду для профілактики ГРВІ та грипу. Так, було встановлено, що проведення курсів профілактики Амізоном два рази на рік, починаючи за тиждень до сезонного підйому рівня ГРЗ, суттєво (у 3,5–6 разів) знижує частоту повторних ГРВІ у місяці сезонного підйому захворюваності [12].*

При розвитку ГРВІ на тлі профілактичного прийому Амізону у дітей 5–12 років (0,125 г через день протягом 2–3 тижнів або кожен день 5–7 днів поспіль за 7–10 днів до початку сезону підвищеної захворюваності на ГРЗ з повтором курсу через два тижні) перебіг захворювання полегшувався, не спостерігалася ускладнень (отити, пневмонії, синусити) [12]. Автори дано-

го дослідження рекомендують застосовувати Амізон з профілактичною метою дітям 6–12 років всередину по 0,125 через день протягом 3–4 тижнів, надалі у такій самій дозі двічі на тиждень протягом усього періоду підвищеної загрози захворювання (2–3 місяці); підліткам у віці 13–16 років Амізон застосовується по 0,25 г через день протягом 2–3 тижнів, надалі по 0,25 г двічі на тиждень протягом 1–2 місяців. Автори стверджують, що такий режим прийому препарату сприяє підвищенню рівня ІФН $\alpha$  у сироватці крові в 3–4 рази, особливо при його вихідному зниженому рівні, і в подальшому забезпечує підтримання достатньо високої концентрації сироваткового інтерферону протягом 2–2,5 місяців [12].

Як показали результати експериментальних досліджень, а також наступні клінічні спостереження, Амізон малотоксичний, не має канцерогенного, тератогенного, мутагенного ефектів. При прийомі в терапевтичних дозах не спричиняє розвитку будь-яких небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій [11]. Перспективним є впровадження нових форм випуску препаратів на основі енісаміуму йодиду.

**Таким чином, енісаміум йодид має високий клінічний ефект при грипі та ГРВІ, що обумовлено його доведеною противірусною, імуномодулюючою і протизапальною дією, і може бути рекомендований для широкого застосування у дорослих і дітей.**

## ЛІТЕРАТУРА

- Амізон проти грипу та ГРВІ: результати міжнародного дослідження. (2014). Здоров'я України. 21: 24–25.
- Жулай ТС, Шебеко СК, Зупанець ІА. (2017). Дослідження дозозалежності антиексудативної дії нового назального спрею з протизапальними властивостями. Клінічна фармація. 21; 4: 11–16.
- Исаков ВА, Охалкина ЕА, Евграфов ВД. (2015). Эффективность Амизона в терапии профилактики гриппа и ОРВИ. Медицинский форум. 1 (2): 3–6.
- Марушко ЮВ, Мельников ОФ, Грачова МГ, Мовчан ОС. (2013). Эффективность застосування препарату «Амізончик» при гострих респіраторних захворюваннях у дітей віком 3–6 років. Современная педиатрия. 4(52): 62–66.
- Марушко ЮВ, Сабадаш ЕЕ. (2015). Клініко-експериментальна характеристика амізону й досвід застосування в клінічній практиці Здоров'я ребенка. 6 (67): 26–31.
- Марушко ЮВ. (2017, вер.). Вивчення противірусних, протизапальних та жарознижувальних властивостей енісаміуму йодиду. Здоров'я України. Педіатрія. 3 (42): 51.
- Мельникова ТИ, Деева ЭГ, Амосова ИВ и др. (2013, вер.). Клиническая эффективность Амизона в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Здоров'я України. 17 (318): 40–41.
- Мельникова ТИ, Деева ЭГ, Охалкина ЕА. и др. (2012). Клиническая эффективность препарата на основе изоникотиновой кислоты в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний. Инфекционные болезни. 4: 70–75.
- Ольховская ОН, Кузнецов СВ, Жаркова ТС. (2014). Эффективность применения препарата Амизончик в комплексной терапии детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями. Педиатрия. Восточная Европа. 1: 92–99.
- Про затвердження і впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі і гострих респіраторних інфекціях: наказ МОЗ України від 16.07.2014 №499. <http://www.moz.gov.ua>.
- Перспективное простое слепое сравнительное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата «Амизон» таблеток 0,25 г, производства компании ОАО «Фармак» у пациентов с ОРВИ, в том числе гриппом. [http://www.influenza.spb.ru/science\\_work/clinical\\_tests/amizon\\_3\\_phase](http://www.influenza.spb.ru/science_work/clinical_tests/amizon_3_phase). Accessed November 17, 2014.
- Фролов АФ, Фролов ВМ, Лоскутова ИВ. (2000). Амизон: опыт применения в педиатрической практике. Український медичний часопис. 2(16): 97–100.
- Фролов АФ, Фролов ВМ. (2005). Эффективность Амизона в лечении и профилактике вирусных инфекций (к 10-летию применения препарата в клинической практике). Український медичний часопис. 5(49): 75–80.
- 3-rd antivirals congress. <http://www.antivirals.elsevier.com/conference-programme.html>.
- Boltz D, Cocking D, Cinatl J et al. (2017). Antiviral effect of a derivative of isonicotinic acid enisamium iodide (FAV00A) against influenza virus. Programme and Abstract Book, 5th ISIRV AVG Conference, Shanghai, China: 110.
- Boltz D, Peng X, Muzzio M et al. (2014). Antiviral Activity of Enisamium Against Influenza Viruses in Differentiated Normal Human Bronchial Epithelial Cells. 3rd Antivirals Congress (October 12–14, 2014). Amsterdam, Netherlands.
- Chi Y, Zhu Y, Wen T et al. (2013). Cytokine and chemokine levels in patients infected with the novel avian influenza A (H7N9) virus in China. J Infect Dis. 208: 1962–1967.
- Cocking D, Cinatl J, Boltz DA, Peng X, Johnson W et al. (2018). Antiviral effect of a derivative of isonicotinic acid enisamium iodide (FAV00A) against influenza virus. Acta Virol. 62(2): 191–195.
- Farzin H, Toroghi R, Haghparast A. (2016). Up-Regulation of Pro-Inflammatory Cytokines and Chemokine Production in Avian Influenza H9N2 Virus-Infected Human Lung Epithelial Cell Line (A549). Immunol Invest. 45: 116–129.
- Hagau N, Slavcovici A, Gongnanou DN et al. (2010). Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. Crit Care. 14. P.R203.
- Haltner-Ukomadu E, Gureyeva S, Burmaka O et al. (2018). In Vitro Bioavailability Study of an Antiviral Compound Enisamium Iodide. Sci Pharm. 11; 86(1).
- Jingxian Chen RZ, Tao Peng, Dapeng Xiang, Mingli Wang (2012). Clinical Virology. China Science Publishing & Media Ltd: 950–983.
- Lee N, Wong CK, Chan PK et al. (2011). Cytokine response patterns in severe pandemic 2009 H1N1 and seasonal influenza among hospitalized adults. PLoS One. 6: 26050.
- Li Z, Li L, Zhao S et al. (2018). Re-understanding anti-influenza strategy: attach equal importance to antiviral and anti-inflammatory therapies. Thorac Dis. 10 (19): 2248–2259.
- Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J et al. (2009). An influenza A H1N1 virus revival — pandemic H1N1/09 virus. Infection. 37: 381–389.
- Peiris JS, Hui KP, Yen HL. (2010). Host response to influenza virus: protection versus immunopathology. Curr Opin Immunol. 22: 475–481.

27. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP et al. (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 76: 16–32.
28. Vaccines against influenza WHO position paper. (2012, Nov.). *Wkly Epidemiol Rec.* 87: 461–476.
29. World Health Organization. Influenza. <http://www.who.int/ru/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>
30. Yang ZF, Mok CK, Liu XQ et al. (2015). Clinical, virological and immunological features from patients infected with re-emergent avian-origin human H7N9 influenza disease of varying severity in Guangdong province. *PLoS one.* 10: 0117846.
31. Yip TF, Selim ASM, Lian I, Lee SM. (2018). Advancements in Host-Based Interventions for Influenza Treatment. *Front Immunol.* 10 (9): 1547.
32. Zhou J, Wang D, Gao R et al. (2013). Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus. *Nature.* 499: 500–503.

### Сведения об авторах:

**Марушко Юрий Владимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

**Гишак Татьяна Витальевна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Статья поступила в редакцию 12.03.2018 г., принята к печати 20.07.2018 г.



**IPA 2019**  
PARTNERSHIPS FOR CHILDREN  
PANAMA CITY, PANAMA MARCH 17-21, 2019

**29<sup>TH</sup> INTERNATIONAL  
PEDIATRIC ASSOCIATION  
CONGRESS**

**PARTNERSHIPS FOR CHILDREN**

### *Welcome from the committee*

It is our pleasure to invite you to join us at the 29th International Pediatric Association Congress. The IPA 2019 Congress will be held March 17 – 21, 2019 in beautiful Panama City, Panama in the year of this vibrant city's Quincentennial Celebration!

The IPA 2019 Congress will address progress within the context of the sustainable development goals for child health. In alignment with the congress theme «Partnerships for Children» it will advance the IPA Mission that «Pediatricians, working with other partners, will be leaders in promoting physical, mental and social health for all children, and in realizing the highest standards of health for newborns, children and adolescents in all countries of the world. The IPA will work with professional associations and all others willing to add their strengths to advocacy, education and programming on behalf of children.»

The IPA 2019 Congress will deliver an outstanding scientific program, meaningful networking opportunities and memorable cultural experiences to upwards 4000 delegates from 120+ countries.

We look forward to welcoming you to Panama!

Sincerely,

**Prof. Zulfiqar Bhutta**, President, IPA, Canada

**Dr. William Keenan**, Executive Director, IPA, USA

**Dr. Errol Alden**, President Elect, IPA, USA

**Dr. Mariana Lopez**, Congress Chair, IPA 2019, Panama

**Prof. Olle Söder**, Scientific Co-Chair, IPA 2019, Sweden

**Dr. Iván Wilson**, Scientific Co-Chair, IPA 2019, Panama

More information: <https://www.ipa2019congress.com/>



# АМІЗОН –ОРИГІНАЛЬНИЙ (!) ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ З ПРОТИСИМПТОМНОЮ ДІЄЮ <sup>1</sup>

- ✓ **ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ <sup>1</sup>**
- ✓ **ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНА АКТИВНІСТЬ <sup>1</sup>**
- ✓ **АНАЛГЕЗУЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ <sup>1</sup>**
- ✓ **ПОТУЖНИЙ ІНДУКТОР  
ЕНДОГЕННОГО ІНТЕРФЕРОНУ <sup>1</sup>**



## КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ АМІЗОН:

**Склад лікарського засобу:** 1 капсула містить амізону® (енісаміуму йодид). Фармакотерапевтична група: противірусні засоби для системного застосування. Код АТС J05 A X. Показання для застосування: лікування і профілактика грипу та ГРВІ. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів йоду та до компонентів препарату, наявність алергічних реакцій незалежно від природи алергену в анамнезі, тяжкі органічні ураження печінки та нирок. З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію до медичного застосування.

Реклама лікарського засобу. Перед використанням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Для отримання більш детальної інформації про лікарський засіб ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського препарату Амізон. РП №UA/6493/01/01, №UA/6493/01/02 від 28.04.2017р., №UA/11862/01/01 від 31.10.2016р.

**Виробник:** ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080, Україна.  
Додаткова інформація за тел.: +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua. Інформаційний матеріал для лікарів для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/09/2018/АМІ/ДМ/001

<sup>1</sup>. Інструкція для медичного застосування препарату Амізон.



УДК 616.5-002-053.36-08-039.71

**Э.В. Супрун**

## **Новые подходы к уходу за кожей детей раннего возраста и профилактике дерматита**

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):72-84; doi 10.15574/SP.2018.93.72

Анатомо-функциональные особенности кожи ребенка определяют ее ранимость при различных воздействиях внешней среды. Поэтому одной из основных задач по рациональному уходу за новорожденными и детьми грудного возраста является правильный уход за кожей. Крем Пенатен полностью отвечает требованиям, которые предъявляются к средствам, предназначенным для ухода за кожей и профилактики пеленочного дерматита, эффективно защищает кожу ребенка от раздражителей, не содержит консервантов, красителей; в его состав входят только безопасные компоненты.

Ключевые слова: младенец, кожа, уход, пеленочный дерматит.

### **New approaches to the skin care of young children and prevention of dermatitis**

**E.V. Suprun**

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Anatomic and functional features of the child's skin determine its vulnerability to the influence of various environmental factors. Consequently, one of the key tasks for the efficient newborn and infant care is proper skin care. Penaten cream fully complies with requirements applicable to the products intended for skin care and prevention of diaper dermatitis, effectively protects the baby skin from irritant agents, lack of additives or colourings; it consists of the safety components only.

**Key words:** newborn, skin, care, diaper dermatitis.

### **Новые подходы к уходу за кожей детей раннего возраста и профилактике дерматита**

**Э.В. Супрун**

Харківський національний медичний університет, Україна

Анатомо-функціональні особливості шкіри дитини визначають її вразливість до впливу різних чинників зовнішнього середовища. Тому однією з основних задач з раціонального догляду за новонародженими і дітьми грудного віку є правильний догляд за шкірою. Крем Пенатен цілком відповідає вимогам, що ставляться до засобів, призначених для догляду за шкірою і профілактики пелюшкового дерматиту, ефективно захищає шкіру дитини від подразників, не містить консервантів, барвників; до його складу входять тільки безпечні компоненти.

**Ключові слова:** немовля, шкіра, догляд, пелюшковий дерматит.

*Заботясь о счастье других, мы находим своё собственное.  
Платон*

**Р**ождение ребенка — самый счастливый и волнующий период в жизни уже состоявшихся мамы и папы. Этот момент открывает в жизни родителей новую страницу постоянного внимания к своему ребенку и желания максимально уберечь его от любых возможных проблем, а значит обдуманно подойти к ежедневному уходу за ребенком с учетом меняющихся особенностей организма малыша.

Одной из основных задач по рациональному уходу за новорожденными и детьми грудного возраста является правильный уход за кожей. Сразу после родов наступает важный и для мамы, и для ее малыша этап адаптации ребенка, который длится до одного месяца. Все органы и системы новорожденного перестраиваются и начинают работать в новых условиях. После стерильной среды малыш попадает во внешний мир, где на кожу влияет масса раздражителей, а значит надо подготовиться к ежедневной защите этого необыкновенного феномена «кожи, как у младенца» — нежной, мягкой, гладкой и очень чувствительной.

Кожа является сложным по своему строению органом, который выполняет множество важных функций. Известно, что кожа занимает 1/12 часть всей массы тела, уступая только поперечно-полосатой мускулатуре и костной системе. При взаимодействии организма с внешней средой она является первой линией защиты от вредных воздействий. Поэтому на вопрос «Для чего нужна кожа?» большинство обычных людей уверенно ответят: «Для защиты мышц, костей, внутренних органов». Но такой ответ будет хоть и совершенно справедливым, но недостаточным. Коже в нашем организме отведена не только защитная роль.

Основные функции кожи [2]:

- защитная (кожный покров оберегает организм от негативных внешних воздействий);
- выделительная (с потоотделением из организма выводятся продукты обмена веществ — это трансэпидермальная потеря воды);
- терморегулирующая (именно с помощью кожи организм приспосабливается к температуре окружающей среды);

- дыхательная (воздух попадает в организм не только через легкие, но и посредством диффузии газов через стенки сосудов кожи);
- чувствительная (кожа обеспечивает осязательную, температурную и болевую чувствительность);
- синтетическая (именно в коже синтезируются витамин D и пигмент меланин, защищающий человека от действия ультрафиолетовых лучей).

Вся кожа, независимо от того, на каком участке тела она находится, состоит из трех основных слоев: *эпидермиса* — самого тонкого наружного слоя, *дермы*, или среднего слоя, и *подкожно-жировой клетчатки* — *гиподермы*. Весь процесс обновления кожи в среднем занимает 26 дней, но в разные периоды детства кожа имеет морфологические и функциональные отличия [6].

Эпидермис представляет собой многослойный плоский ороговевающий эпителий и постоянно обновляется. Он состоит из базального, шиповатого, зернистого, блестящего (ладони и подошвы) и рогового слоев. Эпидермис играет ключевую роль в обеспечении барьерной функции кожного покрова. Базальный и шиповатый слои постоянно пополняют пласт эпителия, обеспечивая физиологическую регенерацию; их объединяют в ростковый слой. В зернистом слое происходит агрегация цитоскелета эпидермоцитов при помощи белка филаггрина, в результате чего образуется постклеточная структура — роговая пластинка.

Регуляция трансэпидермальной потери воды обеспечивается высокоспециализированными межклеточными липидами рогового слоя эпидермиса. Липиды — гидрофобные молекулы, которые имеют в своем составе жирные кислоты и глицерин и играют ключевую роль в формировании водного барьера, препятствуя трансэпидермальной потере воды и обеспечивая водонепроницаемость эпидермиса. Кроме того, липиды составляют особый межклеточный матрикс, который выполняет роль цементирующего вещества и обеспечивает целостность кожи.

В роговом слое содержатся липиды различных типов. Наиболее важными из них являются холестерол, свободные жирные кислоты и церамиды. Холестерол обеспечивает эластичность церамидов и составляет около 25% рогового слоя эпидермиса. Свободные жирные кислоты, не соединенные с глицерином (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая и линоленовая), составляют приблизительно 10–15% липидов кожи и располагаются в билипидном

слое эпидермиса. Их основная функция заключается в предотвращении трансэпидермальной потери воды и поддержании необходимой водной насыщенности [3].

Те особенности кожи, о которых мы говорили до сих пор, универсальны — они в равной степени свойственны и детям, и взрослым. Теперь поговорим о том, что характерно для кожи младенца. У младенческой кожи есть ряд особенностей, делающих маленького человечка более уязвимым и беззащитным, и молодым родителям необходимо знать об этом, чтобы обеспечить правильный уход за ребенком.

Эпидермис новорожденных очень нежный, рыхлый, его роговой слой состоит из 2–3 рядов легко слущивающихся клеток. Основу кожи составляет дерма, в толще ее находятся волосные сосочки, кровеносные, лимфатические сосуды, сальные и потовые железы, нервные окончания. Переплетение коллагеновых и эластиновых волокон придает коже эластичность, упругость и позволяет сопротивляться механическим воздействиям. Недостаточное развитие коллагеновых и эластиновых волокон снижает естественную амортизационную способность кожи у детей.

*Потовых желез* у новорожденных в 12 раз больше, чем у взрослых. Только со 2–5 дня жизни новорожденного начинается процесс потоотделения — сначала на лице, затем на ладонях и остальных частях тела. У детей первых 3 месяцев жизни потовые железы недоразвиты и функционируют недостаточно. Функциональная активность потовых желез в полной мере проявляется только к 3-летнему возрасту. Это объясняется несовершенством иннервации кожи у детей.

*Сальных желез*, расположенных у новорожденных поверхностно, также в 4–8 раз больше, чем у взрослых. К началу второго года жизни функция сальных желез снижается и увеличивается только в пубертатном возрасте. Подкожная клетчатка, состоящая из жировой ткани и коллагеновых волокон, создает хорошую защиту нижележащим тканям от механических и термических повреждений.

Поверхность кожи новорожденного покрыта секретом с pH, близким к нейтральному, — 6,3–6,7; pH кожи взрослого человека составляет 5,5. Эту особенность кожи новорожденного необходимо учитывать при выборе средств по уходу за кожей. Применение средств, не предназначенных для новорожденных, не прошедших сертификацию, может нарушить функции секрета желез, которые обладают антимикробным и защитным действием [8].

В механизме проницаемости кожного барьера и его защитной функции, кроме рН кожи, активное участие принимает такой важный компонент, как гидролипидная мантия (мантия Маркионины). Ее можно рассматривать в качестве собственного «крема» кожи. Одна составная часть мантии — кожное сало — смазывает, питает кожу. Она состоит из липидов, триглицеридов, жирных кислот, холестерина, сквалена (жир). В то время как другая составляющая — увлажнители — притягивает и удерживает воду. Этот комплекс гигроскопических молекул называется натуральным увлажняющим фактором и включает аминокислоты, гиалуроновую кислоту, мочевины. Они удерживают влагу и определяют уровень увлажненности кожного покрова. Составляющие факторы натурального увлажнения кожи образуются в результате биохимических процессов, протекающих в эпидермисе, и способны притягивать влагу из окружающей среды. Чем лучше функционирует этот комплекс гидролипидного барьера, тем лучше выглядит кожный покров.

Однако гидролипидная мантия кожи, состоящая в основном из секрета сальных желез и воды, выделяемой потовыми железами и проникающей через кожу в результате трансэпидермальной потери, у маленьких детей развита не в полной мере. Эта защитная эмульсионная смесь типа «вода в масле» иногда даже почти отсутствует. Это приводит к нарушению гидролипидного баланса кожи с повышением уровня трансэпидермальной потери воды и развитием ксероза или сухости кожи. Вместе с этим любое нарушение связывания жидкости в роговом слое, обусловленное действием экзогенных токсинов или эндогенных факторов, приводит к еще большему нарушению гидролипидной мантии рогового слоя [5].

*Защитная функция* кожи у детей раннего возраста выражена недостаточно. Слабое развитие рогового слоя и низкая активность местного иммунитета кожи приводят к ее легкой ранимости. Незрелость клеточного и гуморального иммунитета у детей раннего возраста способствует повышенной чувствительности кожи к различным инфекционным агентам. После рождения ребенка начинается активная микробная колонизация его кожи. Главенствующая роль в этом процессе принадлежит стафилококкам, которые являются частью нормальной микрофлоры кожи ребенка. Если кожа ребенка здорова, стафилококки редко вызывают развитие инфекционных дерматитов.

Однако повышенная влажность и пониженная кислотность кожи младенца могут способствовать избыточному росту на ее поверхности различных микроорганизмов, включая стафилококки [3].

У новорожденных детей отмечается недостаточно прочное соединение между верхним слоем кожи и дермой. Особенность строения базальной мембраны, которая обеспечивает это соединение, заключается в том, что она представляет собой клетчатку, практически без соединительной ткани. Поэтому у новорожденного быстрее возникает поражение кожных покровов. Именно с этой особенностью строения кожи новорожденного ребенка связана возможность образования пузырей при любом инфекционном процессе, а содержание высококоличества липидов обеспечивает проникновение жирорастворимых веществ [10].

Детская кожа чрезвычайно насыщена водой. В коже новорожденного содержится 80–90% воды (у взрослого — 65–67%). Такое содержание влаги в коже должно поддерживаться постоянно, однако из-за того, что она очень тонкая, влага легко теряется при повышении температуры окружающей среды, и кожа сохнет. Кроме того, в коже новорожденного невелико содержание меланина, такая кожа практически беззащитна перед действием УФ-лучей.

Кожа принимает активное участие в обмене веществ и дыхании. *Дыхательная функция* кожи у детей осуществляется более активно, чем у взрослых. Общеизвестен факт, что интенсивность кожного дыхания у новорожденного в 8 раз сильнее по сравнению со взрослыми. Кожа ребенка имеет развитую сеть капилляров, и кровоснабжение кожи новорожденных в 1,5 раза выше, чем у взрослого человека, что, с одной стороны, увеличивает вероятность распространения инфекции по току крови, а с другой — способствует газообмену кожи (ребенок буквально «дышит кожей»).

Иными словами, защитная функция кожи младенца существенно уступает таковой у взрослого, а дыхательная функция выражена во много раз интенсивнее.

Загрязнение кожи выключает ее из процесса дыхания, что отрицательно сказывается на состоянии здоровья ребенка. В коже младенцев находится большое количество рецепторов, обеспечивающих осязательную, терморегулирующую, поверхностную болевую чувствительность. Под действием солнечных лучей в коже осуществляется синтез холекальциферо-

рола. Чрезмерное загрязнение кожи ухудшает ее функции и приводит к раздражению чувствительных рецепторов, что может быть причиной беспокойства ребенка и нарушения его здоровья. Следовательно, именно анатомо-функциональные особенности кожи ребенка определяют ее ранимость при различных воздействиях внешней среды.

Использование пеленок и подгузников заметно ухудшает защитные свойства кожи, поскольку трение вызывает раздражение и механическое повреждение, а кожа ребенка не подготовлена к искусственной влажной среде, которая образовывается под пеленкой. До родов кожа плода защищена от амниотической жидкости оболочкой, содержащей секреты сальных желез, которые вырабатываются под действием половых гормонов матери. Эта оболочка сохраняется примерно три недели после родов и дает возможность адаптироваться к новым условиям окружающей среды. Потом она смывается, и кожа начинает подвергаться воздействию водной среды под пеленками; моча, кал и другие раздражающие вещества особенно неблагоприятно влияют на кожу ребенка. Моча повышает рН и усиливает агрессивное действие ферментов кала: бактерии кала вырабатывают уреазу, которая взаимодействует с мочевиной мочи, в результате чего образуется аммиак, который повышает рН среды, при этом активизируются ферменты кала, возрастает проницаемость кожи. Частые неблагоприятные факторы — перегрев и излишнее укутывание ребенка, негативная реакция на питание, а также нередкое воздействие на кожу присыпок, реакция на стиральные порошки. Все вышесказанное нарушает барьерную функцию кожи и способствует возрастанию восприимчивости к раздражителям [3].

При воздействии на кожу раздражителей, особенно в местах соприкосновения пеленок с кожей, чаще всего возникают острые воспалительные процессы. Такие процессы называются пеленочным дерматитом (ПД), *diaper dermatitis*, который представляет собой одну из серьезных проблем в профилактической охране здоровья новорожденных и уходе за ними. Пеленочный дерматит — периодически возникающее патологическое состояние, провоцируемое воздействием на кожу физических, химических, ферментативных и микробных факторов внутри пеленок или подгузника. Частота возникновения ПД составляет, по данным разных авторов, от 30 до 70%. Пеленочный дерма-

тит чаще всего развивается в возрасте от 3 до 12 месяцев, при этом девочки страдают значительно чаще [2].

Дети с повышенной чувствительностью к аллергенам (особенно пищевым) в большей степени предрасположены к развитию ПД. Характерно, что чаще болеют дети, находящиеся на искусственном вскармливании (их кал имеет высокую ферментативную активность). Пеленочный дерматит иногда развивается даже при хорошем уходе за кожей ребенка, например, в случае антибиотикоассоциированной диареи. Наиболее частые локализации пеленочного дерматита (опрелости): промежность, паховые складки, межягодичная складка, подмышечные складки, шейные складки, заушные области, в которых и проявляется краснота, зуд, жжение и боль как признаки ПД [11].

Итак, сохранность защитных функций кожных покровов имеет решающее значение для обеспечения жизнеспособности новорожденных и детей раннего возраста. Это определяет необходимость специального ухода за кожей новорожденных и младенцев. Основная цель ухода за кожей детей раннего возраста — сохранение нормальной реакции и влажности кожи, ее целостности, а это значит, что целью ухода за ней с первых дней жизни является уменьшение раздражения и сохранение эпидермального барьера [4].

Все мы знаем о том, что болезнь легче предупредить, чем затем лечить. Прежде всего, это соблюдение правил гигиены. Необходима своевременная замена подгузников (Подгузники не являются гарантией сухой кожи на целый день!). Очень важны «воздушные ванны» для ребенка, ежедневное купание с использованием моющих средств без щелочных компонентов. Обязательно подмывание после каждой дефекации. Нельзя без надобности применять для обработки кожи здорового ребенка различные средства, содержащие антибиотики, — это может привести к значительному нарушению микробиоценоза кожи и способствовать развитию грибковой инфекции [5].

Ведущие педиатры-дерматологи рекомендуют очень осторожно относиться к выбору активных и неактивных веществ, которые включаются в состав местных препаратов, предназначенных для новорожденных. Это связано с тем, что некоторые факторы повышают вероятность всасывания различных компонентов подобных препаратов и их токсического действия. Так, у детей более высокое отношение площади поверхности тела к массе по срав-

нению с таковым у взрослых, а значит, у новорожденных то же количество препарата, нанесенного на кожу, разводится в значительно меньшем объеме жидкости, находящейся в организме, что повышает риск токсичности. Окклюзирующий эффект пеленок (не дают коже терять влагу) усиливает всасывание лекарственных веществ. Всасывающая способность кожи в области ягодиц (слизистая оболочка, тонкая кожа мошонки) самая высокая. В связи с этим специалисты рекомендуют применять местно только безопасные средства, поскольку описаны случаи токсического действия компонентов препаратов, которые наносили на кожу ребенка под пеленку. Кроме того, специалисты не рекомендуют включать в состав местных препаратов различные вещества, которые не являются необходимыми [3].

Большинство дерматитов в раннем детском возрасте начинается с первичного раздражения кожи, и здесь одним из важных провоцирующих факторов является влажность и трение, которые зависят от качества ухода и, в частности, длительного нахождения младенца в сырых пеленках или одежде из синтетических тканей. Близко контактируя с кожей ребенка, они создают влажную среду и оказывают эффект компресса, что способствует возникновению опрелости или пеленочного дерматита.

Контакт с раздражающими веществами может быть уменьшен путем частой смены подгузников и легким очищением кожи. Однако нужно избегать чрезмерного очищения кожи, потому что это может вызвать раздражение, особенно у детей, склонных к аллергическим реакциям. Кроме этого, полезно нанесение барьерного слоя для уменьшения трения и защиты от раздражающих веществ в виде детского масла, крема, детской присыпки с крахмалом. В настоящее время в изобилии представлена косметическая продукция как отечественных, так и зарубежных производителей.

Родители должны знать, что средства по уходу за кожей делятся на очищающие (шампуни, пены для ванны, мыло, лосьоны), защищающие (масла, присыпки), питающие (кремы). *Детские лосьоны* («молочко») не содержат спирта и предназначены для очищения кожи. *Детский крем* — основное средство ухода за кожей ребенка. Используется для увлажнения кожи, обладает противовоспалительным действием. Не наносится на кожу при мацерации. *Детское масло* смягчает сухую кожу и улучшает ее эластичность, образует

на коже защитную пленку. Детское масло применяется после купания и обычно наносится на сухую кожу ребенка. Не рекомендуется наносить на всю поверхность кожных покровов [10].

Все средства детской косметики должны быть произведены только из качественного сырья, все ингредиенты должны быть разрешены к применению в грудном и раннем детском возрасте, пройти тесты на безопасность и быть сертифицированы.

Следует отметить, что косметические средства необходимо применять правильно. Так, масло должно наноситься тонким слоем на проблемные зоны в области промежности и складки кожи. На всю поверхность тела масло наносится лишь при наличии крупнопластинчатого шелушения, при чрезмерной сухости кожи. Крем или мазь также наносится тонким слоем. Применяя косметические средства, необходимо учитывать реакцию ребенка на них и состав препарата.

Среди множества средств детской косметики выделяется продукция известной компании Johnson&Johnson, вся многолетняя история которой связана с созданием и постоянным совершенствованием именно товаров для здоровья человека и лекарственных средств, особенно для детей разных возрастных групп. Заслуженным вниманием специалистов и средством выбора для ухода за нежной и чувствительной кожей новорожденных и детей раннего возраста, в том числе для профилактики пеленочного дерматита, пользуется крем Пенатен компании Johnson&Johnson. Крем Пенатен полностью отвечает требованиям, которые предъявляются к средствам, предназначенным для ухода за кожей и профилактики пеленочного дерматита, эффективно защищает кожу ребенка от раздражителей, не содержит консервантов, красителей; в его состав входят только безопасные компоненты; эффективность крема подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. Изучением аппликационных кожных проб у 50 взрослых со здоровой кожей (Dermatest, июнь 2004 г.) было зафиксировано отсутствие первичного раздражения или аллергической гиперчувствительности, а также положительной реакции через 48 часов и 72 часа, что подтвердило вывод специалиста по дерматологии и аллергологии о безопасности крема Пенатен для длительного ежедневного применения. Подобные результаты были получены при проведении 6-недельного теста на безопасность примене-

ния у 50 младенцев и детей в возрасте от 2 месяцев до 4 лет (июль 1988 г.) — ни у одного из 50 младенцев и детей не наблюдалось раздражения или аллергических реакций.

Крем Пенатен имеет высокий профиль эффективности и безопасности. В состав крема входят вазелин, оксид цинка, ланолин, тальк, пантенол, экстракт и гидролат гаммелиса, аллантоин, и каждый элемент имеет свою точку приложения.

Особенностью крема (эмульсия, или эмульсионная мазь) является то, что это плотная или жидкая эмульсионная косметическая или лекарственная форма, которая состоит из жира или жироподобного вещества, смешанного с водой в соотношении 2:1 и менее. При этом основа должна хорошо впитываться в кожу, не вызывать жирного блеска, быть удобной в применении и соответствовать рН водно-липидной мантии. Современные кремовые основы могут включать несколько групп химических веществ: жиры и жироподобные вещества, эмульгаторы, увлажнители (хумиктанты), вещества, способствующие более глубокому проникновению средства вглубь кожи, консерванты и растворители. Традиционными жировыми и жироподобными веществами являются вазелин (минеральная жировая основа) и ланолин (животная жировая основа).

*Вазелин* (петролатум) — гелеобразная масса без запаха и вкуса. Вазелин открыл в 1859 году английский химик Роберт Август Чизброу, который описал чудодейственную ранозаживляющую способность вазелина. Ученый проводил все эксперименты на себе — он наносил вазелин на свою кожу при порезах и ожогах и наблюдал за их заживлением. Со второй половины XIX века началась так называемая «эра вазелина»: его применяли как бальзам для губ, основу для косметических средств, внутри в качестве слабительного, арктические исследователи брали его с собой на Северный полюс, чтобы предотвратить появление трещин на коже и для защиты металла от коррозии. В 1950-е годы вазелин входил даже в состав жевательной резинки. И сегодня его продолжают применять в медицине и косметологии как отдельный лекарственный препарат, и в составе многих кремов. Как минеральная жировая основа вазелин успешно используется в составе смягчающих и увлажняющих средств, что обусловлено их способностью образовывать на поверхности кожи тонкую защитную пленку, предупреждающую потерю влаги.

Увлажнение кожи является одним из важных способов ухода за ней. Чтобы кожа не обезвоживалась, нужно поддерживать в ней водный баланс — чем больше в коже влаги, тем лучше ее состояние. Но влага постоянно испаряется с ее поверхности, и кожу необходимо постоянно увлажнять, причем выбирая средства, которые действуют наиболее продолжительно. На сегодняшний день существует несколько механизмов увлажнения кожи. Самый длительно применяемый метод увлажнения — использование веществ, создающих на поверхности кожи водонепроницаемую пленку, препятствующую испарению. Таким образом достигается эффект компресса (окклюзионной повязки), что восстанавливает и улучшает диффузию жидкости из капилляров. При ненарушенных свойствах межклеточных липидов этот метод позволяет захватывать и перераспределять влагу по всей толщине эпителия.

Именно к увлажнителям окклюзивного типа и относится вазелин. Как окклюзивный ингредиент вазелин широко применяется благодаря его химической инертности, безопасности и высокой способности снижать трансэпидермальную потерю воды (transepidermal water loss, TEWL). По выраженности окклюзивного эффекта вазелин считают «золотым стандартом» по отношению к другим веществам. Так, известно, что он уменьшает трансэпидермальную потерю воды в 170 раз больше, чем оливковое масло. Важно также подчеркнуть, что свойство мазевых основ препятствовать испарению обратно пропорционально их эмульгирующей способности. Практически не эмульгирующийся с водой вазелин значительно сильнее препятствует испарению, чем более гидрофильные ланолин, полиэтиленгликоли и фосфолипидные основы.

Таким образом, применение вазелина как увлажняющего окклюзивного компонента приводит к увеличению содержания воды в верхних слоях кожи, и это сдерживает ответную реакцию эпидермиса на повреждение барьера и секрецию избыточного количества цитокинов. Поэтому в результате применения вазелина отмечается устранение последствий повреждения эпидермального барьера. Также вазелин в составе косметических продуктов используется как смягчающее средство, которое защищает чувствительную или поврежденную кожу, придает ей необыкновенную гладкость.

*Оксид цинка* — распространенный косметический компонент, который можно встретить

практически в любом косметическом или гигиеническом продукте. Впервые о медицинском применении цинка (в форме каламина, встречающейся в природе смеси оксида или карбоната цинка с небольшим количеством оксида железа, которая обычно добавляется в масла или мазевые основы) упоминается более 3000 лет назад в древнеегипетском папирусе Эберса и аюрведических манускриптах древнеиндийской медицины. Цинк является важнейшим с точки зрения гомеостаза человеческого организма микроэлементом и играет крайне важную роль в физиологии кожи и ее придатков. Дефицит цинка и нарушения его метаболизма являются патогенетическим звеном ряда кожных болезней.

Непосредственно оксид цинка широко используется в составах наружных препаратов вот уже более двух веков. Данное вещество обладает противовоспалительным, подсушивающим, адсорбирующим, вяжущим и антисептическими свойствами; при этом, в отличие от растворимых соединений цинка, оксид практически не растворим в воде, в силу чего оказывает гораздо меньшее раздражающее действие. Оксид цинка является важным компонентом десятков традиционных дерматологических прописей; в качестве примеров можно привести такую «классику» дерматологии, как применяющееся для лечения острых воспалительных дерматозов цинковое масло и используемую для лечения пиодермий, инфицированных дерматозов, акне пасту Лассара. Помимо этого, цинка оксид является действующим веществом и некоторых лекарственных препаратов для лечения опрелостей.

Известно, что соли цинка обладают дезодорирующими свойствами — высказано предположение, что это может быть связано с тем, что неприятный запах в области крупных складок появляется вследствие взаимодействия бактерий с секретом апокриновых потовых желез, тогда как цинк оказывает ингибирующее действие на бактериальные экзоферменты. Также это соединение является популярным неорганическим ингредиентом солнцезащитных средств, так как обладает значительной способностью рассеивать и отражать УФ-лучи в диапазоне длин волн 290–400 нм.

При ПД широко используются кремы и мази, содержащие оксид цинка. Хотя принято считать, что клинический эффект этих наружных средств обусловлен их барьерными свойствами, позволяющими предохранить кожу

ребенка от контакта с мочой и калом (один из ключевых элементов патогенеза данного заболевания — разложение мочевины содержащимися в кале ферментами-уреазами с выделением аммиака, который нарушает эпидермальный барьер и раздражает кожу), есть основания полагать, что оксид цинка обладает также специфической биологической активностью. Так, было продемонстрировано, что новорожденные и дети грудного возраста, у которых снижено содержание цинка в волосах (что отражает недостаточное алиментарное потребление цинка), более подвержены ПД. Очевидно, что эффект наружного лечения ПД препаратами цинка может быть обусловлен иными, помимо барьерного, механизмами — противовоспалительным, антимикробным, заживляющим.

Следовательно, оксид цинка действует как поглотитель и отражатель ультрафиолетового излучения, как антисептическое соединение, способствующее заживлению ран, успокаивающий и подсушивающий агент. Используемый в косметике наряду с диоксидом титана, оксид цинка все же считается более здоровым выбором — он не несет риска раздражения кожи, мало того, этот компонент может быть потенциальным успокаивающим веществом, снимающим раздражение на коже, а также достаточно мощным антиоксидантом. В качестве вспомогательного вещества оксид цинка применяют в различных косметических средствах как защитный антиоксидант и консервант, в качестве стабилизатора и загустителя. Кроме того, включение в состав крема порошкообразных инертных веществ усиливает противовоспалительное действие основы за счет увеличения площади поверхности испарения.

Важным компонентом крема Пенатен в качестве животной жировой основы является *ланолин* — вещество, которое вырабатывается сальными железами овец и по липидному составу очень близко к секретам сальных желез человека. Ланолин применяется в косметологии в течение многих веков. Вначале было замечено, что у рабочих, занимающихся стрижкой овец, кожа рук долгое время сохраняет свою молодость — остается мягкой, эластичной. В дальнейшем стало понятно, что «целебные свойства» овечьей шерсти на кожу обусловлены действием животного жира — ланолина, что и дало ему соответствующее название. В переводе с латыни «*lana*» — шерсть и «*oleum*» —



масло. Ланолин — полупроницаемое вещество, поэтому дает выраженный защитный эффект, но не препятствует газообмену. Ланолин проникает в роговой слой кожи и обеспечивает его гидратацию.

Ланолин обладает прекрасными увлажняющими и смягчающими свойствами, он хорошо связывает и удерживает влагу, способен удерживать в два раза больше воды, чем весит сам, и при этом не теряет вязкости. Он защищает кожу от неблагоприятных внешних факторов, образуя тонкую пленку на ее поверхности, при этом предотвращает трение кожи в местах складок, которое является одной из причин ПД. Доказана его высокая безопасность. Это единственное вещество, которое разрешено в США для применения и у новорожденных, и на сосках у кормящей женщины как ранозаживляющее средство.

Как компонент основы крема Пенатен ланолин выполняет также функции эмульгатора (для стабилизации смеси двух или нескольких нерастворимых субстанций) и эомолента (увлажняющие и смягчающие косметические средства). Ланолин в составе мазей не нуждается в консервантах. Он сам может выполнять функции консерванта для других веществ. Кроме того, поскольку крем Пенатен делается на жировой основе и смягчает кожу, то он лучше впитывается и быстрее высыхает, поэтому на открытых участках кожи обычно используют его [5].

Интересно вспомнить, что история крема Пенатен началась 17 сентября 1904 года, когда химик Макс Ризе опубликовал полученный им патент на ПЕНАТЕН® крем — первый в мире крем для защиты ран, специально разработанный для младенцев и созданный с использованием жира с шерсти овец (то есть именно ланолина).

*Тальк*, минеральная добавка фактически с вековой историей дерматологического и косметического применения, известна нам лишь с одной стороны — как детская присыпка. Между тем, даже в эру современных нанотехнологий это незаменимый и популярнейший компонент косметики. Впрочем, тальк также добавляют в различные формулы косметики по уходу за телом и все еще используют в качестве присыпок. Тальк придает гладкость и шелковистость (так называемый эффект бархатистого прикосновения) как сухим, так и жидким косметическими формам, наделяя их особой, кремовой, текстурой. Компоненты на основе

талька могут обладать как гидрофильными, так и гидрофобными свойствами — в зависимости от этого можно модулировать свойства косметического продукта. Также тальк снижает поверхностную активность некоторых других компонентов (то есть позволяет таким образом продлить «срок службы»), улучшает их совместимость с кожей, способствует их физической или химической стабильности. Также он используется в качестве абсорбирующего ингредиента, который предотвращает слипание и улучшает вид и структуру конечного продукта.

И еще интересный исторический факт. Компания Johnson&Johnson постоянно разрабатывала новые антисептические средства, и особый вклад в этот процесс внес научный руководитель Johnson&Johnson — Фред Кимлер. Он предложил вкладывать в коробочку с пластырем специальную присыпку — тальк, в ответ на постоянные жалобы потребителей о возникновении раздражения после использования пластырей. Очень скоро тальк перестал быть лишь дополнением к лейкопластырю, а стал самостоятельным продуктом. Надо отметить, что до сих пор ароматизированный детский тальк Johnsons baby powder пользуется большой популярностью и является одним из самых востребованных продуктов компании.

Таким образом, все активные компоненты основы крема Пенатен — вазелин, оксид цинка, ланолин и тальк — это вещества, которые издавна применяются в народной медицине и прошли проверку временем — самым требовательным, честным и справедливым экзаменатором.

Основное противовоспалительное действие оказывает *пантенол*, а если точнее — декспантенол, который является витамином группы В — производным пантотеновой кислоты. Химическое наименование: R-2,4-дигидрокси-N-(3-гидроксипропил)–3,3-диметилбутанамид. Декспантенол, или провитамин B<sub>5</sub>, является производным пантотеновой кислоты, в организме превращается в пантотеновую кислоту и участвует в обменных процессах. Пантотеновая кислота является составной частью кофермента А и находится в мембранах всех здоровых клеток. Кофермент А, как кофактор многочисленных энергопродуцирующих реакций, участвует в регенерации кожи и слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет деление клеток, увеличивает прочность коллагеновых волокон. Кроме того, кофермент А участвует в синтезе ацетилхолина, который поддерживает нормальную

секреторную и моторную функции кишечника. Механизм действия пантотеновой кислоты основан на нормализации обмена веществ в клетках кожи, что способствует увеличению прочности коллагеновых волокон (они находятся в среднем слое кожи и держат ее в виде каркаса) и оказывает легкий противовоспалительный эффект. Она улучшает обеспечение клеток энергией и питательными веществами, способствует выработке антител, стимулирует рост и восстановление клеток и тем самым улучшает заживление поврежденной кожи. Результатом улучшения обмена веществ является стимуляция процесса восстановления тканей, поэтому при недостатке пантотеновой кислоты происходит нарушение кератинообразования [9].

Одним из преимуществ пантенола является тот факт, что витамин В<sub>5</sub> имеет небольшую молекулярную массу. Его небольшие частички способны проникать даже в самые глубокие слои кожи, вплоть до рогового слоя, что является главным козырем в детской косметике сегодняшнего дня. Таким образом, определенные молекулы способны притягивать к себе воду, что позволяет питать и увлажнять кожу на самом глубоком уровне. Практика использования пантенола показала, что кожа всегда насыщена влагой.

Повышение потребности в пантотеновой кислоте отмечается при повреждении кожных покровов или тканей, в том числе при ожоговом воздействии солнечных лучей. В этом случае локальный дефицит пантотеновой кислоты можно восполнить местным применением препаратов, содержащих декспантенол. Схема фармакологического действия декспантенола может быть представлена в виде следующего алгоритма: аппликация, абсорбция декспантенола, трансформация в пантотеновую кислоту, усиление клеточного метаболизма, увеличение количества фибробластов, активный синтез коллагена.

В течение первых 6 месяцев жизни ребенок получает менее 50% суточной потребности витамина В<sub>5</sub>. При этом в крови детей 0–6 месяцев концентрация свободной формы пантотеновой кислоты (от греческого *pan* — «всюду» или «вездесущей») составляет 40–60 нмоль/л, что значительно выше, чем у детей 1–2 лет (15–20 нмоль/л). Этот факт свидетельствует о низкой активности и депрессии ферментов, участвующих в синтезе кофермента А. Поэтому часто наиболее значимым признаком дефицита пантотеновой кислоты в первом полугодии жизни ребенка является повышенная склон-

ность к формированию опрелостей, сухости кожи, мацерации и гнойничковых заболеваний. Не случайно пантотеновая кислота и ее метаболиты (декспантенол) традиционно воспринимаются как «наружный витамин», оказывающий стимулирующее влияние на кожные клетки. Кроме того, декспантенол — безопасный препарат (его разрешено включать в состав пищевых продуктов). Декспантенол выпускается только в виде наружных средств, так как его низкая молекулярная масса, гидрофильность и низкая полярность обеспечивают его медленное и глубокое проникновение в кожу.

Обычно *экстракт гамамелиса виргинского* (от лат. *Hamamelis virginiana*) (*Witch Hazel extract, Witch hazel distillates; Extract of hamamelis; Extract of witch hazel; Hamamelis extract; Winterbloom*) является одним из ключевых компонентов косметических и гигиенических средств, поэтому указывается на первых позициях списка ингредиентов. *Hamamelis* вошёл в гомеопатию в 1851 г. д-р Престон, который установил, что средство вызывает прилив к голове и носовое кровотечение. Он хорошо изучил действие *Hamamelis* и нашёл, что оно является одним из лучших средств при варикозном расширении вен, при тромбофлебитах и кровоточащем геморрое.

Народные названия гамамелиса — ведьмин орешник, волшебный орех или колдовской орех. Эти названия он получил из-за своих вегетативных особенностей. Цветение происходит в самое неурочное время — либо поздно осенью, либо очень рано весной. Благодаря этой особенности плоды созревают только к летнему периоду следующего года. Вообще, растение это странное: цветет зимой; одновременно с цветением дает плоды; «выстреливает» из созревших плодов орехами на дальние расстояния. За такое нестандартное поведение американские индейцы приписывали ему волшебные свойства. И были недалеки от истины. Ведь иначе, как волшебством, способности гамамелиса заживлять кожу, уменьшать воспалительный процесс и болезненные ощущения не назовешь. Эти целебные свойства гамамелиса обнаружили североамериканские индейцы. Отвары из коры, листьев, цветов и корней этого растения они использовали как антисептик, лечили раны и ожоги.

В формулах косметических средств обычно встречается гамамелис виргинский (*Hamamelis Virginiana*), кора, цветки и листья которого служат сырьем для получения экстрактов

для последующего добавления в формулы кремов.

В своем химическом составе гамамелис содержит гликозид гамамелитанина, кверцетин, свободную гиалуроновую кислоту, флавоноиды, танины, дубильные вещества и эфирные масла.

Свойства экстракта гамамелиса, применяемые в косметике для детей и взрослых:

- *Очищающее.* Экстракт гамамелиса обладает сильными вяжущими свойствами, регулирует выделение кожного сала, стягивает поры, освежает кожу, эффективно избавляет от себореи.
- *Тонизирующее.* Экстракт гамамелиса тонизирует кожу, смягчает ее и избавляет от шелушения, улучшает цвет лица за счет усиления микроциркуляции крови в капиллярах.
- *Противовоспалительное.* Экстракт гамамелиса обладает очень сильными антибактериальными и противогрибковыми свойствами, эффективен против любых воспалительных процессов, незаменим при акне, гнойничковой сыпи любого происхождения, травматических повреждениях кожи, дерматитах.
- *Заживляющее.* Экстракт гамамелиса имеет сильные антиоксидантные свойства, предохраняет кожу от УФ-излучения, успокаивает и ускоряет заживление кожи после солнечных ожогов, стимулирует затягивание трещин и царапин на коже.
- *Укрепляющее.* Экстракт гамамелиса укрепляет сосудистые стенки, стимулирует отток жидкости, избавляет от отеков и синяков под глазами, куперозных сеточек.

Большим достоинством растения гамамелис при использовании в косметологии является тот факт, что препараты с его добавлением практически никогда не вызывают аллергии и других побочных эффектов. Эта особенность делает возможным его использование в косметике даже для новорожденных.

В состав крема Пенатен также входит *гидролат гамамелиса*. Термином «гидролат» (цветочная вода, ароматическая вода, эфирная вода) обозначается конденсированный пар, прошедший через растительное сырье. Оказывается, гидролаты уже много веков известны человечеству. Их лечебное действие описывается в манускриптах Древнего Египта. Славянам также был известен секрет приготовления гидролатов, еще в травнике Степана Байдужо-

го описывается способ получения гидролатов — воды, которая «большую силу держит». Гидролаты получают путем дистилляции растений на пару при температуре 100°C с использованием воды, не содержащей никаких примесей. При этом вода превращается в пар с последующей конденсацией пара в жидкость (дистиллят). Когда пары воды проходят через растительный материал, они насыщаются ценными водорастворимыми компонентами, содержащимися в растениях: эфирные масла, кислоты, биофлавоноиды, витамины и другие ценные вещества. Пар извлекает из растения больше ценных веществ, чем вода, поэтому содержание экстрагированных веществ в гидролате значительно больше, чем в обычном отваре. При этом в гидролат не попадают различные «балластные» вещества — горечи, соли, красящие вещества и др., поэтому воздействие гидролата намного эффективнее и безвреднее, чем воздействие отвара. Так, дистиллированный экстракт гамамелиса (гамамелисовая вода) не содержит танины.

*Аллантоин* оказывает вяжущее действие и в качестве вяжущего средства для наружного применения включен Всемирной организацией здравоохранения в список местных анестетиков, вяжущих и противовоспалительных препаратов. Аллантоин оказывает двойное воздействие на кожу: смягчает роговой слой способствуя отделению отмерших клеток, и стимулирует регенерацию тканей.

Благодаря аллантоину, получаемому из корней окопника лекарственного, крем Пенатен оказывает заживляющее (ускоряет клеточное обновление), успокаивающее и увлажняющее (способствует восстановлению эпидермального барьера, снижает трансэпидермальную потерю воды) действие.

Таким образом, активные компоненты пантенол, экстракт гамамелиса виргинского, гидролат гамамелиса и аллантоин определяют уникальный многоуровневый защитный эффект крема Пенатен. Пантенол (Декспантенол), благодаря мембранопротекторному, противовоспалительному и антиоксидантному эффектам, усиливает защитные свойства внутренних слоев кожи, стимулируя клетки, которые образуют роговой слой в процессе кератинизации. Экстракт и гидролат гамамелиса оказывают тонизирующее, бактерицидное и регенерирующее действие, аллантоин позволяет компенсировать проявления сухости и повышенную чувствительность кожи к внешним факторам,

поэтому укрепляют здоровье не только кожи, но и всего организма.

Пенатен крем хорошо впитывается, предупреждает пересыхание кожи, которая после него не имеет жирного блеска, становится более упругой и эластичной. Это позволяет применять крем для ежедневного ухода за кожей детей первого года жизни и кормящих матерей, что подчеркивает эффективность и безопасность используемого препарата.

**Применение Пенатен крема под подгузник.** Использование подгузников или памперсов создает эффект компресса. При этом неизбежно нарушается кожный барьер, который у детей раннего возраста изначально несовершенен. Изменяется водородный показатель pH кожи, увеличивается проницаемость, что дает выраженное экссудативное воспаление, и изменяется равновесие бактериальной флоры. Факторы, которые могут предрасполагать к раздражению кожи, включают в себя частый непосредственный контакт с мочой и с фекалиями, как результат этого, с аммиаком и бактериями. Возникающие воспалительные изменения кожного покрова ребенка описывают обычно такими неспецифичными медицинскими терминами как «опрелость», «сыпь» или «контактный дерматит в области под подгузником». Хотя причины сыпи в области прилегания подгузника и факторы, способствующие ее развитию, хорошо изучены, по-прежнему раздражение кожи в области под подгузником часто наблюдаются у детей.

Новорожденные мочатся 18–20 раз в день; к концу первого года жизни частота мочеиспускания снижается до 6–5 раз в сутки. Полноценный уход за кожей в области под подгузником требует решения вопросов, связанных с необходимостью как удержания испражнений, так и гигиеничного очищения, повседневного косметического ухода. Постоянный влажный — сухой — влажный цикл в областях контакта с тканью пеленки и частое подмывание кожи в области промежности являются осложняющими обстоятельствами. При этом влажная кожа более склонна к механическому повреждению и потертостям, что связано с повышенным коэффициентом трения и более высокой проницаемостью рогового слоя для раздражителей. Эти химические и механические раздражения создают наиболее благоприятные условия для жизнедеятельности патогенной микрофлоры, среди которой доминируют грамотрицательные бактерии и грибковая флора.

Все указанные факторы приводят к повреждению кожи под подгузником [1].

В данной ситуации только правильный уход, соблюдение гигиены, оптимальный выбор косметических средств, поддерживающих защитный барьер кожи, предупредят развитие заболеваний кожи младенцев и детей раннего возраста. При этом необходим адекватный контроль влажности и pH кожи для поддержания ее здорового состояния в области под подгузником. Соответствующий уход способен предотвратить возникновение ПД и ускорить заживление пораженных участков кожи. И, естественно, помимо частой смены подгузника, аэрации и щадящей очистки кожи, необходимо использование защитного крема [10].

Применение защитного крема Пенатен при каждой смене подгузника рекомендовано в качестве дополнительного защитного средства для профилактики и лечения ПД легкой и умеренной степени тяжести. Этот крем, благодаря декспантенолу, оказывает регенерирующее, заживляющее, успокаивающее и противовоспалительное действие. Так, Пенатен крем снимает раздражение и покраснение кожи под подгузником, успокаивает поврежденную кожу и способствует ее нормализации при применении под подгузник. Эти эффекты были подтверждены результатами 4-недельного исследования у 4 внутрикорпоративных групп потребителей Пенатен (по 100, 92, 96 и 79 матерей), когда были достигнуты следующие утверждения:

- быстро уменьшает покраснение (75, 70, 69 и 65% участвующих в исследовании матерей в указанных группах);
- подходит для чувствительной кожи ребенка (82, 84, 78 и 85% участниц);
- имеет легкую текстуру и хорошо переносится кожей (соответственно 87, 95, 87 и 90%);
- совместимость с кожей является очень хорошей или хорошей (93, 92, 91 и 91% участниц).

Эти данные нашли отражение в результатах многочисленных исследований. Так, успокаивающее и противовоспалительное действие Пенатен крема изучали на УФ-модели — с помощью УФ-облучения на коже предплечья добровольцев вызывали две эритемы, на одну из которых наносили Пенатен крем, а затем через 3 ч, 6 ч, 9 ч, 24 ч и 48 ч оценивали цвет кожи (покраснение и выраженность светлоты) и циркуляцию капиллярной крови под пораженным участком кожи. Пенатен крем обеспечил значимое ускорение заживления по сравнению

с необработанными пораженными участками кожи и, учитывая уменьшение эритемы, оказал успокаивающее действие на кожу.

Особенности противовоспалительной активности были установлены на экспериментальной модели с применением клеточной линии макрофагов мышей Raw 264 — при сравнении эффектов с гинкго билоба Пенатен крем не обнаруживал ингибирования высвобождения оксида азота, однако при содержании 1% продемонстрировал противовоспалительную потенциал от легкой до умеренной степени (Отчет по фармакологии и токсикологии, A. Cotinet; T. Oddos), а при сравнении с  $\beta$ -ситостерином установлено, что противовоспалительная активность D-пантенола при содержании 1% основана на ингибировании оксида азота и высвобождении простагландина PGE2 с максимальной активностью 41% и 63%. Это ингибирование было дозозависимым (Отчет по фармакологии и токсикологии, T. Oddos).

Пенатен крем оптимально подходит для защиты кожи от промокания при воздействии жидкости — он способен защитить от влажности и агрессивного воздействия мочи на кожу в области подгузника в течение 12 часов. В исследовании 4 внутрикорпоративных групп потребителей Пенатен (по 100, 92, 96 и 79 матерей) на протяжении 4-х недель очень хорошей или хорошей защитный эффект отметили соответственно 88, 93, 94 и 87% участниц эксперимента. Этот эффект подтвердили и экспериментальным путем — наносили Пенатен крем добровольцам на участок кожи предплечья площадью 10 см<sup>2</sup> и через 2, 4, 9 и 12 часов помещали на кожу цилиндр, наполненный раствором гидроксида натрия (NaOH). По количеству NaOH, нейтрализованному нейтрализующей способностью кожи, оценивали эффективность применяемого продукта в отношении защиты кожи. Результаты эксперимента подтвердили, что Пенатен крем образует плотный слой на коже, и нейтрализуется лишь небольшая часть NaOH.

Важно отметить, что основной целью профилактики поражений кожи является длительное сохранение защитного кожного барьера. Достижение этой цели возможно при соблюдении определенных гигиенических правил при очистке кожи, ее защите от раздражающих и токсических веществ, поддержании влажности и определенного pH кожи и своевременном питании с восстановлением структурных липидов. Пенатен крем образует защитную липид-

ную пленку на поверхности кожи и предохраняет ее от контакта с влагой и раздражителями. Результаты 4-недельного исследования в группе потребителей (4 внутрикорпоративных группы потребителей Пенатен по 100, 92, 96 и 79 матерей) показали, что Пенатен крем образует защитный слой, который сохраняется надолго (89, 89, 89 и 85% респондентов), при этом защитный эффект является «очень хорошим» или «хорошим» по мнению соответственно 89, 91, 85 и 87% участниц.

Важно отметить, что крем обеспечивает длительную эффективную барьерную функцию кожи без закупоривания пор и хорошо пристает к коже, размокшей и эрозированной из-за влажных пеленок. Также обработка этим барьерным косметическим средством способствует более легкой очистке кожи и меньшему количеству остаточных фекалий — потенциальных раздражителей на коже. В качестве активных ингредиентов этого направления Пенатен крем содержит ланолин, вазелин, оксид цинка и тальк. При этом по высокой доле содержания мелкодисперсных порошков (более 10% оксида цинка и талька) Пенатен крем приближается к пастам, которые представляют собой вязкие мягкие соединения и являются наиболее стойкими и желательными барьерами для кожи от раздражителей.

Положительный эффект может быть также связан со снижением гидратации кожи после применения защитного крема. Эффективно помогают в этом средства с такими ингредиентами, как декспантенол. При местном использовании Пенатен крем хорошо проникает в кожу и создает высокую концентрацию декспантенола в эпидермисе и коже. Декспантенол обладает увлажняющим действием, повышая гидратацию рогового слоя эпидермиса и снижая трансдермальную потерю жидкости. Это делает кожу более эластичной, уменьшает проницаемость кожи для раздражителей и минимизирует натирание кожи.

Таким образом, Пенатен обеспечивает 3-уровневый уход:

- при применении под подгузник — успокаивает раздраженную кожу и способствует нормализации покрасневшей кожи;
- при воздействии жидкости — защищает от промокания и не допускает контакта влаги с кожей ребенка;
- выполняет базовую защиту кожи — оставляет на коже видимый защитный барьер на долгое время.

Использование Пенатен крема также оптимально вписывается в современные правила ухода за кожей у детей с атопическим дерматитом. Текущий уход за кожей у таких детей очень важен, так как обычные средства наружной терапии направлены в основном на купирование острых проявлений заболевания. Однако в период между обострениями сохраняется сильная сухость кожи, шелушение, чувство стягивания и растрескивания кожи. Поэтому устранение этих проявлений — важная составляющая в лечении атопического дерматита у детей, с которой помогает справиться крем Пенатен [9].

Таким образом, в каждой домашней ванной комнате и дорожной сумочке должно быть средство как для гигиенического ухода за высокочувствительной и ранимой кожей ребенка и профилактики раздражения кожи под под-

гузником, так и для первой помощи при легких ожогах и повседневных кожных проблемах — защищающий и регенерирующий крем Пенатен на основе производных пантотеновой кислоты, экстракта/гидролата гаммелиса и аллантаина как высокоэффективное увлажняющее, влагоудерживающее, смягчающее и питательное средство для кожи ребенка. Рационально подобранная основа крема Пенатен — вазелин, оксид цинка, ланолин и тальк — способствует увеличению эффективности базового ухода и сама по себе обладает дополнительными преимуществами: сбалансированным рН, восстановлением барьерной функции кожи с бережным увлажнением и смягчением, фотопротективными свойствами и антибактериальной активностью, открывающей возможность профилактики развития вторичной инфекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адам Р. (2010). Гигиенический уход за детской кожей. Вопросы современной педиатрии, 9 (5): 90—94.
2. Бердникова ЕК. (2013). Особенности ухода за кожей у детей раннего возраста. Пеленочный дерматит, причины возникновения, методы лечения. Медицинский совет. 8:102—105.
3. Василевский ИВ. (2014). Оптимизация ухода за кожей у новорожденных и детей грудного возраста. Медицинские новости. 9 (240):13—18.
4. Гончарова ОВ. (2013). Образовательные программы по уходу за ребенком в кабинетах здорового ребенка детских лечебно-профилактических учреждений. Медицинский совет. 16:73—79.
5. Зайцева СВ, Застрожина АК, Муртазаева ОА. (2015). Особенности кожного барьера у ребенка раннего возраста. Профилактика дерматита. Медицинский совет. 6:18—23.
6. Захарова ИН, Мачнева ЕБ. (2014). Уход за кожей детей раннего возраста. Вопросы современной педиатрии. 13 (2):95—100.
7. Котлуков ВК, Кузьменко ЛГ, Антипова НВ. (2013). Меры профилактики и лечения состояний, возникающих при грудном вскармливании. Медицинский совет. 1(1): 76—80.
8. Котлуков ВК, Кузьменко ЛГ, Антипова НВ. (2013). Современные дерматологические и косметические средства для ухода за кожными покровами детей. Медицинский совет. 1:8—13.
9. Мазурина НА, Котлуков ВК. (2005). Мазь д-Пантенол: показания и возможности лечебного и профилактического использования в педиатрической практике. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 84 (5): 47—49.
10. Рыбкина НЛ. (2014). Современные подходы к уходу за кожей новорожденного: тактика педиатра. Вестник современной клинической медицины. 7 (6): 84—89.
11. Солнцева ОА. (2014). Уход за кожей новорожденного. Медицинский совет. 1: 35—39.

## Сведения об авторах:

**Супрун Элина Владиславовна** — д.мед.н., проф. кафедры клинической и лабораторной диагностики Национального фармацевтического университета.  
Адрес: г. Харьков, ул. Пушкинская, 53.  
Статья поступила в редакцию 11.04.2018 г., принята к печати 05.07.2018 г.

# Розроблено фармацевтом для своїх дітей



Високі німецькі  
стандарти якості

З перших днів  
життя вашого  
малюка\*

Бренд №1  
у Німеччині\*\*

Penaten® з 1904 року

\*Лінійка "Для особливо чутливої шкіри" призначена до використання з 0 років. Лінійка "Базовий ідогляд" призначена до використання з 1 місяця.

\*\*Згідно з даними Nielsen, обсяг продажів в штуках та в грошах, дитяча косметика, Німеччина, МАТ 2017 рік, тиждень 47.

УДК 616.98-053.31-08+613.22:615.37

**Цви Вайцман, Галейб Асли, Ахмед Альшейх**

## Порівняння ефективності двох пробіотиків *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (DSM 17938) та *Bifidobacterium lactis* (BB-12) при інфекційних захворюваннях у немовлят

Soroka Medical Center, Beer-Sheva, Israel

doi 10.1542/peds.2004-1815

**Мета:** дослідити вплив двох різних видів пробіотиків на профілактику інфекційних захворювань у немовлят, які відвідують центри догляду за дітьми.

**Методи.** Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження серед здорових дітей віком від 4 до 10 місяців проводилося з 1 грудня 2000 р. по 30 вересня 2002 р. у 14 дитячих установах району Беер-Шева, Ізраїль.

Немовлятам було рандомізовано призначено молочні суміші, збагачені *Bifidobacterium lactis* (BB-12), *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection 55730 (DSM 17938)), або суміші без пробіотиків. Тривалість застосування, включаючи спостереження, для кожного учасника становила 12 тижнів. Усіх немовлят годували лише призначеною сумішшю та не годували грудьми, відповідно до згоди батьків, отриманої до початку дослідження. Інші пробіотичні, пребіотичні харчові продукти або добавки не давали. Основними показниками результату були кількість днів і кількість випадків підвищення температури (>38°C) та кількість випадків діареї або респіраторних захворювань.

**Результати.** Учасники (n=201) були порівнянними за гестаційним віком, вагою при народженні, статтю та попереднім грудним вигодовуванням. У контрольній групі (n=60), порівняно з дітьми, яких годували сумішами з додаванням *B. lactis* (n=73) або *L. reuteri* (n=68), було зафіксовано значно більше випадків фебрильної температури (середній показник [95% ДІ] 0,41 [0,28–0,54] проти 0,27 [0,17–0,37] порівняно з 0,11 [0,04–0,18] відповідно). У контрольній групі також зафіксовано більше випадків діареї (0,31 [0,22–0,40] проти 0,13 [0,05–0,21] і 0,02 [0,01–0,05] відповідно) та більша її тривалість (0,59 [0,34–0,84], проти 0,37 [0,08–0,66] і 0,15 [0,12–0,18] днів відповідно).

У групі, що приймала *L. reuteri*, порівняно з групою, що приймала BB-12 та контрольною групою, спостерігалось значне скорочення кількості днів з лихоманкою, призначень антибіотиків, відвідувань клінік, лікарняних по догляді за дітьми. Частота і тривалість респіраторних захворювань істотно не відрізнялися між групами.

**Висновки.** У немовлят, які отримували збагачену *L. reuteri* або *B. lactis* формулу, спостерігалось менше випадків діареї і вони були менш тривалими. Такі показники були більш виражені у *L. reuteri*, яка виявилась єдиним пробіотиком, що прискорив одужання.

**Ключові слова:** пробіотики, вигодовування новонароджених, догляд за дітьми, інфекції.

### Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents

Zvi Weizman, MD; Ghaleb Asli, MD; and Ahmed Alsheikh, MD

Soroka Medical Center, Beer-Sheva, Israel

**Objective.** To investigate the effect of 2 different species of probiotics in preventing infections in infants attending child care centers.

**Methods.** A double-blind, placebo-controlled, randomized trial was conducted from December 1, 2000, to September 30, 2002, at 14 child care centers in the Beer-Sheva area of Israel in healthy term infants 4 to 10 months old. Infants were assigned randomly to formula supplemented with *Bifidobacterium lactis* (BB-12), *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection 55730 (DSM 17938)), or no probiotics. Duration of feeding, including follow-up, for each participant was 12 weeks. All infants were fed only the assigned formula and were not breastfed due to parental decision before recruitment to the study. Probiotic or prebiotic food products or supplements were not allowed. Main outcome measures were number of days and number of episodes with fever (>38°C) and number of days and number of episodes with diarrhea or respiratory illness.

**Results.** Participants (n = 201) were similar regarding gestational age, birth weight, gender, and previous breastfeeding. The controls (n = 60), compared with those fed *B. lactis* (n = 73) or *L. reuteri* (n = 68), had significantly more febrile episodes (mean [95% confidence interval]: 0.41 [0.28–0.54] vs 0.27 [0.17–0.37] vs 0.11 [0.04–0.18], respectively). The controls also had more diarrhea episodes (0.31 [0.22–0.40] vs 0.13 [0.05–0.21] vs 0.02 [0.01–0.05], respectively) and episodes of longer duration (0.59 [0.34–0.84] vs 0.37 [0.08–0.66] vs 0.15 [0.12–0.18] days, respectively). The *L. reuteri* group, compared with BB-12 or controls, had a significant decrease of number of days with fever, clinic visits, child care absences, and antibiotic prescriptions. Rate and duration of respiratory illnesses did not differ significantly between groups.

**Conclusions.** Child care infants fed a formula supplemented with *L. reuteri* or *B. lactis* had fewer and shorter episodes of diarrhea. These effects were more prominent with *L. reuteri*, which was also the only supplement to improve additional morbidity parameters.

**Key words:** probiotics, infant formula, child care, infections.

### Сравнение эффективности двух пробиотиков *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (DSM17938) и *Bifidobacterium lactis* (BB-12) при инфекционных заболеваниях у младенцев

Цви Вайцман, Галейб Асли, Ахмед Альшейх

Soroka Medical Center, Beer-Sheva, Israel

**Цель:** исследовать влияние двух разных видов пробиотиков на профилактику инфекционных заболеваний у младенцев, посещающих центры наблюдения за детьми.

**Методы.** Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование среди здоровых детей в возрасте от 4 до 10 месяцев проводилось с 1 января 2000 г. по 30 сентября 2002 г. в 14 детских учреждениях района Беер-Шева, Израиль.

Младенцам рандомизировано назначались молочные смеси, обогащенные *Bifidobacterium lactis* (BB-12), *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture

\* Переклад. Оригінал: Pediatrics 2005; 115; 5-9. DOI 10.1542/peds.2004-1815. Онлайн-версія цієї статті разом з оновленою інформацією та послугами розміщена на веб-сайті за посиланням <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/115/1/5>



Collection 55730 (DSM 17938), или смеси без пробиотиков. Длительность применения, включая наблюдение, для каждого участника составила 12 недель. Всех младенцев кормили только назначенной смесью и не кормили грудью, по согласованию с родителями перед началом исследования. Пробиотические, пребиотические пищевые продукты или добавки не давали. Основными показателями результата были количество дней и количество случаев повышения температуры ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) и количество дней и количество случаев диареи или респираторных заболеваний.

**Результаты.** Участники ( $n=201$ ) были сопоставимы по гестационному возрасту, весу при рождении, полу и предварительному грудному вскармливанию. В контрольной группе ( $n=60$ ), по сравнению с детьми, которых кормили смесями с *B. lactis* ( $n=73$ ) или *L. reuteri* ( $n=68$ ), было зафиксировано значительно больше случаев фебрильной температуры (средний показатель [95% ДИ] 0,41 [0,28–0,54], 0,27 [0,17–0,37] и 0,11 [0,04–0,18] соответственно). В контрольной группе также зафиксировано больше случаев диареи (0,31 [0,22–0,40] против 0,13 [0,05–0,21] и 0,02 [0,01–0,05] соответственно) большая их продолжительность (0,59 [0,34–0,84], 0,37 [0,08–0,66] и 0,15 [0,12–0,18] дней соответственно).

В группе, принимавшей *L. reuteri*, по сравнению с группой, принимавшей BB-12 и контрольной группой, наблюдалось значительное сокращение количества дней с лихорадкой, назначений антибиотиков, посещений клиник, больничных по уходу за детьми. Частота и длительность респираторных заболеваний не имели существенных различий между группами.

**Выводы.** У младенцев, получавших смесь, обогащенную *L. reuteri* или *B. lactis*, наблюдалось меньше случаев диареи и они были менее длительными. Такие показатели были более выражены у *L. reuteri*, которая оказалась единственным пробиотиком, ускорившим выздоровление.

**Ключевые слова:** пробиотики, вскармливание новорожденных, уход за детьми, инфекции.

Скорочення: BB-12 — *Bifidobacterium lactis*;  
КУО — колонієутворююча одиниця.

Пробиотики є життєздатними непатогенними бактеріями, які колонізують кишечник і модифікують кишкову мікрофлору та метаболічну активність, що сприятливо впливає на організм. Пробиотичні бактерії сприятливо впливають на мікробний баланс кишечника та можуть покращити імунітет [1,2].

У немовлят, яких вигодовують грудьми, розвивається багата пробіотиками кишкова мікрофлора з меншою кількістю патогенних бактерій порівняно з дітьми, яких вигодовують харчовими сумішами [3]. Такий вплив вважається одним з механізмів, що запобігають виникненню інфекційних діарей у дітей на грудному вигодовуванні [4]. Нещодавно було доведено, що людське молоко є джерелом молочнокислих бактерій для кишечника новонародженого [5].

Сьогодні в багатьох країнах продаються збагачені пробіотиками суміші для вигодовування новонароджених та немовлят, які імітують деякі з корисних ефектів, що має людське молоко [6].

Серед немовлят та дітей, які відвідують центри догляду за дітьми, помічений підвищений ризик розвитку респираторних та шлунковокишкових інфекцій [7,8]. Ряд клінічних досліджень підтвердили ефективність пробіотичних агентів при профілактиці та лікуванні діареї [9,10], насамперед вірусної етіології [11]. Проте було опубліковано лише кілька досліджень про здатність цих агентів запобігати інфекційним захворюванням у немовлят та дітей, які відвідують заклади по догляду за дітьми. У двох дослідженнях був використаний лише один штам пробіотичних бактерій [12,13], в іншому дослідженні був використаний екстракт лізису, отриманий з восьми типів бактерій [14].

Метою даного дослідження було порівняння (за допомогою проспективної, керованої методології) впливу двох різних видів пробіотичних бактерій на запобігання інфекційним захворюванням у немовлят, які відвідують центри догляду за дітьми.

## Методи

**Матеріал.** Для цього проспективного, рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження, у результаті зустрічей з батьками, було відібрано здорових дітей віком від 4 до 10 місяців з 14 центрів догляду за дітьми у районі Беер-Шева в Ізраїлі. Дослідження тривало 21 місяць — з грудня 2000 р. по вересень 2002 р. — та охопило два зимові сезони та два літні сезони. Обрані центри по догляду за дітьми знаходились у подібних соціально-економічних районах. Необхідно було мінімум шість немовлят з кожного центру (по два в кожній групі, набраних в той же сезон). Ми виключили недоношених немовлят, з вагою при народженні  $<2500$  г, вродженими аномаліями, хронічними захворюваннями, проблемами розвитку, алергією або atopічними захворюваннями, а також тих, які протягом попередніх чотирьох тижнів отримували пробіотики, пребіотики або антибіотики. Усі немовлята були відлучені від грудного вигодовування за згодою батьків щонайменше за два тижні до набору у дослідження.

**Інтервенція.** Усіх учасників годували формулою гуманізованого коров'ячого молока (Materna Premium, stage II; Materna Laboratori-

es, Maabarot, Israel). Кожному немовляті випадковим способом було призначено годування однією із наступних сумішей: вищезазначеною формулою, збагаченою *Bifidobacterium lactis* (BB-12, CHR Hansen, Hoersholm, Denmark) або *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection 55730 (DSM 17938)), також відома як SD 2112; BioGaia AB, Stockholm, Sweden), або ж формулою без додавання пробіотиків. Рандомізація виконувалась методом випадкових чисел на основі комп'ютерно-згенерованих чисел.

Концентрація мікроорганізмів у кожній збагаченій формулі становила  $1 \times 10^7$  колонієутворюючих одиниць (КУО) на 1 г порошкоподібної суміші. Тривалість годування, включаючи наступні спостереження, для кожного учасника становила 12 тижнів. Немовлят годували початковою формулою, як в центрах догляду за дітьми, так і вдома. Пробиотичне або пребіотичне харчування та добавки не допускались протягом усього терміну дослідження. Кількість та життєздатність пробіотичних бактерій контролювалися кожні три місяці.

#### Параметри наступних спостережень.

Кожен учасник проходив медичний огляд, включаючи визначення параметрів росту (вага, зріст та окружність голови) на початку 4, 8 та 12 тижнів. Батьки щоденно заповнювали анкету з вимогою повідомляти про кожний симптом. Респіраторні симптоми включали нежить, кашель та задишку. Шлунково-кишкові симптоми включали випадки водянистої діареї. Крім того, батьки мали щоденно доповідати про будь-які випадки лихоманки ( $>38,0^\circ\text{C}$ ), про невідвідування центру догляду за дітьми, про відвідування лікарні, про призначення будь-яких лікарських засобів, включаючи антибіотики, та побічні реакції. Температура щодня вимірювалась ректально. У випадках лихоманки або появи будь-яких ознак хвороби температура дитини вимірювалась кожні 4 години.

У випадку хвороби кожне немовля проходило щоденний огляд педіатром з дослідницької групи. До групи з респіраторними захворюваннями входили всі пацієнти з ознаками захворювань верхніх, нижніх дихальних шляхів або змішаного типу.

Група із захворюваннями шлунково-кишкового тракту включала всіх пацієнтів з  $\leq 3$  рідкими випорожненнями протягом доби. Зразки калу кожного пацієнта з діареєю аналізувались на вміст звичайних бактеріальних культур (включаючи *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* та види *Yersinia*, за винятком токсигенної киш-

кової палички *Escherichia coli*), ротавірусу, паразитів та їхніх яєць, включаючи *Cryptosporidium*. Крім того, кожна родина щотижня мала телефонну розмову з дослідницькою групою для забезпечення відповідності дій батьків та покращення моніторингу дослідження.

Анкета, яку щоденно заповнювали батьки, також включала ряд параметрів відносно годування, поведінки та випорожнень дитини. Параметри оцінки годування включали кількість прийомів їжі на добу, реакцію на годування (за шкалою від 1 до 5), щоденний об'єм суміші та кількість випадків регургітації і блювання. Серед поведінкових характеристик оцінювались такі параметри, як кількість серйозних нападів плачу, інтенсивність плачу (за шкалою 1–4), кількість нічних пробуджень та добова оцінка активності (за шкалою від 1 до 5). Характеристика випорожнень включала такі параметри, як число випорожнень на добу, зусилля при випорожненні (за шкалою 1–4), консистенцію випорожнень (за шкалою 1–4), наявність крові у випорожненнях та щоденну оцінку газів у дитини (за шкалою 1–4).

**Критерії оцінки.** Первинні показники включали кількість випадків і кількість днів з лихоманкою ( $>38^\circ\text{C}$ ), кількість днів із симптомами респіраторних захворювань чи діареї та кількість випадків респіраторних захворювань або діареї. Додаткові первинні показники включали кількість візитів до лікарні, кількість призначень антибіотиків та кількість пропущених днів у центрі догляду за дітьми. Серед вторинних показників, що брались до уваги, були характеристики годування, параметри росту, зміни у поведінці та характеристичні випорожнень, а також побічні ефекти.

**Етика.** Протокол дослідження був затверджений місцевим комітетом з питань етики Медичного центру Університету Сороки та Університету Бен-Гуріона. Для кожної дитини від обох батьків була отримана письмова інформована згода.

**Оцінка розміру вибірки.** До початку дослідження ми оцінили, спираючись на попереднє пілотне дослідження [15], що для двостороннього тесту (на рівні значущості 0,05 із статистичною силою 85%) вибірки із 60 пацієнтів у кожній групі буде достатньою для виявлення відмінності у 20% між групами відносно кількості днів з гострими захворюваннями.

**Статистичний аналіз.** Отримані дані були статистично оброблені. Для аналізу вихідних параметрів категоріальні дані порівнювались

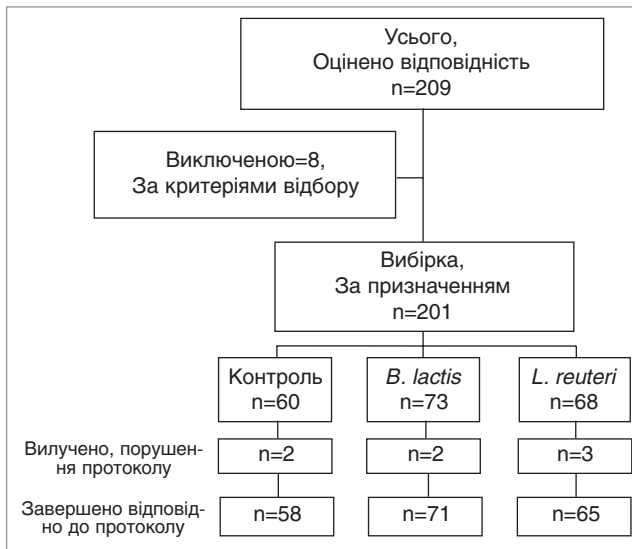


Рис. Процес відбору пацієнтів

із застосуванням тесту  $\chi^2$ , а чисельні дані порівнювали за допомогою аналізу дисперсії. Для порівняння результатів первинних і вторинних показників ми використовували аналіз дисперсії та тест Тьюкі після відповідної логарифмічної трансформації для корекції асиметрії. Показники та 95% довірчі інтервали були перетворені з логарифмічних у лінійні шкали для презентації. Аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення SPSS (стандартна версія 10, SPSS Inc, Chicago, IL).

Відмінності вважали значущими при  $P < 0,05$ . Усі зареєстровані значення  $P$  є двосторонніми. Аналіз усіх статистичних даних виконувала Ілана Гелернтер з лабораторії статистики Тель-Авівського університету (Ізраїль).

### Результати дослідження

На рисунку показана блок-схема, яка відображає процес відбору та статус пацієнтів. Було розглянуто кандидатури 209 немовлят на предмет відповідності критеріям участі у дослідженні, з яких вісім були виключені відповідно до критеріїв відбору. Таким чином, вибірка складала 201 пацієнт. Цих дітей було рандомізовано на групи: 60 – група контролю, 73 отримували *B. lactis* і 68 отримували *L. reuteri*. Семеро пацієнтів були вилучені через недотримання правил чи порушення протоколу дослідження, причому жоден з цих випадків не був пов'язаний з формулою харчової суміші чи побічними ефектами.

При рандомному розподілі учасників на групи не виявлено суттєвих відмінностей за такими параметрами: вік на початок дослідження, вага при народженні, гестаційний вік, стать, грудне вигодовування до початку дослідження, середнє число братів і сестер, батьки-курці, скупчення (проживання у кімнаті понад трьох осіб) та наявність домашніх тварин (табл. 1).

Середньодобовий об'єм суміші суттєво не відрізнявся між контрольною групою, групою ВВ-12 та групою *L. reuteri* (середнє значення [СВ]: 636,4 [76,0] проти 645 [59,8] проти 716,9 [123,0] мл відповідно;  $P=0,288$ ). Крім того, не було виявлено суттєвих відмінностей між групами відносно інших характеристик годування (добова кількість прийомів їжі, випадки зригування та блювання, реакція на годування). Результати первинних показників представлені у табл. 2. У групі дітей, яких годували сумішшю без пробіотиків, порівняно з дітьми, яких годували збагаченою *B. lactis* або *L. reuteri* сумішшю, було значно більше випадків лихоманки, а також більше випадків діареї, які також були більш тривалими. У групі дітей, яких годували сумішшю з *L. reuteri*, порівняно з ВВ-12 та контрольною групою було зафіксовано значно менше днів з лихоманкою, менше візитів до лікарні, менше відсутності у центрі догляду за дітьми та менше призначень антибіотиків. Частота і тривалість респіраторних

Таблиця 1

Вихідні характеристики пацієнтів

Параметри	Контрольна група	ВВ-12	<i>L. reuteri</i>	P
n	60	73	68	
Вік на початок дослідження, міс.*	6,7 (1,5)	6,9 (1,6)	6,8 (1,7)	0,685
Вага при народженні, процентилі*	45,2 (28,4)	42,6 (27,1)	47,8 (31,6)	0,455
Гестаційний вік, тижні*	39,4 (2,1)	38,9 (1,9)	39,6 (2,2)	0,644
Чоловіча стать/жіноча стать, n/n	29/31	34/39	33/35	0,711
Грудне вигодовування до початку дослідження, %	84	73	76	0,866
Кількість братів і сестер, n	4,1	3,2	3,6	0,665
Батьки-курці, %	33	29	39	0,477
Скупчення, %	24	27	31	0,611
Наявність домашніх тварин, %	28	23	32	0,784

Примітка: \* – середнє значення (СВ – стандартне відхилення).

Таблиця 2

Параметри захворюваності в групах

Параметри	Контрольна група	ВВ-12	<i>L. reuteri</i>	P
<i>n</i>	60	73	68	
Дні з лихоманкою	0,83 (0,50–1,16)	0,86 (0,33–1,39)	0,17 (0,04–0,30)	<0,001*
Випадки лихоманки	0,41 (0,28–0,54)	0,27 (0,17–0,37)	0,11 (0,04–0,18)	<0,001†
Дні з діареєю	0,59 (0,34–0,84)	0,37 (0,08–0,66)	0,15 (0,12–0,18)	<0,001†
Випадки діареї	0,31 (0,22–0,40)	0,13 (0,05–0,21)	0,02 (0,01–0,05)	<0,001†
Дні з респіраторними захворюваннями	0,60 (0,31–0,89)	0,68 (0,17–1,19)	0,38 (0,10–0,66)	0,169
Випадки респіраторних захворювань	0,24 (0,13–0,35)	0,25 (0,15–0,35)	0,17 (0,08–0,26)	0,457
Відвідування лікарні	0,55 (0,42–0,68)	0,51 (0,34–0,68)	0,23 (0,12–0,34)	0,002*
Відсутність у центрі по догляду за дітьми	0,43 (0,22–0,64)	0,41 (0,19–0,63)	0,14 (0,07–0,35)	0,015*
Призначення антибіотиків	0,19 (0,09–0,29)	0,21 (0,12–0,30)	0,06 (0,01–0,12)	0,037*

Примітки: Усі дані — середні значення (95% ДІ). \* — *L. reuteri* порівняно з ВВ-12 і контрольною групою; † — ВВ-12 і *L. reuteri* порівняно з контрольною групою.

захворювань істотно не відрізнялися між групами. У ході дослідження не було зафіксовано ні випадків госпіталізації, ні спалахів діареї. Показаннями до терапії з використанням антибіотиків були середній отит, пневмонія та інфекція верхніх дихальних шляхів, і вони не відрізнялися між групами. Не було помічено випадків діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків.

У жодного учасника не було помічено побічних ефектів. Протягом усього дослідження параметри росту (вага, зріст і окружність голови) були задовільними. Також не виявлено значних відмінностей щодо поведінки та характеру випорожнень між досліджуваними групами. Не було випадків випорожнень з кров'ю.

При порівнянні вмісту патогенних мікроорганізмів у випорожненнях дітей трьох груп (контрольна група та діти, яких годували сумішшю, збагаченою ВВ-12 або *L. reuteri*) не виявлено суттєвих відмінностей: ротавірус (38%, 41%, 34% відповідно;  $P=0,43$ ); нормофлора (11%, 7% і 9% відповідно;  $P=0,65$ ) та умовно-патогенні і патогенні культури бактерій (51%, 52% і 57% відповідно;  $P=0,58$ ). Умовно-патогенні та патогенні бактеріальні культури включали види *Shigella*, *Salmonella* та *Campylobacter* у всіх трьох групах. Аналіз на наявність паразитів та їхніх яєць був негативним, крім двох випадків наявності *Giardia lamblia* (1 в контрольній групі та 1 у групі дітей, що отримували *L. reuteri* 55730 (DSM 17938)).

### Обговорення

У даному контрольованому дослідженні вперше порівнюються два різні види пробіотичних мікроорганізмів та їх ефективність у профілактиці поширених інфекційних захворювань у немовлят. Оскільки лактобактерії та біфідобактерії найчастіше використовують-

ся та є найбільш поширеними, ми обрали по одному штаму з цих двох видів для цього дослідження.

Різниця між результатами, отриманими за більшістю досліджуваних параметрів, послідовно схилилась на користь *L. reuteri*. Лактобактерії можуть впливати на частоту інфекцій, неспецифічний імунітет, посилюючи гуморальний та клітинний імунні механізми [16]. Цей імуностимулюючий ефект бактерій, як було показано, запобігає повторним інфекціям у дітей, які відвідують центри догляду за дітьми [14]. *L. reuteri* — один із небагатьох видів лактобактерій, що живуть в шлунково-кишковому тракті людини, протягом багатьох років успішно використовувався в якості пробіотика [17]. Його позитивний вплив при кишкових розладах, таких як діарея та запор, продемонстровано рядом досліджень [18,19]. У дослідженнях, проведених на тваринах, було доведено, що цей агент модулює імунні реакції [18]. У шлунково-кишковому тракті людини *L. ATCC 55 730* (DSM 17938) успішно стимулює колонізацію і може рости у шлунку, дванадцятипалій та клубовій кишці. У людини на епітелії клубової кишки цей мікроорганізм здатний стимулювати імуномодулюючу активність, включаючи набір CD4<sup>+</sup> Т-хелперних клітин [20].

Деякі статистично значущі відмінності у показниках захворюваності між групами були незначними у клінічному плані. Наприклад, різниця в тривалості лихоманки та діареї становила <1 дня. Ми вважаємо, що ця тенденція могла б бути більш помітною в умовах оптимальної терапії. У майбутніх масштабних та довготривалих дослідженнях слід визначити найбільш прийнятні параметри терапії (наприклад, тривалість, дозування тощо) для досягнення кращого клінічного ефекту.

У даному дослідженні не проводився аналіз фекалій на предмет кишкової колонізації. Виходячи із середньодобового споживання суміші, середньодобова доза спожитих пробіотичних мікроорганізмів становила  $1,2 \times 10^9$  КУО/добу, а згідно з результатами нещодавно проведеного дослідження, пероральне введення лактобактерій на рівні від  $10^8$  до  $10^{10}$  КУО/добу призводить до тимчасової колонізації шлунково-кишкового тракту немовлят [21].

Крім цього, додатковими обмеженнями даного дослідження є відсутність аналізу на виявлення інших кишкових вірусів, окрім ротавірусу, а також відносно незначна тривалість курсу терапії, що не дало змоги виявити можливі побічні ефекти.

Більшість кишкових патогенів у проведених нами аналізах, ймовірно, були вірусними. Аналіз фекалій на ротавірус був позитивним у 34–41% випадків, а інші 51–57% зразків калу мали негативні результати для звичайних бактеріальних культур. Ми припускаємо, що були присутні інші кишкові віруси, аналіз на які не проводився.

Цей висновок відповідає багатьом попереднім дослідженням, які демонструють, що пробіотичні агенти здатні запобігати або лікувати кишкові інфекції, головним чином вірусної етіології [22,23].

Механізми, за допомогою яких пробіотичні агенти можуть проявляти свій захисний або терапевтичний ефект, зокрема проти вірусних патогенів, здебільшого невідомі. В одному дослідженні у дітей з гострою ротавірусною діареєю, які отримували *Lactobacillus GG*, було виявлено підвищену гуморальну відповідь, включаючи збільшення IgA-специфічних клітин, що секретують антитіла проти ротавірусу [24]. Необхідно проводити більше досліджень, які б дали можливість *in vitro* та *in vivo* оцінити вплив цих агентів на різних вірусних збудників.

Для того, щоб бути широко використовуваним, пробіотик повинен бути безпечним. Як правило, лактобацили та біфідобактерії вважаються непатогенними, оскільки вони є представниками нормофлори кишечника. У багатьох клінічних випробуваннях ці два агенти виявляються безпечними для дорослих та дітей [25,26]. Крім того, безпечність цих двох конкретних бактерій для немовлят була нещодавно підтверджена в іншому дослідженні нашої групи [15].

Кількість даних, отриманих у систематичних та широкомасштабних порівняльних дослідженнях різних видів пробіотиків, відносно невелика; переважна більшість таких даних ґрунтується на досліджах на тваринах та лабораторних досліджах. При цьому майже відсутні контрольовані клінічні дослідження, які б оцінювали різні види пробіотичних мікроорганізмів відносно конкретних показників. Дане контрольоване дослідження порівнює клінічну ефективність двох різних пробіотичних агентів для одного конкретного клінічного застосування і є унікальним. Різні типи пробіотичних бактерій мають різну дію, що пояснюється специфічними можливостями та ферментативною активністю, навіть у межах одного виду [27]. Тому для пробіотичних бактерій людського походження необхідно брати до уваги критерії відбору *in vitro* з огляду на результати, отримані *in vivo*. Коли розглядається велика кількість характеристик видів і штамів, стає очевидним, що доведений пробіотичний ефект одного штаму або виду не може бути перенесений на інший. Таким чином, збільшення кількості контрольованих клінічних досліджень, що порівнюють різні типи бактерій відносно конкретних показників, є виправданим.

### **Подяка**

*Дане дослідження було підтримано Materna Laboratories, Maabarot, Ізраїль.*

*Ми вдячні Ілані Гелернтер (Лабораторія статистики, Тель-Авівський університет, Тель-Авів, Ізраїль) за ретельний статистичний аналіз. Крім того, ми дякуємо Дропі Лідер та Хаїму Цегерману (Materna Laboratories, Maabarot, Ізраїль) за добросовісне співробітництво та підтримку. Ми дякуємо дослідницькій команді, а також дітям та їхнім батькам за участь у дослідженні.*

Деякі дані цього дослідження були представлені на зустрічі американських педіатричних спілок (American Pediatric Societies Meeting) 4–7 травня 2003 р., Сіетл, штат Вашингтон (Pediatr Res., 2003, 53: 174A), та на зустрічі Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Meeting), 3–6 червня 2003 р., Прага, Чехія (J Pediatr, Gastroenterol Nutr. 2003; 36: 530).

*Про конфлікт інтересів не оголошено.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S. (2001). Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 73(2):444–450.
2. Lin DC. (2003). Probiotics as functional foods. *Nutr Clin Pract.* 18:497–506.
3. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. (1999). Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr.* 69:1035–1045.
4. Lopez-Alarcon M, Villalpando S, Fajardo A. (1997). Breast-feeding lowers the frequency and duration of acute respiratory infection and diarrhea in infants under six months of age. *J Nutr.* 127:436–443.
5. Martin R, Langa S, Reviriego C et al. (2003). Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 143:754–758.
6. Ghisolfi J, Roberfroid M, Rigo J, Moro G, Polanco I. (2002). Infant formula supplemented with probiotics or prebiotics: never, now, or someday? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 35:467–468.
7. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJ. (1999). Day care centers and respiratory health. *Pediatrics.* 103:753–758.
8. Loubiala PJ, Jaakkola N, Ruotsalainen R, Jaakkola JK. (1997). Day care centers and diarrhea: a public health perspective. *J Pediatr.* 131:476–479.
9. Szajewska H, Mrukowicz JZ. (2001). Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 33(2):17–25.
10. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. (2002). Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 109:678–684.
11. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA et al. (2000). Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 30:54–60.
12. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A et al. (2001). Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomised trial. *BMJ.* 322:1327–1329.
13. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. (2000). Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhea. *Int J Clin Pract.* 54:568–571.
14. Collet JP, Ducruet T, Kraker NS et al. (1993). Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 12:648–652.
15. Alsheikh A, Weizman Z. (2003). Safety of infant formula supplemented with two strains of probiotics in early infancy [abstract]. *Pediatr Res.* 53:174A.
16. Erickson KH, Hubbard NE. (2000). Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr.* 130:403–409.
17. Reuter G. (2001). The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* microflora of the human intestine: composition and succession. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2:43–53.
18. Casas IA, Dobrogosz WJ. (2000). Validation of the probiotic concept: *Lactobacillus reuteri* confers broad-spectrum protection against disease in humans and animals. *Microb Ecol Health Dis.* 12:247–285.
19. Ouwehand AC, Lagstrom H, Suomalainen T, Salminen S. (2002). Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly. *Ann Nutr Metab.* 46:159–162.
20. Connolly E, Valeur N, Engel P, Carbajal N, Ladefoged K. (2003). In situ colonization and immunomodulation by the probiotic *Lactobacillus reuteri* (ATCC 55730) in the human gastrointestinal tract [abstract]. *Clin Nutr.* 22:57.
21. Petschow B, Figueroa R, Harris C et al. (2003). Comparison of intestinal colonization and tolerance following oral administration of different levels of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (LGG) in healthy term infants [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 36:566.
22. Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. (2003). The role of probiotics in gastrointestinal disease. *Nutr Clin Pract.* 18:507–516.
23. Isolauri E, Ribeiro HC, Gibson G et al. (2002). Functional foods and probiotics: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 35:106–109.
24. Kailam M, Isolauri E, Soppi E et al. (1992). Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res.* 32:141–144.
25. Ishibashi N, Yamazaki S. (2001). Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr.* 73(2):465–470.
26. Saavedra J. (2001). Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr.* 73:1147–1151.
27. Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Gronlund MM, Isolauri E, Salminen SJ. (1999). Adhesion of probiotic microorganisms to intestinal mucus. *Int Dairy J.* 9:623–630.
28. Dunne C, O'Mahony L, Murphy L et al. (2001). In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr.* 73:386–392.

Адреса для листування: Цві Вайцман, доктор медичних наук, Відділ дитячої гастроентерології та харчування, Медичний центр Сорока, PO Box 151, Beer-Sheva 84101, Israel. Електронна пошта: [wzvi@bgumail.bgu.ac.il](mailto:wzvi@bgumail.bgu.ac.il)

PEDIATRICS (ISSN 0031 4005). Copyright © 2005 Американська академія педіатрії (the American Academy of Pediatrics).

# БіоГая

ЕКСПЕРТ СЕРЕД ПРОБІОТИКІВ\*



- Ефективність БіоГая доведена у 184 клінічних дослідженнях
- Довіра 90 країн світу вже понад 25 років

Виробник: «БіоГая АБ», Швеція. [www.biogaia.com.ua](http://www.biogaia.com.ua). Телефон гарячої лінії: 0 (800) 309-901 (дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні). Не є лікарськими засобами. На правах реклами. Існують протипоказання. Перед застосуванням ознайомтесь з інформацією, що на листках-вкладках. Зайти ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. Л. І. Медведя» МОЗ України. БіоГая Протектіс краплі, 5 мл: 3/8-3750-64745 від 17.07.17; БіоГая Протектіс краплі з вітаміном D3, 5 мл: 3/8-3749-64744 від 17.07.17; БіоГая Протектіс, таблетки №20: 3/8-4089-64746 від 30.08.17; БіоГая Протектіс OPC, саше №7: 3/8-4088-64744 від 29.08.17; БіоГая Протектіс з вітаміном D3, таблетки №10: 3/8-3751-64747 від 17.07.17; БіоГая Протектіс з популіциним смаком, таблетки №20: 3/8-4090-64745 від 30.08.17; БіоГая Продентіс, пастилки №30: 3/8-3752-64746 від 17.07.17.  
\* БіоГая – один з пробіотиків, ефективність якого доведена у 184 міжнародних клінічних дослідженнях при різних патологіях травного тракту. \*\* За результатами конкурсу торгових марок «Фаворит Успіху» в Україні 2016, 2017 рр. перше місце в категорії «Препарат для лікування дисбактеріозу кишечника». DMUA.BG.18.06.01.

УДК 616.24-008.41-053.2:615.233

**О.О. Речкіна**

## Місце муколітиків у педіатричній практиці

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України, м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):94-98; doi 10.15574/SP.2018.93.94

Показано принципи лікування кашлю у дітей та вимоги до препаратів, що застосовуються у педіатричній практиці.

Ефективність і безпека муколітичного препарату ацетилцистеїну підтверджені багаторічним клінічним досвідом і результатами численних досліджень. Комплексна дія на респіраторний тракт дитини, що включає муколітичний, мукокінетичний, антиоксидантний і протизапальний ефекти, дозволяє вважати ацетилцистеїн одним з перспективних муколітичних і пневмопротекторних засобів у лікуванні захворювань дихальних шляхів.

**Ключові слова:** кашель, муколітичні препарати, ацетилцистеїн.

### Place of mucolytics in paediatric practice

**O.O. Rechkina**

Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology NAMS of Ukraine, Kyiv

The article presents the principles of cough management in children and the requirements to drugs administered in the paediatric practice.

The efficiency and safety of acetylcysteine as mucolytic drug are confirmed by the long-term clinical experience and results of numerous researches. Integrated effect on the child's respiratory tract, including mucolytic, mucokinetic, antioxidant and anti-inflammatory effects, allows considering acetylcysteine as one of the promising mucolytic and pneumoprotective agent in the respiratory disease treatment.

**Key words:** cough, mucolytic drugs, acetylcysteine.

### Место муколитиков в педиатрической практике

**Е.А. Речкина**

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины, г. Киев

Показаны принципы лечения кашля у детей и требования к препаратам, применяющимся в педиатрической практике.

Эффективность и безопасность муколитического препарата ацетилцистеина подтверждены многолетним клиническим опытом и результатами многочисленных исследований. Комплексное действие на респираторный тракт ребенка, включающее муколитический, мукокинетический, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, позволяет считать ацетилцистеин одним из перспективных муколитических и пневмопротекторных средств в лечении заболеваний дыхательных путей.

**Ключевые слова:** кашель, муколитические препараты, ацетилцистеин.

На сьогодні кашель у дітей є провідною причиною звернення до лікаря — 50–70% батьків дітей до року та 30–60% дітей шкільного віку звертаються до педіатрів, сімейних лікарів, пульмонологів, алергологів, оториноларингологів саме з цього приводу. Кашель викликає серйозну тривогу у батьків, він призводить до значного погіршення якості життя як дитини, так і родини.

Фізіологічна роль кашлю як рефлексорного захисного механізму полягає в очищенні дихальних шляхів не тільки від секрету, але й від сторонніх речовин, які потрапляють в організм. Подразнення рецепторного апарату слизової оболонки дихальних шляхів та порушення необхідного для нормального дихання дренажу бронхіального дерева є причинами виникнення кашлю. При цьому у маленьких дітей непродуктивний характер кашлю частіше обумовлений підвищенням в'язкості бронхіального секрету, порушенням «ковзання» слизу по бронхіальному дереву внаслідок підвищення в'язкості секрету, недостатньої активності миготливого епітелію бронхів та неспроможністю внаслідок цього відкашляти мокротиння. Крім того, діти мають фізіологічні особливості дихальних шляхів, що

впливають на розвиток та прояви кашлю: фізіологічно більш в'язкий секрет (гіперкринія з переважанням фракції гелю над золам), слабкість дихальної мускулатури, вузькість просвіту бронхів, переважання ваготонії, що призводить до утрудненого відкашлювання, застою мокротиння, збільшення тривалості кашлю, легкого приєднання бактеріальної інфекції. Верхні дихальні шляхи є «вхідними воротами» для переважної більшості патогенних мікроорганізмів. Бар'єрна функція респіраторного тракту здійснюється за рахунок систем природного захисту, чинником очищення при цьому є кашель. Проте, будучи фізіологічним механізмом, кашель може швидко набувати патологічного характеру.

Ефективне лікування кашлю повинно полягати не у пригніченні кашлю, а в його «підсиленні», за умови переведення кашлю із сухого непродуктивного у продуктивний. Це призводить до покращення дренажної функції бронхів, відновлення прохідності дихальних шляхів, усунення подразнення слизової оболонки бронхів, припинення кашльового рефлексу.

При веденні хворого слід пам'ятати, що лікування кашлю показане лише у випадках,



коли він погіршує самопочуття і загальний стан пацієнта. Терапію треба розпочинати з усунення причини кашлю, її метою має бути лікування захворювання, що спричинило появу кашлю, а не тільки усунення самого симптому. Обов'язково слід приділяти увагу питанням якості повітря, яким дихає пацієнт, забезпечити адекватну регідратацію та вільне носове дихання. Обов'язковим є виважене ставлення лікаря до призначення препаратів, у жодному разі не вдаючись до шаблонного підходу, тобто необхідно дотримуватися лікарської безпеки — це не відмова від застосування ліків, а грамотне застосування необхідних ліків у потрібний момент. Хворому не можна призначати препарати, що гальмують кашльовий рефлекс, і Н1-блокатори 1 покоління (згущують мокротиння).

На сьогодні існує величезна кількість препаратів для лікування кашлю, на фармацевтичному ринку України їх зареєстровано понад 250 найменувань. Вони мають різний склад, різний механізм дії і, відповідно, показання для застосування. При цьому перевагу слід надавати найбільш ефективному та найбільш безпечному.

Саме до таких препаратів належить **АЦЦ® (ацетилцистеїн)**, який відомий вже понад 60 років і визнаний у багатьох країнах світу одним з найкращих муколітиків для застосування у дітей з двох років. Щороку відкриваються все нові механізми дії ацетилцистеїну.

Головна дія **АЦЦ®** — це **пряма муколітична дія**, він розріджує мокротиння. Препарат чинить пряму муколітичну дію, викликаючи зменшення в'язкості мокротиння за рахунок деполімеризації при розриві дисульфідних зв'язків протеогліканів бронхіального секрету. На тлі зменшення в'язкості й адгезивності мокротиння відбувається підвищення мукоциліарного кліренсу, тобто виразно проявляється додаткова **мукокінетична дія ацетилцистеїну**. **Пряма його дія забезпечує швидкий і виразний муколітичний ефект**. Відомо, що при дії різних муколітичних препаратів на мокротиння спостерігається до п'яти різних кроків від активації препарату в печінці до розрідження мокротиння. Чим же **АЦЦ®** відрізняється від інших препаратів? Оскільки препарат має прямий муколітичний ефект, йому потрібний лише один крок перетворень для розрідження мокротиння, тому він діє дуже швидко.

У дослідженні, проведеному проф. И.М. Кахновським і присвяченому оцінці ефективності впливу препарату **АЦЦ®** на властивості реоло-

гії мокротиння, було доведено, що його муколітична дія проявляється вже з **1-го дня лікування** і до 3-го дня досягає максимуму. Окрім впливу на розрідження та відходження мокротиння, покращується дренажна функція дрібних бронхів (це підтверджувалося даними функції зовнішнього дихання: збільшення миттєвої швидкості у момент виходу 25% об'єму до 3-го дня лікування). Було проведено порівняльне дослідження ефективності препарату **АЦЦ®** і деяких інших муколітиків (амброксолу і бромгексину), в результаті якого встановлено, що найкращий клінічний ефект у дітей з гострим бронхітом був отриманий при застосуванні препарату **АЦЦ®**. У хворих, що отримували амброксол або бромгексин, муколітичний ефект наставав у пізніші терміни від початку лікування. У періоді загострення бронхіальної астми при призначенні **АЦЦ®** у комплексній терапії найкращий ефект був досягнутий у дітей молодшої вікової групи. Водночас призначення **АЦЦ®** дітям у періоді ремісії бронхіальної астми при розвитку бронхіту, ускладненого бактеріальною інфекцією, безумовно, сприяло швидкому закінченню захворювання у всіх пацієнтів, що були під наглядом. Дуже важливим спостереженням була відсутність посилення бронхообструктивного синдрому у дітей з бронхіальною астмою на тлі прийому вказаного препарату. Небажаних ефектів і побічних реакцій у цьому дослідженні не виявлено.

Слід зазначити, що **АЦЦ® діє на будь-який вид мокротиння (від слизового до гнійного)**, яке знаходиться як у верхніх, так і у нижніх дихальних шляхах.

**АЦЦ®** підвищує синтез глутатіону у лімфоїдних клітинах слизових дихальних шляхів, сприяючи їх функціональному дозріванню і підвищуючи детоксикаційну активність клітинного апарату слизових оболонок.

Ацетилцистеїн також має **пряму і непрямую антиоксидантну активність**. Пряма антиоксидантна активність обумовлена здатністю вільних тіолових груп взаємодіяти з активними формами кисню. Кінцевим продуктом реакції стає дисульфід ацетилцистеїну. Непряма антиоксидантна активність **АЦЦ®** пов'язана з тим, що він грає роль попередника глутатіону. Глутатіон — трипептид, що складається з глутамінової кислоти, цистеїну і гліцину. Він є ключовим чинником захисту від ендогенних і екзогенних токсичних речовин (у тому числі оксиди азоту, сірки та інші компоненти тютюнового

диму), нейтралізуючи ці агенти за рахунок сульфгідрильної групи цистеїну. Підтримка адекватної концентрації глутатіону в міжклітинній рідині потрібна для запобігання дії токсичних агентів, а його синтез, що відбувається в печінці і легенях, визначається доступністю цистеїну (дві інші амінокислоти присутні у клітинах у достатній кількості). При зменшенні концентрації або підвищеній потребі в глутатіоні його рівень може бути збільшений за рахунок доставки цистеїну з екзогенного ацетилцистеїну. Унікальність цієї дії пов'язана з тим, що ввести ззовні активну форму цистеїну (L-цистеїн) неможливо через його низьку розчинність у воді, погане всмоктування в кишечнику і швидкий печінковий метаболізм. АЦЦ<sup>®</sup>, у молекулі якого активний ацетилрадикал пов'язаний з аміногрупою, дозволяє вирішити ці проблеми, забезпечуючи доставку цистеїну для підтримки належного рівня глутатіону в легенях.

Здатність ацетилцистеїну як **антиоксиданта попереджати захворюваність ГРВІ і підвищувати противірусний імунітет** була доведена у багатоцентровому плацебо-контрольованому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні. Автори встановили, що ацетилцистеїн не впливає на противірусний імунітет, але утримчує частоту маніфестних форм ГРВІ, зменшує виразність як респіраторних, так і загальних симптомів (головний біль, міалгію, артралгію). У групі хворих на ГРВІ, що отримувала ацетилцистеїн, захворювання перебігало значно легше, швидше наставало одужання. Ці ефекти ацетилцистеїну автори пояснюють антиоксидантною активністю і регулюючою дією на продукцію і вивільнення цитокінів, що обумовлює усю клінічну симптоматику ГРВІ.

Отже науково доведено, що окрім муколітичної дії, **АЦЦ<sup>®</sup> чинить антиоксидантний (пневмопротекторний) та дезінтоксикаційний** вплив і тим самим сприяє зменшенню інтоксикації та виразності запалення при респіраторних інфекціях, що зменшує тривалість періоду підвищеної температури тіла (лихоманки) та інтоксикації. Окрім того, застосування АЦЦ<sup>®</sup> непрямо підвищує противірусний імунітет та попереджає повторну захворюваність ГРВІ.

На сьогодні відомо, що переважна більшість бактерій існують у вигляді біоплівки. Доведено їх роль у розвитку рецидивних інфекцій (аденоїдити, хронічні тонзиліти, рецидивні бронхіти та отити тощо) та/або хронічних (муковіс-

цидоз, бронхоектатична хвороба легень, бронхолегенева дисплазія) захворювань у дітей, які в подальшому формують групу дітей з реконкурентними захворюваннями або дітей, що мають хронічну патологію органів дихання.

Також встановлено, що майже всі респіраторні патогени мають властивість формувати такі бактеріальні біоплівки. Найчастіше гострі респіраторні захворювання викликані вірусами. У дітей, у зв'язку з анатомо-фізіологічними особливостями органів дихання, при повторних гострих інфекціях у 80–90% випадків має місце вірусно-бактеріальна асоціація та у 60% хворих розвиваються бактеріальні ускладнення, при яких і формуються ці біоплівки. Впливати на біоплівки можна шляхом використання антибіотиків (але тільки тих, що порушують структуру біоплівки або проникають усередину її) або препаратів, які блокують первинне осідання бактерії на слизових оболонках та інші етапи їх розвитку і формування. Саме АЦЦ<sup>®</sup> здатний як **протистояти формуванню та утворенню біоплівок**, так і забезпечити **руйнування життєздатних бактеріальних біоплівок**.

Ацетилцистеїн є **найдрібнішою молекулою**, що використовують у медицині (добре проникає через біомембрани і бар'єри): він порушує функціонування адгезивних протеїнів бактерій. Тому застосування **АЦЦ<sup>®</sup> з перших днів гострої респіраторної інфекції** призводить не тільки до швидкого зменшення кашлю у дитини, але й запобігає розвитку бактеріальних ускладнень та призначенню у подальшому антибіотика. Він зменшує виразність і тривалість симптомів інфекції, розчиняє і виводить слиз, знижує ризик формування бактеріально асоційованих ускладнень (риносинуситів та отитів), що дуже часто виникають у дітей, особливо дошкільного віку. У 1–2 день захворювання в дихальних шляхах утворюється мокротиння, але не відкашлюється, — виникає кашель, що розцінюється як сухий. Уже з першого дня кашлю слід починати прийом препаратів для розрідження в'язкого секрету, полегшення його відходження, зниження прилипання бактерій до слизової оболонки дихальних шляхів та запобігання формуванню біоплівок. І саме тому призначати прийом **АЦЦ<sup>®</sup> треба з перших днів захворювання**.

Також встановлений позитивний вплив АЦЦ<sup>®</sup> на ендобронхіальну колонізацію бактерій. Препарат перешкоджає **адгезії (прилипанню) бактерій** до слизової оболонки ротоглотки,

яка є подальшим резервуаром інфекції в бронхах. Це є ще одним механізмом, завдяки якому застосування АЦЦ® зменшує частоту виникнення респіраторних інфекцій та ускладнень.

Якщо все-таки розвинулися бактеріальні ускладнення або запалення легень, що потребують призначення антибіотика, саме спільне застосування антибіотика та АЦЦ® сприятиме кращому проникненню антибіотика у вогнище запалення. АЦЦ® руйнує густий слиз, що вкриває біоплівку, та сприяє прямому проникненню антибіотика в осередок інфекції, тобто АЦЦ® виступає у ролі «провідника» антибіотика у місце запалення. Як результат — швидкий ефект лікування та одужання.

Таким чином, застосування АЦЦ® у перші дні захворювання виправдано з метою профілактики розвитку мукостазу, ускладнень у вигляді бронхіальної обструкції, а також швидкого перетворення сухого непродуктивного і малопродуктивного кашлю на вологий і продуктивний. Крім того, раннє призначення ацетилцистеїну сприяє зменшенню адгезії вірусів і бактерій до слизової оболонки бронхів і перешкоджає розвитку оксидативного стресу та інтоксикації.

Метааналіз 46 плацебоконтрольованих клінічних випробувань АЦЦ® при вживанні внутрішньо показав, що препарат чинив позитивну дію відносно кінцевих критеріїв оцінки і/або якості життя пацієнта в двох третинах досліджень. Це дозволяє широко рекомендувати АЦЦ® для лікування кашлю при захворюваннях респіраторного тракту.

При застосуванні будь-якого препарату, особливо у дитини, дуже важливо, щоб він був не тільки ефективним, але й безпечним. Інструкція до препарату свідчить про деякі побічні ефекти при застосуванні АЦЦ®. Проте за своєю структурою ацетилцистеїн є похідним природної амінокислоти цистеїну, у зв'язку з чим він має високий профіль безпеки та рекомендується до застосування для лікування кашлю з важким виділенням мокротиння у дітей навіть раннього віку (з двох років).

Доведена висока безпека застосування препарату у дітей, він не викликає збільшення об'єму мокротиння у легенях, при призначенні у дозах, що відповідають віку дитини, не викликає розвитку бронхоспазму та порушень з боку шлунково-кишкового тракту.

Основні побоювання щодо безпеки ацетилцистеїну в педіатрії стосувалися підвищення ризику бронхообструкції. Таке побічне явище

було зареєстроване в одному клінічному дослідженні (Leupold 1970), в якому ацетилцистеїн застосовувався у формі інгаляції в концентрації 20%.

Теоретично, існує вірогідність парадоксального посилення бронхореї на тлі застосування ацетилцистеїну у пацієнтів раннього віку, але у літературі такі епізоди не описані. Пояснення такого явища полягали не лише в гіперпродукції слизу за неможливості адекватного відтоку, обмеженого малим діаметром бронхів, але й ефектом дози. За даними французьких педіатрів, похідні ацетилцистеїну є одними з препаратів, що найчастіше призначаються в педіатричній практиці для лікування кашлю.

Постмаркетингове дослідження, в якому аналізувалася безпека ацетилцистеїну у 1905 дітей за період з 1980 по 2005 рік, показало, що рівень бронхопневмоніальних побічних явищ не перевищує 2,2%, навіть при внутрішньовенному застосуванні. **Безпека застосування АЦЦ® у дітей** підтверджена понад 20 дослідженнями із залученням 1080 хворих віком від 2 міс. до 13 років.

Одним з побічних ефектів препарату є шлунково-кишкові розлади: печія, нудота, диспепсія, діарея. При цьому більшість цих побічних явищ відзначалася при застосуванні ацетилцистеїну внутрішньовенно у великих дозуваннях як антидот при отруєнні парацетамолом. У хворих із захворюваннями дихальних шляхів частота побічних реакцій, яка вимагає відмови від терапії, не перевищує таку при прийомі плацебо. Добру переносимість АЦЦ® відмічають навіть у довгострокових дослідженнях із застосуванням доз, які багаторазово перевищують середньотерапевтичні.

Критичний аналіз періодичних звітів з безпеки лікарських засобів показав, що загальна оцінка користі і ризику застосування ацетилцистеїну, у тому числі у дітей, залишається сприятливою. Ацетилцистеїн широко використовують у стаціонарах і амбулаторних умовах, при цьому тривалість його курсового застосування варіює залежно від клінічної ситуації. Препарат застосовують коротким курсом у гострих випадках і пролонгованими курсами — при хронічних бронхітах на тлі вад розвитку бронхів, при муковісцидозі і синдромі Картагенера. Наразі не відомо яких-небудь тимчасових обмежень щодо тривалості прийому муколітичних препаратів (за наявності показань).

АЦЦ® має кілька форм випуску, що дозволяє використовувати його у дітей будь-якого

віку (з двох років): готовий розчин 100 та 200 мл, порошок для приготування розчину 100 мл, а також шипучі таблетки по 100 мг. Порошок або таблетки можна легко розчинити у чаї, компоті, соку або просто у воді — ефективність діючої речовини не змінюється. Розчин має приємний смак. Готовий розчин не містить барвників та цукру. Наявність такої форми дуже важлива, оскільки багато дітей не тільки не бажають приймати сироп, але й мають побічні реакції при прийомі цієї форми будь-якого препарату. При використанні розчину необхідну кількість препарату АЦЦ® легко відміряти за допомогою мірного ковпачка або шприца для дозування, які йдуть у комплекті з препаратом.

Наявність широкої лінійки препарату в різних дозах дозволяє рекомендувати препарат дітям з двох років з будь-яким смаком, точно дозувати препарат та досягати високого комплаєнсу.

Слід пам'ятати, що АЦЦ® призначається після прийому їжі. Для отримання більш швидкого муколітичного ефекту слід застосовувати додатковий прийом рідини. При призначенні антибіотика через рот прийом АЦЦ® бажано проводити через **дві години**.

Застосування ацетилцистеїну у пацієнтів раннього віку має свої особливості і проводиться з урахуванням ступеня виразності кашльового рефлексу, можливості здійснення постурального дренажу, а також при суворому дотриманні часу прийому препарату. Не рекомендується

застосування муколітика у дитини перед денним або нічним сном, щоб уникнути скучення мокротиння в респіраторному тракті. У дітей будь-якого віку також слід дотримуватися режиму прийому: останній прийом має бути не пізніше 18:00. Застосування муколітиків перед сном є помилкою, оскільки у положенні лежачи починається активне відходження мокротиння, з'являється кашель, що посилює фізичні і психологічні страждання хворого. Важливо також через 30–60 хвилин після прийому муколітика організувати ефективний дренаж бронхіального дерева, відкашлятися, зробити дихальну гімнастику — це також служить активною терапією респіраторних захворювань. Муколітичний ефект АЦЦ® посилюється додатковим прийомом рідини. Категорично протипоказане одночасне призначення препаратів, що пригнічують кашльовий рефлекс.

Таким чином, **ефективність і безпека застосування АЦЦ®** у педіатричній практиці для лікування хворих з респіраторною патологією підтверджена багаторічним клінічним досвідом і численними дослідженнями. Комплексна дія ацетилцистеїну на респіраторний тракт дитини, що включає муколітичний, мукокінетичний, антиоксидантний і протизапальний ефекти, дозволяє вважати його одним з перспективних муколітичних і пневмопротекторних засобів у лікуванні захворювань як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів.

*Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.*

4-78-АЦЦ-ОТС-0518

## ЛІТЕРАТУРА

1. Высочина ИЛ, Петренко ЛЛ, Дитятковский ВА. (2014). Кашель: дифференцированные подходы к лечению. Здоровье ребенка. 1 (52): 117–120.
2. Кажновский ИМ, Гостищева ОВ. (1997). Оценка влияния ацетилцистеина на реологические свойства мокроты. Клиническая фармакология и терапия. 6: 29–30.
3. Коровина НА. (2000). Кашель у детей. Пособие для врачей. Москва: Посад: 48.
4. Котенко К. (2013, окт.). Правильный выбор муколитиков: в помощь врачу общей практики. Здоров'я України. 20 (321): 28.
5. Крамарев СА. (2013). Дифференцированный подход к лечению кашля. Здоровье ребенка. 6 (49).
6. Намазова-Баранова ЛС, Давыдова ИВ. (2013). АЦЦ в педиатрической практике. РМЖ.
7. Овчаренко ЛС, Вертегел АО, Самохин ИВ. (2012). Кашель при хворобах органів дихання у дітей. Діагностика, лікування. Запоріжжя: Дике поле: 116.
8. Loftus R, Finlay D. (2016). Immunometabolism: Cellular Metabolism Turns Immune Regulator. The Journal of Biological Chemistry. 291 (1) : 1-10.
9. Tung Chao, Haiping Wang, Ping-Chih Ho (2017). Mitochondrial Control and Guidance of Cellular Activities of T Cells. Frontiers in Immunology. 8 : 473.
10. Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. (2015). Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. Immunity. 42(3) : 406–417.
11. Yoon BR, Oh YJ, Kang SW, Lee EB, Lee WW. (2018, Jan). Role of SLC7A5 in Metabolic Reprogramming of Human Monocyte/Macrophage Immune Responses. Frontiers in Immunology. 25;9 :53.

## Сведения об авторах:

**Речкина Елена Александровна** — д.мед.н., ст.н.с., научный руководитель отделения детской пульмонологии и аллергологии Национального института фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины. Адрес: г. Киев, ул. Николая Амосова, 10.

Статья поступила в редакцию 25.03.2018 г., принята к печати 06.09.2018 г.

# АЦЦ® - з 1-го дня кашлю!<sup>1</sup>



ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2016

ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2017

ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2018



- ✓ Знижує ризик приєднання бактеріальної інфекції<sup>2</sup>
- ✓ Швидко виводить мокротиння<sup>3</sup>
- ✓ Високий профіль безпеки<sup>4</sup>

## ДЛЯ ДІТЕЙ

від 2-х років та для дорослих<sup>5</sup>

Статус переможця сумарно отримали таблетки шипучі АЦЦ® 100 та АЦЦ® 200, АЦЦ® Лонг, АЦЦ® Лонг Лимон, АЦЦ® Гарячий напій мед лимон, АЦЦ® розчин оральний, АЦЦ® 200 порошок у номінації «Препарат року» Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2016», «Панацея 2017» та «Панацея 2018» у групі R05CB. 1. З першого дня кашлю, пов'язаним із лікуванням гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи, що потребують зменшення в'язкості мокротиння, покращання його відходження та відхаркування. 2. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2010; 14: 683-690, Biofilms and infections of the upper respiratory tract, J.P. PINTUCCI, S. CORNO, M. GAROTTA\*. 3. Застосування N-ацетилцистеїну в комбінації з антибактеріальними препаратами при лікуванні респіраторних захворювань у дітей | Локшина Е. Е., Зайцева С. В., Зайцева О. В. «РМЗ» №3 від 04.02.2014. 4. Chalumeau M., Duijvestijn YCM., Acetylcystein and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without broncho-pulmonary disease (Review), Cochrane Library 2013, Issue 5. 5. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, АЦЦ® розчин оральний по 20 мг/мл 100 мл, Р.П. UA/8272/02/01. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-89-АЦЦ-ОТС-0918.

**SANDOZ** A Novartis  
Division

# Твоє горло – твоя сила



Для комплексного лікування  
болю в горлі:

- Швидко усуває біль
- Зменшує запалення
- Усуває причину запалення
- Для дітей з 6 років



## Септолете® TOTAL

Інформація про лікарський засіб. Призначена для професійного використання медичними та фармацевтичними працівниками.  
Септолете total. Містить бензидаміну гідрохлорид та цетилпиридинію хлорид. Застосовується для симптоматичного лікування інфекцій горла та ротової порожнини. Побічні реакції: порушення з боку шлунково-кишкового тракту, реакції підвищеної чутливості.

[www.septolete.ua](http://www.septolete.ua)

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», вул. Старонаводницька, 13,  
секція В-Г, офіс 127, п/с 42, 01015, м. Київ,  
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67,  
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

Наші високі технології та  
знання для створення  
ефективних та безпечних  
препаратів найвищої якості.

## При боли в горле важно устранить два фактора\*

*Возбудители респираторных инфекций циркулируют в окружающей среде круглый год. Одним из главных симптомов, который вызывает сильный дискомфорт и у детей, и у взрослых, является боль в горле.*

*О том, как с этим справиться, мы беседуем с Анатолием Косаковским, заведующим кафедрой детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика.*

— Анатолий Лукьянович, считается, что заболеваемость ОРВИ и ОРЗ остается довольно высокой во многом потому, что организм может быть ослаблен вследствие многих причин. Насколько справедлива такая точка зрения?

— Да, вирусы, которые являются возбудителями острого вирусного риносинусита (ОВРС) или, как раньше называли это заболевание, ОРВИ, постоянно циркулируют в окружающей среде. При этом многие люди ослаблены респираторными заболеваниями, перенесенными ранее. К снижению защитных сил организма сейчас ведет и усилившаяся тенденция нерационального питания населения, а также то, что овощи и фрукты вследствие хранения утрачивают значительную часть витаминов. Все это способствует заболеванию ОВРС (ОРВИ). Поэтому такие симптомы простуды, как першение и боль в горле, беспокоят людей круглый год. В теплое время года их часто вызывает уже не вирусная инфекция, а бактериальная, активизацию которой провоцирует переохлаждение слизистой оболочки воздухом из кондиционеров, употребление мороженого и ледяных напитков.

— Какие заболевания чаще всего сопровождаются болью в горле?

— Среди заболеваний, которые сопровождаются болью в горле, в первую очередь следует назвать острый тонзиллит, или ангину. Это заболевание сопровождается сильная боль в горле, причем больнее глотать слюну, чем пищу и воду. Часто боль в горле беспокоит пациентов и при фарингите, который в большинстве случаев является проявлением ОРВИ, но может протекать и как самостоятельное

заболевание. Реже встречаются паратонзиллярный, заглоточный и парафарингеальный абсцессы, которые также сопровождаются болью. Для уточнения диагноза следует обратиться к педиатру, семейному врачу или отоларингологу.

— А какие новинки появились для лечения заболеваний, сопровождающихся болью в горле?

— Их довольно много, но внимание отоларингологов в последнее время привлек препарат местного действия, содержащий цетилпиридиния хлорид и бензидамина гидрохлорид.

Первый компонент — это антисептическое вещество группы четвертичных соединений аммония. Цетилпиридиний связывается с поверхностью микробной клетки, проникает сквозь нее, и в результате она становится проницаемой для низкомолекулярных ингредиентов, главным образом ионов калия. Иными словами, этот антисептик нарушает функции патогенных микроорганизмов настолько, что они гибнут. Он оказывает широкий спектр противомикробного действия в отношении многих распространенных респираторных патогенов, в частности против гемолитического стрептококка, патогенных стафилококков. Наиболее выраженным является его бактерицидное действие на грамположительные бактерии. Кроме того, цетилпиридиния хлорид обладает противогрибковой активностью против кандид и сахаромикетов, а также противовирусной относительно некоторых вирусов с оболочкой, в том числе возбудителей гриппа.

Второй компонент препарата — бензидамина гидрохлорид — это НПВП. Механизм его действия связан с ингибированием синтеза

\* Опубликовано: Современная педиатрия. — 2018. — № 2. — С. 89–90.

простагландинов и, следовательно, с уменьшением выраженности таких признаков воспаления, как боль, гиперемия, припухлость, жар. Бензидамина гидрохлорид обладает также умеренно выраженными обезболивающими свойствами.

Комбинация двух этих веществ в составе одного препарата местного действия очень рациональна и эффективна. Дело в том, что для боли в горле всегда характерно наличие двух факторов: инфекции и воспаления слизистой оболочки. Важно устранить и то, и другое, что и делает препарат такого состава. Антисептик препятствует распространению инфекции и уничтожает ее, а НПВС снимает воспаление и облегчает боль.

**— Такое средство будет эффективно при сильной боли?**

— Да, его рекомендуется принимать при боли в горле любой интенсивности, которая характерна для различных ОРВИ. Механизм ее развития общий при респираторных инфекционно-воспалительных заболеваниях. Однако интенсивность боли зависит от преимущественного месторасположения участка отека и гиперемии. Если он находится в зоне небных миндалин, где расположены постоянно подвижные глотательные мышцы гортани, то боль будет довольно сильной. В случае же воспаления лимфоидной ткани на задней стенке глотки, больше выражено першение, царапанье, сухость в горле или ощущение там комка, который мешает глотать. Следует помнить, что даже слабая боль может через день усилиться,

ждать этого не надо, а сразу следует применять комбинацию антисептика цетилпиридиния хлорида и НПВС бензидамина гидрохлорида.

**— В каких формах выпуска этот препарат представлен в аптеках?**

— В виде спрея и леденцов. И то, и другое можно применять для лечения боли в горле у детей старше шести лет и взрослых. Эффект обычно ощущается уже через 2–3 дня, а максимальная длительность терапии должна быть не более недели. Это оптимальные и современные формы выпуска, поскольку и при мелкодисперсном распылении жидкости, и при рассасывании леденца активные вещества препарата одинаково хорошо проникают в очаг воспаления в глотке. А вот лекарственные средства в виде традиционных растворов для полоскания его, как правило, не достигают, поэтому их применение в медицине в последнее время сокращается и постепенно сводится в основном к лечению поражений ротовой полости.

Препарат относится к категории безрецептурных, входит в состав линейки, которая давно представлена в Украине европейским производителем и хорошо себя зарекомендовала. Переносится препарат обычно хорошо, не вызывая каких-либо побочных реакций. Дело в том, что из двух его активных веществ всасывается только бензидамин, поэтому фармакокинетическое взаимодействие на системном уровне не возникает. Кроме того, количество бензидамина, которое проникает в слизистую оболочку рта и глотки, настолько мало, что недостаточно для проявления системного эффекта.



УДК 616-056.3-053.32-08-039.311+577.218

**О.В. Шарикадзе<sup>1</sup>, О.М. Охотникова<sup>1</sup>, Є.Є. Шунько<sup>1</sup>, Т.П. Иванова<sup>2</sup>,  
О.М. Бакаєва<sup>2</sup>, С.Я. Старенька<sup>2</sup>, О.В. Ситникова<sup>3</sup>**

## Новий погляд на профілактику алергії у новонароджених: можливості сучасних симбіотиків

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

<sup>3</sup>Науково-дослідна лабораторія FxMED, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):103-111; doi 10.15574/SP.2018.93.103

**Мета:** визначення впливу симбіотика на рівень активності цитокінів у передчасно народжених дітей та оцінка контролю розвитку харчової алергії, пов'язаної з білками коров'ячого молока.

**Матеріали і методи.** У НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України у рамках проспективного когортного дослідження було обстежено 78 дітей віком від 1 місяця до 4 місяців, що народилися у терміні 28–37 тижнів гестації від здорових матерів і жінок з алергічною патологією.

**Результати.** Концентрація фекального TNF- $\alpha$  була високою в усіх групах до початку прийому, однак після його застосування були визначені достовірні ( $p \leq 0,01$ ) відмінності між групами пацієнтів, що отримували симбіотик, і групами дітей, яким він не призначався. Високий рівень активності TNF- $\alpha$  до початку терапії пов'язаний із застосуванням антибіотиків, великою кількістю пологів за допомогою операції кесарева розтину та перебування дітей у відділенні інтенсивної терапії та, як наслідок, з високим ризиком розвитку алергічної патології. У дітей 1-ї і 3-ї груп, матері яких мали обтяжений алергологічний анамнез, показники IL-10 у копрофільтраті були нижчими, ніж у дітей здорових матерів, що можна вважати одним із чинників ризику розвитку алергічної патології. Достовірне ( $p \leq 0,01$ ) підвищення показників у дітей, що отримували симбіотик, може свідчити про активацію Th1-імунної відповіді.

**Висновки.** Показано ефективність комбінації штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* з фруктоолігосахаридами у профілактиці розвитку алергії у недоношених новонароджених.

**Ключові слова:** харчова алергія, профілактика, недоношені новонароджені, цитокіни, симбіотик, *Lactobacillus rhamnosus GG*, фруктоолігосахариди.

### A new perspective on newborn allergy prevention: possibilities of modern symbiotics

**O.V. Sharikadze<sup>1</sup>, O.M. Okhotnikova<sup>1</sup>, E.E. Shunko<sup>1</sup>, T.P. Ivanova<sup>2</sup>,**

**O.M. Bakaeva<sup>2</sup>, S.Y. Staren'ka<sup>2</sup>, O.V. Sytnikova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT» MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Scientific Research Laboratory FxMED

**Objective:** to determine the symbiotic influence on the cytokine activity level in preterm neonates and evaluate the control of the cow's milk protein allergy development.

**Materials and methods.** In total 78 children aged from 1 to 4 months who were born during the period of 28–37 weeks of gestation from healthy mothers and women with allergic pathology were examined in the framework of a prospective cohort study in the NCSH «OKHMATDET» MoH of Ukraine.

**Results.** The concentration of faecal TNF- $\alpha$  was high in all groups prior to drug administration, but after taking medicinal preparation, there were significant ( $p \leq 0,01$ ) differences between the treatment arm receiving symbiotics and that without its administration. The high level of TNF- $\alpha$  activity prior to initiating therapy was associated with antibiotics, a large proportion of operative delivery via caesarean section and the intensive care unit stay and, as a consequence, a high risk of allergic pathology. In children of the 1st and 3rd groups, whose mothers had positive allergic anamnesis, IL-10 in coprofiltrates was lower than in healthy children that can be considered as one of the risk factors for the allergic pathology development. A significant ( $p > 0,01$ ) increase in the indices in children who were administered symbiotic may indicate the Th1-immune response activation.

**Conclusions.** Efficacy of the *Lactobacillus rhamnosus GG* combination with fructo-oligosaccharides in preventing allergies in preterm infants is shown.

**Key words:** food allergy, prevention, preterm neonates, cytokines, symbiotic, *Lactobacillus rhamnosus GG*, fructo-oligosaccharides.

### Новый взгляд на профилактику аллергии у новорожденных: возможности современных симбиотиков

**Е.В. Шарикадзе<sup>1</sup>, Е.Н. Охотникова<sup>1</sup>, Е.Е. Шунько<sup>1</sup>, Т.П. Иванова<sup>2</sup>, Е.Н. Бакаева<sup>2</sup>, С.Я. Старенькая<sup>2</sup>, А.В. Ситникова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломного образования імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МЗ України, г. Київ

<sup>3</sup>Научно-исследовательская лаборатория FxMED, г. Киев, Украина

**Цель:** определение влияния симбиотика на уровень активности цитокинов у преждевременно родившихся детей и оценка контроля развития пищевой аллергии, связанной с белками коровьего молока.

**Материалы и методы.** В НДСБ «ОХМАТДИТ» МЗ Украины в рамках проспективного когортного исследования было обследовано 78 детей в возрасте от 1 месяца до 4 месяцев, родившихся в сроке гестации 28–37 недель от здоровых матерей и женщин с аллергической патологией.

**Результаты.** Концентрация фекального TNF- $\alpha$  была высокой во всех группах до начала приема, однако после его применения были определены достоверные ( $p \leq 0,01$ ) различия между группами пациентов, получавшими и не получавшими симбиотик. Высокий уровень активности TNF- $\alpha$  до начала терапии связан с использованием антибиотиков, большим количеством родов с помощью операции кесарева сечения, пребыванием детей в отделении интенсивной терапии и, как следствие, с высоким риском развития аллергической патологии. У детей 1-й и 3-й групп, где матери имели отягощенный алергологический анамнез, показатели IL-10 в копрофильтрате были ниже, чем у детей здоровых матерей, что можно считать одним из факторов риска формирования аллергической патологии у детей. Достоверное ( $p \leq 0,01$ ) повышение показателей у детей, получавших симбиотик, может свидетельствовать об активизации Th1-иммунного ответа.

**Выводы.** Показана эффективность комбинации штамма *Lactobacillus rhamnosus GG* с фруктоолігосахаридами в профилактике развития аллергии у недоношенных новорожденных.

**Ключевые слова:** пищевая аллергия, профилактика, недоношенные новорожденные, цитокины, симбиотик, *Lactobacillus rhamnosus GG*, фруктоолігосахариды.

### Вступ

Початок епідемічного зростання алергічних захворювань більшість вчених пов'язують з прогресивною урбанізацією населення (підвищена гігієна, зменшення розмірів сімей, дієтичні зміни і надмірне використання антибіотиків), яка почалася ще в середині минулого століття [3,4,22,25,38]. Незважаючи на стрімке зростання нових фармацевтичних технологій, активний розвиток генної інженерії, розробки біологічних препаратів, дотепер зберігається неухильне зростання неконтрольованої алергічної патології. У зв'язку з цим у світі з'явився новий стратегічний напрямок боротьби з алергією — пошук методів первинної профілактики (можливості запобігти появі симптомів захворювання до його початку). Аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури вказує на те, що людство робить в цьому напрямку лише перші несміливі кроки. Особлива увага на цьому шляху приділяється стану мікробіоти, що відіграє важливу роль у гомеостазі безлічі взаємопов'язаних метаболічних та імунних механізмів [2,5,7,12–14, 16,18–20,22,34,35,39–40,43,46–48].

Мікробіота кишечника людини є еволюційно складеною сукупністю мікроорганізмів, що існує як збалансована мікроекологічна система, в якій симбіотична мікрофлора знаходиться в динамічній рівновазі, формує мікробні асоціації і належить до найважливіших факторів, що впливають на здоров'я людини [26,33,44]. Склад мікробіоти кожної людини — унікальний і розглядається як генетично обумовлена ознака. У людському кишечнику знаходиться астрономічна кількість різних бактерій —  $10^{14}$  з приголомшливою різноманітністю видів (близько 1000). Ця мікробіота зазвичай називається комменсалом, хоча існує значний ступінь симбіозу з хазяїном. У науковій літературі у 1992 році з'явився новий термін — «хологеном» (об'єднання генетичного матеріалу мікробіоти і його хазяїна) як «одиниця відбору» в еволюційному розвитку (David Mindell). Близько 99% хологенома — це гени мікробного походження, тому сміливо можна стверджувати, що мікробна ДНК відіграє домінуючу роль в еволюції людини. Наш хологеном є динамічною і мінливою сутністю, що володіє великим потенціалом для змін у геномному складі, як в процесі життя людини, так і в процесі передачі спадкової інформації від покоління до покоління, відповідно до умов навколишнього середовища. У системі

хологенома існують різноманітні механізми і типи взаємин, як між бактеріями, так і між бактеріями і клітинами господаря (коменсалізм, мутуалізм, паразитизм). Тому неважко зрозуміти, що саме мікроби сформували і продовжують формувати еволюцію імунної системи [8,23,33,36,41,48].

Для оптимального розвитку вродженої й адаптивної імунної системи необхідна рання колонізація відповідною бактеріальною флорою. Експериментальні дослідження на мишах показали, що розвиток імунокомпетентних клітин і їх взаємодій у лімфоїдних тканинах, асоційованих з кишечником (GALT), не відбувається, якщо колонізація затримується за межами «критичного вікна», що призводить до стійкої імунної дисрегуляції і пов'язаного з нею захворювання [46]. Незважаючи на те, що корелятор такого вікна у людей не визначений, мікробна колонізація розглядається у якості основного стимулюючого фактору нормального вікового дозрівання обох шляхів Th1- та T-регуляторного (Treg) у ранньому дитинстві. Це має важливе значення для уникнення ранньої схильності до Th2-індукованих алергічних реакцій. Останні дослідження показали, що симбіотичні бактерії індукують толерантні асоційовані з кишечником Treg і дендритні клітини (DC), які, в свою чергу, забезпечують прискорене зростання симбіонтів [1,15,21,29,30].

Під час ранньої колонізації як симбіонти, так і більш патогенні штами, потрапляють у шлунково-кишковий тракт і можуть бути знайдені у нормальній мікробіоті здорових дітей. Міцні імунні системи регулювання сприяють поширенню симбіонтів і гарантують контроль над патогенними штамами [36]. Очевидно, що мікробіота кишечника та її компоненти (ліпополісахариди, пептидоглікани, суперантигени, бактеріальні ДНК) здатні стимулювати імунний захист і обмежувати розвиток запальних реакцій, у тому числі алергічних та аутоімунних. При цьому реалізується особливий тип регуляції експресії генів бактерій, що залежить від щільності їх популяції (Quorum Sensing (QS)). За допомогою сигнальних молекул QS-систем відбувається міжклітинна комунікація бактерій у популяціях, що забезпечує координовану відповідь бактерій на зміну умов середовища [2,4,8]. Доведено також імуномодулюючу активність мікробіоти кишечника при формуванні оральної толерантності: мікроорганізми, взаємодіючи з PRP-рецепторами антиген-презентуючих

клітин, забезпечують баланс цитокінів на слизових оболонках.

Застосування сучасних молекулярно-генетичних технологій дозволило отримати досить повні уявлення про число, генетичну неоднорідність і склад бактеріальних компонентів мікробіоти кишечника, в той час як клінічні дослідження визначили значущість її взаємодій з організмом хазяїна у формуванні різних форм патології [46]. Таким чином, мікробіота здійснює численні функції, не заковані в людському геномі, але необхідні людині для збереження її здоров'я. Склад і чисельність мікробіоти залежать від її розташування.

Сучасними дослідженнями доведено, що становлення і розвиток мікробіоти кишечника починається ще у плода. Встановлено, що бактерії присутні в амніотичній рідині та у здорових новонароджених за рахунок бактеріальної транслокації, але число і різноманітність мікроорганізмів ще досить низькі. Наявність мікробної рибосомальної РНК (рРНК) у меконію новонароджених свідчить, що кишечник немовляти заселяється ще до народження. Багато різних факторів впливає на формування мікробіоти кишечника: мікрофлора матері, умови і способи ведення пологів. Відразу після народження починається активна колонізація бактеріями шлунково-кишкового тракту новонародженого. У перші години і дні постнатального життя відбувається адаптація дитини до ентерального вигодовування, тому характер харчування в цей час — головний чинник становлення кишкової мікробіоти [2,5,6–7,10,17].

У дітей, які народилися передчасно, колонізація гастроінтестинального тракту (ГІТ) обумовлена низкою факторів, серед яких: пологи шляхом кесаревого розтину, антибіотики (мати або новонароджені), парентеральне харчування, затримка ентерального годування, гестаційний вік, вага при народженні, перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, відсутність першого контакту зі шкірою матері та мікрофлорою грудного молока. Результати міжнародних досліджень вказують на існування значних відмінностей у мікробіомі дітей, які народилися передчасно, порівняно з доношеними новонародженими. Зі змінами мікробіома пов'язують частий розвиток різних форм запалення з боку ГІТ у передчасно народжених дітей, що підтверджується численними літературними даними [10,14,28,42].

Важливо зазначити, що в сучасному світі становлення мікробіоти кишечника у новонароджених (особливо передчасно народжених) характеризується повільним заселенням біфідобактеріями; тривалістю персистування аеробів (протеобактерій); нечисленною і нестабільною мікрофлорою, що порушує формування імунної толерантності зростаючого організму [26,28,42,49]. Сучасні досягнення у галузі вивчення імунорегуляторних механізмів алергічного запалення показали, що головну роль в активації і регуляції процесів імунної відповіді, які обумовлюють виникнення, важкість перебігу та розвиток ускладнень, відіграють цитокіни. Визначенням їх рівня у пацієнтів з різними проявами алергії займаються як вітчизняні, так і іноземні дослідники [1,28,42]. Але цих робіт, на жаль, недостатньо. Дуже цікавим напрямком стає вивчення впливу симбіотиків на показники цитокінової активності безпосередньо у ГІТ та визначення ролі цих змін у розвитку алергічних захворювань. Тому **метою** нашого дослідження стало вивчення можливого впливу симбіотика на рівень активності цитокінів у передчасно народжених новонароджених та оцінка контролю розвитку харчової алергії, пов'язаної з білками коров'ячого молока.

### Матеріал і методи дослідження

У НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України у рамках проспективного когортного дослідження було обстежено 78 дітей віком від 1 до 4 місяців, які народилися у термін з 28 по 37 тиждень гестації від здорових матерів і від жінок з алергічною патологією. Діти з важкими вродженими вадами розвитку та вродженими імунодефіцитними станами були виключені із дослідження. Усі обстежені діти були розподілені на чотири групи: 1-а група — 25 дітей, які народилися від матерів з алергічною патологією (АП) (алергічний риніт, бронхіальна астма, екзема тощо) та отримували симбіотичну харчову добавку; 2-а група — 20 дітей, які народилися від здорових матерів та отримували симбіотик; 3-я група — 23 дитини, які народилися від матерів з АП та не отримували симбіотик; 4-а група — 10 дітей, народжених від здорових жінок, які не отримували симбіотик.

Усі діти, які увійшли до когорти, отримували ентеральне харчування грудним молоком та/або штучною адаптованою сумішшю. Толерантність до годування та наявність або відсут-

ність клінічних проявів харчової та/або гастроінтестинальної алергії досліджувались щодня.

Використовувався наступний протокол призначення симбіотичної харчової добавки. Дітям призначався комерційний симбіотик ПРЕМА (саше) – харчова добавка з пробіотиками та фруктоолігосахаридами, що містить 1 млрд життєздатних мікроенкапсульованих бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG* у комплексі із фруктоолігосахаридами і дозволена для використання у новонароджених та дітей раннього віку, ліцензована та сертифікована МОЗ України. Щоденну дозу розчиняли у 50 мл грудного молока або молочної суміші. Прийом симбіотика продовжувався протягом двох місяців із контролем показників кожні чотири тижні. Протокол був затверджений рішенням біоетичної комісії НМАПО імені П.Л. Шупика із дотриманням усіх необхідних умов конфіденційності.

Дані дослідження були зафіксовані в історії хвороби пацієнта. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм SPSS 13.1 та Excel (О.Ю. Реброва, 2002; А. Петри, К. Сэбин, 2015).

Обов'язкові методи дослідження включали: збір детального анамнезу хвороби і життя, загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз

крові, визначення IgE загального у сироватці крові, дослідження копрограми, аналіз калу на дисбактеріоз; ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, за показаннями проводилися ЕФГДС і біопсія слизової оболонки.

Визначення IL-5, IL-10 і TNF- $\alpha$  у фекаліях проводилося наступним чином. Глибокозаморожені фекалії розморожували при кімнатній температурі, суспендували 1:1 (маса/об.) у фізіологічному розчині хлориду натрію та використовували надосадову рідину у кількості 0,5–1,0 мл, яку переносили в трубку Еппендорфа та центрифугували при швидкості 25000 об. протягом 10 хвилин для отримання супернатанту. Супернатант потім використовували для визначення IL-5, IL-10 і TNF- $\alpha$  [37]. Визначення цитокінів у копрофільтратах проводили шляхом імуноферментного аналізу з використанням реагентів «Вектор-БЕСТ» (Україна) та Bioscience (Bender MedSystems, США-Австрія) згідно з інструкцією. Розрахунки кількості цитокінів проводили шляхом побудови калібрувальної кривої за допомогою комп'ютерної програми. Кількість визначалася у пікограмах на мілілітр (пг/мл). Зразки крові та калу збирали до початку прийому симбіотика, а потім через чотири тижні після його прове-

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей груп спостереження

Характеристика	Група 1 (n=25)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=23)	Група 4 (n=10)
Термін гестації у тижнях (m)	35,1 (1,2)	34,8 (1,7)	34,5(1,6)	35,6 (1,4)
Стать, n				
чоловіча	16	14	12	7
жіноча	9	6	11	3
Характер пологів, n				
Вагінальним шляхом	18	12	15	6
Кесарів розтин	7	8	8	4
Вага при народженні (кг) (m)	2,1 (1,2)	2,1 (0,9)	2,4 (1,2)	2,2 (1,8)
Які пологи за порядком, n				
1	14	15	12	4
2	10	5	10	6
3	1	—	1	—
4	—	—	—	—
>4	—	—	—	—
Атопічний сімейний анамнез у матері/батька				
екзема	5/2	3/1	—	—
астма	1/3	2/4	—	—
алергічний риніт	18/10	9/3	—	—
інші алергічні стани	5/8	6/2	—	—
Антибіотикотерапія (термін використання), M $\pm$ m	25,7 $\pm$ 8,6	21,9 $\pm$ 10,2	18,4 $\pm$ 8,6	15,8 $\pm$ 9,9
Перебування у відділенні інтенсивної терапії (термін перебування у днях), M $\pm$ m	22,4 $\pm$ 14,9	25,5 $\pm$ 6,4	31,1 $\pm$ 17,5	20,6 $\pm$ 16,3
Виключно грудне вигодовування протягом прийому, n	18	15	19	8
Тютюнокуріння матері/батька, n	5/12	2/9	5/4	1/2
Тварини у помешканні, n	6	7	9	3

Таблиця 2

Концентрація цитокінів та активність гістамінази у дітей до початку та через чотири тижні прийому симбіотика

Рівень цитокінів	Група 1 (n=25)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=23)	Група 4 (n=10)
TNF- $\alpha$ (пк/мл) до початку прийому через 4 тижні прийому	402 (450-354) 214 (240-188)	354 (432-276) 187 (231-143)	398 (412-384) 302 (396-208)	298 (315-281) 234 (368-100)
IL-10 (пг/мл) до початку прийому через 4 тижні прийому	96 (101-91) 125 (134-116)	114 (123-105) 68 (77-59)	68 (87-49) 136 (146-126)	139 (144-124) 99 (108-90)
IL-5 (пг/мл) до початку прийому через 4 тижні прийому	– –	– –	– –	– –
50-хвилинна проба з гістаміном (у дітей >3 міс), мм до початку прийому через 4 тижні прийому	3 $\pm$ 1 –	4 $\pm$ 2 –	4 $\pm$ 1 3 $\pm$ 0,5	5 $\pm$ 0,5 4 $\pm$ 1

дення. Усі зразки калу збиралися за єдиним принципом, відразу після спонтанної дефекації.

Дітям, які знаходилися на штучному годуванні та з підозрою на алергію до білків коров'ячого молока (АБКМ), проводився модифікований провокаційний тест за методикою Ізолаурі та співавт. (2010) [24]. Перед його проведенням призначалася елімінаційна дієта. За умови ремісії тест проводився наступним чином: 1) спочатку на шкіру лівого передпліччя наносили близько 2 мл коров'ячого молока; 2) через 15 хвилин приблизно 2 мл коров'ячого молока наносили на періоральну ділянку; 3) через 30 хвилин кожні 15 хвилин коров'яче молоко поступово вводилося перорально або через зонд порціями 1, 4, 10, 20, 20, 20 і 25% від загального об'єму (0,5 г білка коров'ячого молока без лактози / к) до розвитку симптомів.

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).

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані нами результати показали, що використання симбіотика у комплексній терапії дітей, які народилися передчасно або з низькою вагою, мало суттєвий вплив на покращення функціонального стану ГІТ та на попередження розвитку симптомів харчової алергії порівняно з дітьми, які не використовували симбіотик.

Загальна клінічна характеристика обстежених дітей наведена у таблиці 1.

Аналіз клінічних характеристик свідчить, що загальними проблемами для дітей, які народжуються передчасно, є: тривалий термін перебування у відділенні інтенсивної терапії (у середньому більше 24 діб); довготривалі

курси антибіотикотерапії, що безпосередньо впливає на стан кишкового мікробіома і призводить до розвитку неспецифічного, часто не діагностованого, запалення ГІТ; великий відсоток пологів за допомогою кесаревого розтину (сумарно у всіх групах – 39,7%), що значно змінює фізіологічний баланс кишкової мікрофлори і в подальшому суттєво впливає на формування хронічної соматичної патології (зокрема алергічної та аутоімунної) [31,32,45]. Привертає увагу, що більшість обстежених дітей (88,2) вигодовувалися виключно грудним молоком. Не зупиняючись детально на результатах загальних клінічних та інструментальних досліджень, слід зазначити, що інформативність показника загального IgE для даної категорії дітей не має суттєвого значення, оскільки в усіх групах не виявлено показників, що виходять за межі норми.

У середньому показник IgE склав 48,4 $\pm$ 5,8 МЕ/мл у перших двох групах (діти із ризиком розвитку АП) та 29,8 $\pm$ 9,7 у третій та четвертій групах дітей, які народилися від здорових батьків. Результати бактеріологічного дослідження кала, які були проведені до початку і після терапії, не показали значних відмінностей у тих групах пацієнтів, які не отримували симбіотик. У групах дітей від матерів з атопією та без неї теж не визначалися достовірні відмінності до початку призначення симбіотика (*Lactobacillus rhamnosus GG* та фруктоолігосахаридів), але після прийому симбіотика протягом 4 тижнів на 30% збільшилася кількість лакто- та біфідоактерій. Водночас рівень цитокінів (за винятком IL-5, показники якого не вдалося виміряти у копрофільтраті), TNF- $\alpha$  та IL-10 мали більші відмінності.

Аналіз даних табл. 2 показує, що концентрація фекального TNF- $\alpha$  була високою в усіх групах до початку прийому, але після його

Таблиця 3

Клінічна характеристика дітей із проявами харчової алергії

Клінічна характеристика	Група 1 (n=25)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=23)	Група 4 (n=10)
<i>Симптоми: до початку прийому/після використання симбіотика (для дітей 1 та 2 групи)</i>				
Зригування	23/8	16/6	13/17	3/7
Блювота	10/4	8/0	3/7	2/2
Труднощі при смоктанні	8/5	12/7	1/4	2/3
Кров у випорожненнях	4/0	3/0	2/5	1/2
Здуття	19/7	16/6	8/13	5/7
Кольки	20/5	19/11	9/14	4/7
Алергічний дерматит	13/4	8/1	9/15	4/8
Ціаноз	12/6	9/7	1/1	1/1
Ілеус	0/0	0/0	0	0
Апноє	6/2	3/1	3/0	1/0
Гіпертермія	2/0	0	0	0
<i>Лабораторні дослідження</i>				
Кількість еозинофілів у периферичній крові ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,4 $\pm$ 0,3/0,7 $\pm$ 0,2	0,88 $\pm$ 0,2/0,45 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,6/1,8 $\pm$ 0,4	0,7 $\pm$ 0,3/0,9 $\pm$ 0,2
С-реактивний протеїн (>0,5 мг/мл), (n - кількість дітей)	9/2	8/4	7/8	4/4
<i>Провокаційний тест на білки коров'ячого молока (позитивний) — для дітей на штучному вигодовуванні</i>	3 (7)/нп*	1(5)/нп	2(4)/нп	нп

Примітка: \*нп — не проводився повторно.

проведення були визначені достовірні ( $p \leq 0,01$ ) розбіжності між групами пацієнтів, які отримували симбіотик, та групами дітей, яким симбіотик не призначався. Високий рівень активності TNF- $\alpha$  до прийому симбіотика, на наш погляд, пов'язаний, насамперед, з використанням антибіотиків, великою кількістю пологів за допомогою кесаревого розтину та перебуванням дітей у відділенні інтенсивної терапії, що спричинило розвиток запалення ГІТ із високим ризиком розвитку АП. При проведенні дослідження у передчасно народжених дітей привертає увагу факт, що у дітей 1-ї та 3-ї груп, де матері мали обтяжений алергологічний анамнез, показники ІЛ-10 були нижчими порівняно з групами дітей, народжених від здорових матерів. При аналізі даних літератури факт зниження активності прозапального цитокіну у розвитку алергічного запалення має дуже велике значення, тому отримані результати можна трактувати як один із факторів ризику формування АП у дітей. Тому достовірне ( $p \leq 0,01$ ) підвищення показників у дітей, які отримували симбіотик, може свідчити про активізацію Th1 імунної відповіді [15,29].

Дослідження з визначення активності гістамінази проводили за допомогою 50-хвилинної проби з гістаміном — для оцінки, так званих, «псевдоалергічних» реакцій за рахунок активації опасистих клітин, безпосередньо пов'язаної з віковими особливостями та отриманням численних медикаментів (антибіотики, проти-запальні тощо). Результати показали, що призначення симбіотика має позитивний ефект на цей показник не тільки у дітей із групи ризи-

ку щодо розвитку атопії, але й в групі немовлят, що були народжені від здорових матерів.

Оскільки частота розвитку алергії на білки коров'ячого молока у передчасно народжених дітей, за даними літератури, розвивається частіше, ніж у доношених немовлят, ми проаналізували розвиток клінічних симптомів харчової алергії у дітей, що знаходилися під спостереженням та виявили тенденцію до підвищення частоти проявів харчової алергії на білки коров'ячого молока у дітей в групах, де досліджуваний симбіотик не використовувався.

У табл. 3 наведені клінічні характеристики симптомів харчової алергії у дітей. Як видно з таблиці, прояви АБКМ притаманні як дітям із груп ризику (1-я і 3-я групи), так і немовлятам, що народилися від батьків без алергічних проявів. У кожній з досліджуваних груп, за винятком 4-ї, були діти, які знаходилися на штучному вигодовуванні та мали позитивний провокаційний тест на БКМ. Найбільш поширеними клінічними симптомами були наступні: зригування, кольки та атопічний дерматит. Лабораторні показники кількості еозинофілів крові відрізнялися ( $p \leq 0,05$ ) у дітей, які мали обтяжений та необтяжений спадковий анамнез щодо алергії. Підвищений рівень С-реактивного протеїну зустрічався з однаковою частотою в усіх групах дітей.

Для оцінки впливу симбіотика ПРЕМА (комбінації живих мікроенкапсульованих *Lactobacillus rhamnosus* GG та фруктоолігосахаридів) на клінічні ознаки, які характеризували наявність харчової алергії, використовували візуальну аналогову шкалу. Відсутність ознаки

оцінювалася в 0 балів, максимальне вираження — у 4 бали. Проаналізувавши отримані за шкалою результати, можна зробити висновок, що використання симбіотика суттєво вплинуло на розвиток симптомів харчової алергії. Отримані дані не відрізняються від даних сучасної літератури. Так, у дітей 1-ї та 2-ї груп до початку прийому симбіотика середня інтенсивність симптомів, які характеризують наявність АБКМ, становила  $5 \pm 0,8$  та  $5 \pm 0,9$  бала відповідно. А після використання симбіотика показник достовірно знизився до  $2 \pm 0,7$  та  $1 \pm 0,6$  бала відповідно. Протилежна картина спостерігалася у групах, де діти не отримували симбіотик. Передусім, привертає увагу той факт, що через 4 тижні спостереження у 3-й та 4-й групах зросла кількість дітей із симптомами АБКМ, переважно за рахунок збільшення кількості епізодів зригування, блювоти та наявності крові у випорожненнях. Також незначно підвищився показник активності симптомів, що визначалися за візуальною шкалою. Крім того, було зареєстровано підвищення рівня еозинофілів у крові з  $1,1 \pm 0,6 \times 10^9$ /мл до  $1,8 \pm 0,4 \times 10^9$ /мл та збільшення кількості дітей з підвищенням рівня С-реактивного протеїну. У деяких релевантних дослідженнях іноземних колег були отримані схожі результати.

### Висновки

1. Додавання симбіотика до комплексної терапії призводить до зміщення цитокинового

балансу у бік Th1-відповіді за рахунок зниження показників IL-13 та TNF- $\alpha$  та активації IL-10 у копрофільтраті.

2. Використання у передчасно народжених дітей харчової добавки ПРЕМА, яка містить 1 млрд життєздатних мікроінкапсульованих бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG* у комплексі із фруктоолігосахаридами, сприяє зменшенню частоти та інтенсивності проявів АБКМ.

3. Результати дослідження показали дієвість комбінації штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* з фруктоолігосахаридами у профілактиці розвитку алергії у передчасно народжених дітей.

**Перспективи подальших досліджень.** Загалом вплив симбіотиків на можливість попередження алергічних симптомів потребує подальшого вивчення. Дотепер залишаються відкритими питання стосовно терміну їх використання, визначення ролі різних штамів пробіотиків та/або симбіотиків у розвитку не тільки алергічної, але й автоімунної та інфекційної патології; розвитку вторинних імунодефіцитних станів. Проспективне та катамнестичне спостереження за дітьми у цьому випадку має велике наукове та практичне значення.

**Подяка.** Автори вдячні адміністрації НДСЛ «ОХМАТДИТ» та колегам з відділення недоношених дітей, а також співробітникам кафедри неонатології та ЦНДЛ НМАПО імені П.Л. Шупика за підтримку та допомогу у проведенні дослідження, а також батькам дітей, які погодилися на співпрацю.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бениова СН, Жидков ЕМ, Маркелова ЕВ. (2007). Роль цитокинов в патогенезе ротавирусной инфекции у детей. Медицинская Иммунология. 9(6):627—630.
2. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. (2015). Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. Pediatric Research. 77 (1): 214—219. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.165>
3. Adlerberth I, Lindberg E, Aberg N, Hesselmar B, Saalman R, Strannegard IL, Wold AE. (2006). Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? Pediatr Res. 59:96—101. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000191137.12774.b2>
4. Bach JF. (2002). The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med. 347: 911—920. <https://doi.org/10.1056/NEJMr020100>
5. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. J Allergy Clin Immunol. 108:516—520. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118130>
6. Brunser O, Figueroa G, Gotteland M, Haschke-Becher E, Magliola C, Rochat F, Cruchet S, Palframan R, Gibson G, Chauffard F, Haschke F. (2006). Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition of infants. Asia Pac Clin Nutr. 15:368—376 <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/15/3/368.pdf>; PMID: 16837430
7. Cabana MD, McKean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, Leong R, Boushey HA, Hilton JF. (2017). Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 140(3):2—9. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3000>
8. Eberl G. (2010) A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. Mucosal Immunol. 3(5):450—60. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.20>
9. Grber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. (2007). Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus GG* as treatment of atopic dermatitis in infancy. Allergy. 62:1270—1276 <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01543.x>
10. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. (1999). Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 28:19—25. PMID: 9890463
11. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. (2000). Probiotics in the management of atopic eczema. Clin Exp Allergy. 30:1604—1610. PMID: 11069570
12. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. (2001). Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebocontrolled trial. Lancet. 357:1076—1079. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04259-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04259-8)

13. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. (2003). Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebocontrolled trial. *Lancet*. 361:1869–1871. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13490-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13490-3)
14. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. (2007). Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebocontrolled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 119:1019–1021. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.608>
15. Kopp MV, Goldstein M, Dietschek A, Sofke J, Heinzmann A, Urbanek R. (2008). Lactobacillus GG has in vitro effects on enhanced interleukin-10 and interferon-gamma release of mononuclear cells but no in vivo effects in supplemented mothers and their neonates. *Clin Exp Allergy*. 38:602–610. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02911.x>
16. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Haahtela T, Savilahti E. (2009). Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 123(2):335–41. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.11.019>
17. Kuitunen M, Viljanen M, Savilahti E. (2007). Probiotics and intestinal permeability in infants with cow's milk allergy and eczema. *Int J Probiotics Prebiotics*. 2:239–244. [http://www.nchpjournal.com/manuscript/uploads/article\\_737.pdf](http://www.nchpjournal.com/manuscript/uploads/article_737.pdf)
18. Kuitunen M. (2013). Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Probiotics and prebiotics*. 13(3):284–286. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328360ed66>
19. Kukkonen K et al. (2007). Probiotics and prebiotic galactooligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 119(1):192–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.09.009>
20. Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. (2009). High intestinal IgA indicates reduced risk for IgE-associated allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol*. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00907.x>
21. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. (2008). Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Pediatrics*. 122:8–12. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1192>
22. Lynch SV, Homer A, Boushey HA. (2016). The Microbiome and Development of Allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 16(2):165–171. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000255>
23. Majamaa H, Isolauri E. (1997). Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 99(2):179–85. PMID: 9042042
24. Maria das Gracias Moura Lins, Marcia Raquel Horowitz, Giselia Alves Pontes da Silva, Maria Eugenia Farias, Almeida Motta. (2010). Oral food challenge test to confirm the diagnosis of cow's milk allergy. *Jornal de Pediatria*. 86(4):119–127. <https://doi.org/doi:10.2223/JPED.2011>
25. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S. (2000). Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 320:412–417. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27285/>; PMID: PMC27285
26. Millara M, Sealea J, Greenland M, Hardy P, Juszcak E, Wilks M, Pantou N, Costeloe K, William, Wade G. (2017). The Microbiome of Infants Recruited to a Randomised Placebo-controlled Probiotic Trial (PIPS Trial). *EBioMedicine* 20:255–262. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.019>
27. Molloy J, Allen K, Collier F, Tang ML, Ward AC, Vuillermin P. (2013). The Potential Link between Gut Microbiota and IgE-mediated Food Allergy in Early Life. *J Environ Res Public Health*. 10:7235–7256. <https://doi.org/10.3390/ijerph10127235>
28. Morita Y, Iwakura H, Ohtsuka H, Kohno Y, Shimojo N. (2013). Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates. *Asia Pac Allergy*. 3:35–41. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.1.35>
29. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, Savilahti E. (2004) Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 114:131–136. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.036>
30. Prescott SL, Dunstan JA, Hale J, Breckler L, Lehmann H, Weston S, Richmond P. (2005). Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 35:1557–1564. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02376.x>
31. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, Paerregaard A. (2003). Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 111:389–395. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12589361> PMID: 12589361
32. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. (2004). Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 145:612–616. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.068>
33. Rutten NB, Gorissen DM, Eck A, Niers LE, Vlieger AM, Besseling-van der Vaart, Budding AE, Savelkoul PH, van der Ent CK, Rijkers GT. (2015). Long Term Development of Gut Microbiota Composition in Atopic Children: Impact of Probiotics. *PLoS One*. 10(9):1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137681>
34. Salivanti E. (2011). Probiotics in the Treatment and Prevention of Allergies in Children *Bioscience Microflora*. 30 (4): 119–128. <https://doi.org/10.12938/bifidus.30.119>
35. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. (2005). Probiotics that modify disease risk. *J Nutr* 135: 1294–1298. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867327>; PMID: 15867327
36. Sepp E, Julge K, Mikelsaar M, Bjorksten B. (2005). Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old Estonian children. *Clin Exp Allergy* 35:1141–1146. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02315.x>
37. Sigman M, Conrad P, Rendon JL, Akhtar S, Eberhardt J, Gamelli RL, Choudhry MA. (2013). Non-invasive measurement of intestinal inflammation following burn injury. *J Burn Care Res*. 34(6). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=23511286>
38. Strachan DP. (2000). Family size, infection and atopy: the first decade of the «hygiene hypothesis». *Thorax* 55(1): 2–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1765943/pdf/v055p000S2.pdf>
39. Suzuki S, Shimojo N, Tajiri Y, Kumemura M, Kohno Y. (2007). Differences in the composition of intestinal Bifidobacterium species and the development of allergic diseases in infants in rural Japan. *Clin Exp Allergy* 37:506–511. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02676.x>
40. Tuohy KM, Rouzaud GC, Bruck WM, Gibson GR. (2005). Modulation of the human gut microflora towards improved health using prebiotics: assessment of efficacy. *Curr Pharm Des* 11:75–90. <https://doi.org/10.2174/1381612053382331>
41. Uberos J, Aguilera-Rodriguez E, Jerez-Calero A, Molina-Oya M, Molina-Carballo A, Narbona-Lopez E. (2017). Probiotics to prevent necrotising enterocolitis and nosocomial infection in very low birth weight preterm infants. *Br J Nutr*. 117(7):994–1000. doi 10.1017/S0007114517000769. Epub 2017 Apr 26. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000769>
42. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, L'O'Connor D. (2015). Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatric Research*. 77:205–213. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.162>
43. Vandenpas Y. (2017). Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients*. 9(7):731. <https://dx.doi.org/10.3390/n9070731>
44. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. (2005). Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 16:65–71. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00224.x>
45. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. (2005). Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis



- syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. 60:494–500. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00514.x>
46. West CE, Jenmalm M Prescott SL. (2015). The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clinical and Experimental Allergy*. 45(1):43–53. <https://doi.org/10.1111/cea.12332>
47. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, Siebers R, Black PN, Crane J. (2013). Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clinical & Experimental Allergy*. 43:1048–1057. <https://doi.org/10.1111/cea.12154>
48. Yao T-C, Chang C-J, Hsu Y-H, Huang J-L. (2010). Probiotics for allergic diseases: Realities and myths. *Pediatr Allergy Immunol*. 21:900–919. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00955.x>
49. Zuccotti GV, Radaelli G. (2007). A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res*. 62:215–220. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3180a76d94>

## Сведения об авторах:

**Шарикадзе Елена Викторовна** — к.мед.н., доц. кафедры педиатрии №1 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

**Охотникова Елена Николаевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика; НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-21-97.

**Шунько Елизавета Евгеньевна** — чл.-корр. НАМН Украины, д.мед.н., проф., зав. каф. неонатологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

**Иванова Т.П.** — Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДИТ». Адрес: г. Киев, ул. Вячеслава Черновола, 28/1.

**Бакаева О.М.** — Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДИТ». Адрес: г. Киев, ул. Вячеслава Черновола, 28/1.

**Старенькая Светлана Яковлевна** — зав. отделением интенсивного выхаживания и ранней реабилитации детей с перинатальной патологией НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Киев, ул. Вячеслава Черновола, 28/1.

**Ситникова О.В.** — научно-исследовательская лаборатория FxMED. Адрес: г. Киев, ул. Вячеслава Черновола, 28/1.

Статья поступила в редакцию 26.03.2018 г., принята к печати 20.08.2018 г.

# ДО УВАГИ АВТОРІВ!

## АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

### Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID id».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору.

**Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summary», «Weekly summary», «Quarterly summary», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

УДК 616.24-008.41-053.2-08:615.233

*О.М. Охотнікова, О.В. Поночевна*

## Можливості комбінованого муколітика — сиропу Пектолван Ц щодо збільшення ефективності антибіотикотерапії гострих респіраторних інфекцій у дітей\*

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

doi 10.15574/SP.2017.88.74

Поширеності захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей сприяють анатомо-функціональні особливості дихальної системи і висока обтяженість алергологічного анамнезу. Порушення процесу фізіологічного очищення дихальних шляхів відбувається як при надмірному утворенні мокротиння, так і при недостатньому. Основою терапії захворювань, що супроводжуються кашлем, є етіотропне лікування — протикашльові або відхаркувальні препарати. Пектолван Ц бере участь у формуванні місцевої імунної відповіді, ефективний у гостру фазу запалення, має хорошу переносимість і безпечність, сприяє скороченню термінів одужання.

**Ключові слова:** кашель, діти, муколітичні препарати, Пектолван Ц.

### **Possibilities of combined mukolytic syrup Pektolvan C to increase the antibiotic therapy efficiency in children with acute respiratory infections**

*E. Okhotnikova, E. Ponochevna*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Respiratory system anatomical and functional peculiarities and highly burdened allergic history contribute to the high prevalence rate of the lower respiratory tract diseases in children. The violation of physiological process of airway clearing is observed both in case of excessive and low sputum production. The basic treatment of diseases with cough is causal treatment that includes antitussive medications or expectorants. Pektolvan C is involved in local immune response and efficient during the acute phase of inflammation, has a good tolerability and safety, and contributes to time reduction of recovery.

**Key words:** cough, children, mucolytic agents, Pektolvan C.

### **Возможности комбинированного муколитика — сиропа Пектолван Ц относительно увеличения эффективности антибиотикотерапии острых респираторных инфекций у детей**

*Е.Н. Охотникова, Е.В. Поночевная*

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

Распространенности заболеваний нижних дыхательных путей у детей способствуют анатомо-функциональные особенности дыхательной системы и высокая отягощенность аллергологического анамнеза. Нарушение процесса физиологического очищения дыхательных путей происходит как при избыточном образовании мокроты, так и при недостаточном. Основой терапии заболеваний, сопровождающихся кашлем, является этиотропное лечение — противокашлевые или отхаркивающие препараты. Пектолван Ц принимает участие в формировании местного иммунного ответа, эффективен в острую фазу воспаления, обладает хорошей переносимостью и безопасностью, способствует сокращению сроков выздоровления.

**Ключевые слова:** кашель, дети, муколитические препараты, Пектолван Ц.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найбільш поширеними захворюваннями у дітей, складаючи до 90% усієї інфекційної патології у дитячому віці. Щорічно в Україні реєструється 4–4,8 млн випадків ГРВІ та грипу [2]. Рівень захворюваності на ГРВІ перевищує рівень усіх інших інфекцій серед дітей у 7–7,5 разу, що у 1,5–3 рази більше, ніж у дорослих [4]. Аналіз статистичних даних показує, що ураження нижніх дихальних шляхів реєструється у 20% хворих на ГРВІ, причому більшість з них складають бронхіти різної етіології [9].

Високій поширеності бронхітів сприяють анатомо-функціональні особливості дихальної системи у дітей, такі як інтенсивне кровопостачання, вузький просвіт бронхів, повільний рух слизу в бронхах і низький рівень імунітету. Наслідком дії цих факторів є швидке висна-

ження захисних механізмів і розвиток запального процесу у стінці бронхів із частковою або повною їх обструкцією. Висока обтяженість сімейного та індивідуального анамнезу з алергії також сприяє розвитку бронхітів у дітей [1,9].

Етіологія гострого та рецидивного бронхітів у більшості дітей пов'язана з інфекційними агентами — парагрипом, грипом, респіраторно-синцитіальним вірусом (РСВ), аденовірусами, пневмококом, гемофільною паличкою. Можливий розвиток позалікарняних бронхітів внаслідок дії внутрішньоклітинних збудників, у тому числі *Mycoplasma*, *Chlamidophila pneumoniae* (до 15–25%), здатних до тривалої персистенції у клітинах епітелію дихальних шляхів [6]. Нові технології визначення респіраторних вірусів показали, що віруси, особливо риновіруси (РВ), є причиною великої частоти

\*Опубликовано: Современная педиатрия. — 2017. — №8 (88). — С. 74–80.

обструктивних порушень. Наявність РВ, як і РСВ, підвищує ризик розвитку астми у дітей у разі перебігу з помірною або важкою інфекцією нижніх дихальних шляхів. Респіраторно-синцитіальний вірус викликає важчі захворювання, особливо при поєднанні РСВ і людського бокавірусу [3,6].

У патогенезі бронхітів велике значення має тропність етіологічних чинників до епітелію дихальних шляхів. Відповіддю на їх вплив є розвиток запальної реакції з гіперсекрецією слизу [13].

Процес фізіологічного очищення дихальних шляхів називається мукоциліарним кліренсом (МЦК). У здорових дітей МЦК є основним механізмом очищення трахеобронхіального дерева. Виведення бронхіального вмісту забезпечується перистальтичними скоординованими рухами дрібних бронхів і війок миготливого епітелію. Здорова людина за добу продукує від 10–15 до 100–150 мл бронхіального секрету. Процес утворення секрету та його виведення є однією із захисних функцій органів дихання. У клінічній практиці зазвичай користуються терміном «мокротиння», яке являє собою суміш бронхіального секрету і слини. Бронхіальний секрет у чистому вигляді можна отримати тільки під час бронхоскопії. Підвищення в'язкості мокротиння порушує координовану роботу МЦК. На функцію миготливого епітелію негативно впливають токсини вірусів і бактерій. У результаті порушення дренажної функції бронхів рефлекторно виникає кашель, роль якого полягає у фізіологічному очищенні дихальних шляхів від патологічних речовин. Однак, на відміну від МЦК, кашель має допоміжне значення в очищенні трахеобронхіального дерева. Кашель є першою ланкою в ланцюгу елементів, спрямованих на поліпшення роботи МЦК [1,2,13]. Порушення МЦК відбувається як при надмірному утворенні мокротиння, так і при недостатньому, що призводить до застою мокротиння (мукостазу), внаслідок чого страждає дренажна функція бронхів і порушується вентиляційна функція легень, знижується ефективність захисних механізмів — мукоциліарного транспорту і кашлю, наростає колонізація бронхів патогенною мікрофлорою. Порушення транспорту мокротиння призводить до підтримки і прогресії запалення, а отже і до бронхообструкції [13].

Одним із клінічних проявів гіперреактивності дихальних шляхів є кашель. У формуванні кашльового рефлексу беруть участь:

- кашльові рецептори, розташовані по ходу гортані, трахеї, бронхів, плеври, слухового проходу, порожнини носа, приносних пазух, глотки, перикарда, діафрагми, шлунка;
- аферентні нерви;
- кашльовий центр, розташований у довгастому мозку;
- еферентні нерви;
- дихальні м'язи [9,15].

У дітей раннього віку, у зв'язку із морфофункціональними особливостями органів дихання, кашльовий рефлекс недосконалий. Тому при інфекціях дихальних шляхів у новонароджених і дітей перших місяців життя кашель часто відсутній. Крім того, кашель може бути причиною відмови від їжі, відрижки і блювання, а в деяких випадках не виконується дренажна функція дихальних шляхів [9].

При пошкодженні миготливого епітелію порушується бар'єрна функція бронхіального дерева, що створює умови для скупчення в бронхах в'язкого слизу. Трофічні розлади, що виникають разом із порушенням місцевої імунної відповіді та обмеженням дренажної функції бронхів різного калібру, полегшують контамінацію дихальних шляхів бактеріальною флорою із розвитком глибоких некротичних процесів у стінці бронха. Поширення запального процесу на підслизовий і м'язовий шари в умовах застою бронхіального секрету та ослаблення факторів місцевого захисту може призводити до поширення запалення, тобто до пневмонії, або до утворення рубців і деформації бронхіального дерева, тобто до хронізації процесу [3].

Лікування бронхітів включає етіотропну, патогенетичну і симптоматичну терапію. Так, при вірусній етіології гострого простого бронхіту лікування переважно спрямоване на розрідження та евакуацію мокротиння. Із цією метою залежно від характеру кашлю призначають муколітичні препарати і відхаркувальні засоби [5]. З обережністю треба ставитися до застосування у дітей таких засобів, як йодид калію, гідрокарбонат натрію, препаратів термопсису, оскільки вони стимулюють відхаркування за рахунок трансудації плазми і посилення перистальтики дрібних бронхів, що, у свою чергу, провокує розвиток синдрому бронхіальної обструкції. Також не показані у терапії бронхіту препарати, що впливають на кашльовий центр [4,7].

Для поліпшення дренажної функції бронхів і реологічних властивостей мокротиння при підвищенні продукції густого в'язкого секрету

використовують мукоактивні препарати — муколітики і мукорегулятори (амброксол, карбоцистеїн та інші). Ці препарати зменшують в'язкість мокротиння, покращують мукоциліарний транспорт і зменшують адгезію бактерій (*Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*) до епітеліальних клітин дихальних шляхів. Їх дія не обмежується тільки впливом на компоненти секрету. Деякі з них мають протизапальні, а також прямі та непрямі антиоксидантні властивості [13]. Прямі антиоксидантні властивості мукоактивних препаратів (N-ацетилцистеїну, карбоцистеїну, амброксолу) пов'язані з їх здатністю до взаємодії з електрофільними групами вільних радикалів.

Одним з найчастіше використовуваних мукоактивних препаратів є амброксол — лікарський засіб, який належить до класу муколітиків. Цей препарат, як відомо, є активним метаболітом бромгексину — синтетичного похідного алкалоїду вазіцину. Амброксол — це активна речовина з довгою історією, яка впливає на фізіологічну продукцію та транспортування слизу у бронхах. Отже, амброксол є «секретолітичною терапією при гострих і хронічних захворюваннях бронхолегеневої системи, що пов'язані з ненормальною секрецією слизу та порушенням його транспорту». Механізм дії амброксолу є багатофакторним.

Амброксол діє безпосередньо на миготливі епітеліоцити, змінюючи реологічні властивості слизу, тим саме поліпшуючи секрецію слизової оболонки дихальних шляхів і збільшуючи МЦК. Механізм дії амброксолу пов'язаний зі стимуляцією утворення трахеобронхіального секрету зниженої в'язкості за рахунок зміни хімізму його мукополісахаридів. Головною фармакологічною властивістю препарату є стимулювання синтезу компонентів сурфактанту, тобто продукції фосфатидилхоліну з накопиченням пластинчастих тіл в альвеолоцитах 2 типу [16]. Амброксол, таким чином, стимулює продукцію сурфактанту, підвищуючи його синтез, секрецію і гальмуючи його розпад. Функціональна роль сурфактанту полягає не тільки в його здатності знижувати поверхневий натяг в альвеолах, але й збільшувати легеневий комплаєнс для запобігання ателектазу в кінці видиху. Крім того, сурфактант, як поверхнево-активна речовина, відіграє важливу роль у «механічному» захисті легень, ефективно очищуючи їх від вдихуваних патогенів та токсичних речовин [6], підвищує активність мононуклеарних фагоцитів, є потенційним інгібіто-

ром активації протеолітичних ферментів вірусів і містить такі антиоксидантні молекули, як супероксиддисмутаза і каталаза [18,19]. Ці сурфактант-асоційовані ферменти активують як пряму дію амброксолу на кисневі радикали, так і здатність його впливати на запальні клітини дихальних шляхів і таким чином запобігати пошкодженню останніх молекулами перекисного окислення [16].

Сурфактант, як один із компонентів місцевого захисту легень, перешкоджає проникненню в клітини епітелію патогенних мікроорганізмів. Також він посилює активність війок миготливого епітелію, що в поєднанні з поліпшенням реологічних властивостей бронхіального секрету призводить до ефективного очищення дихальних шляхів, допомагаючи хворому добре відкашлювати мокротиння [20]. Стимулюючи продукцію сурфактанту, амброксол позитивно впливає на перебіг захворювань, що пов'язані з дефіцитом сурфактанту, через альтернативні клітинно-специфічні модуляції експресії білків сурфактанту.

Останніми роками з'явилися публікації про протизапальні та антиоксидантні властивості амброксолу [18], які можна пояснити його впливом на вивільнення кисневих радикалів і втручанням у метаболізм арахідонової кислоти у вогнищі запалення. Амброксол виявляє антиоксидантну активність завдяки прямому очищенню і захисту клітинних структур від реактивних видів кисню, інгібує прозапальні медіатори лейкоцитів. Терапевтичний вплив амброксолу на опосередковане нейтрофілами пошкодження тканин при гострому запаленні обумовлений пригніченням виділення еластази, зменшенням накопичення гіпохлорної кислоти, а також пригніченням активності мієлопероксидази і відновленням антиелазазної активності  $\alpha 1$ -інгібітору протеїназ ( $\alpha 1$ -анти-трипсину) [19]. Амброксол здатний інгібувати вивільнення гістаміну, лейкотрієнів і цитокінів із лейкоцитів та опасистих клітин, тим саме впливаючи на розвиток реакції гіперчутливості негайного типу. Взаємодіючи з базофілами, моноцитами і нейтрофілами, амброксол здатний впливати на пізню фазу запалення, у тому числі і в тканинах за межами легень. У базофілах амброксол інгібує не тільки вивільнення гістаміну, але й утворення інтерлейкіну-1 (IL-1) та інтерлейкіну-3 (IL-3). У гранулоцитах препарат здатний зменшувати утворення супероксид-аніону і лейкотрієну В<sub>4</sub> [3,8]. У деяких дослідженнях [8] показано, що амброксол

зменшує продукцію мононуклеарними клітинами фактору некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерферону- $\gamma$ . Він пригнічує синтез TNF- $\alpha$ , інтерферону- $\gamma$  та IL-2, IL-12 також у бронхоальвеолярній рідині, що максимально виразне на 3–4-у добу захворювання, а також підвищує рівень IL-6 у бронхоальвеолярній рідині на 4–6-у добу хвороби [8]. Крім того, амброксол впливає на рівень імуноглобулінів A та G (IgA, IgG) в ній та інгібує активацію фосфоліпази A2 [8].

Встановлений вплив амброксолу на реплікацію вірусів грипу A при експериментальній вірусній інфекції у мишей. Виявилось, що препарат значно пригнічує розмноження вірусів і підвищує виживаність заражених мишей. При цьому найбільш виразний ефект спостерігався при дозі амброксолу 10 мг/кг на добу, тоді як більш високі дози були менш ефективними [18].

Переваги, зумовлені протизапальною та антиінфекційною дією амброксолу, посилюються також потужними знеболювальними властивостями цієї молекули, що пов'язані з блокуванням натрієвих каналів сенсорних нейронів, як і в інших місцевих анестетиків. Місцеві анестезіологічні властивості амброксолу були описані в 1977 році, але лише нещодавно було пояснено основний молекулярний механізм даного ефекту [12,17]. Враховуючи знеболювальний ефект, амброксол може бути ефективним у послабленні болю, асоційованому з інфекціями верхніх дихальних шляхів. Так, за результатами постмаркетингового дослідження ефективності сиропу від кашлю з амброксолом встановлено доцільність його використання не тільки як муколітичного засобу, але й такого, що заспокоює кашель у разі подразнення горла (43%), сприяє ліквідації подразнення горла (15%), знімає болючість у горлі (28%) [22]. Антифібротичні властивості амброксолу в умовах тривалого курсу застосування (3 місяці) виявлені у хворих, які отримували променеву терапію після лобектомії з приводу раку легень [1].

Широкий діапазон досліджень токсичності амброксолу гідрохлориду проводився у період з 1973 по 1986 роки [18]. Усі необхідні кінцеві точки токсичності були адекватно і ретельно розглянуті. Як показали групи відновлення, всі спостережувані побічні ефекти були зворотними. Амброксол не був ембріотоксичним та тератогенним у пероральних дозах до 3000 мг/кг у щурів та 200 мг/кг у кроликів. Крім того, це

не впливало на фертильність та постнатальний розвиток цих тварин. Цей препарат не був мутагенним у мікроядерному тесті Ames і кістковому мозку мишей. Загалом амброксол є ретельно дослідженим препаратом з добре встановленим сприятливим профілем безпеки у тварин, що підтверджено широкомасштабним терапевтичним застосуванням у людей [18].

Розмаїття механізмів дії, що притаманні амброксолу, чітко демонструє його терапевтичний потенціал, який не обмежується тільки мукоактивними властивостями.

Муколітики, на відміну від відхаркувальних засобів, розріджують мокротиння, впливаючи на молекулу муцину [20] (табл. 2).

Карбоцистеїн являє собою похідне цистеїну — карбоксиметилцистеїну, що має низку зовсім інших характеристик, які істотно відрізняють його від ацетилцистеїну. Карбоцистеїн зменшує число келихоподібних клітин і знижує секрецію слизу, нормалізує кількісне співвідношення кислих і нейтральних сіаломуцинів секрету, відновлює в'язкість та еластичність слизу. Він сприяє регенерації слизової оболонки дихальних шляхів, нормалізує структуру, активує діяльність миготливого епітелію, що покращує МЦК.

Карбоцистеїн чинить муколітичний ефект, оскільки змінює в'язкість бронхіального секрету, і мукорегуляторний ефект, збільшуючи синтез сіаломуцинів [5]. Мукорегуляторна дія пов'язана з активацією сілової трансферази — ферменту келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів, що формують склад бронхіального секрету. При цьому відбувається зниження синтезу нейтральних і підвищення продукції кислих муцинів, що відновлює баланс між сілофукомуцинами, збільшуючи плинність слизу та його видалення [7].

Мукорегуляторна дія карбоцистеїну також пов'язана зі збільшенням транспорту іонів хлору в епітелії дихальних шляхів, що впливає на вміст води в слизовому шарі, нормалізує МЦК і сприяє видаленню мокротиння [6]. Під дією карбоцистеїну відбувається регенерація слизової оболонки і відновлення її структури, зменшення гіперплазії та нормалізація кількості келихоподібних клітин, особливо в термінальних бронхах, і стимуляція рухової функції в'язкого епітелію дихальних шляхів.

Карбоцистеїн відновлює секрецію імунологічно активного секреторного імуноглобуліну A (sIgA) і кількість сульфгідрильних груп компонентів слизу (імуномодулююча дія), що особ-

ливо важливо у дітей з повторними респіраторними інфекціями і висуває карбоцистеїн на перший план серед найсучасніших і перспективних мукоактивних препаратів [12,18]. IgA становить приблизно 15–20% загального пулу імуноглобулінів крові. Він також виявляється в слизу, який утворюється у шлунку, легенях і кишечнику, що захищає від зв'язування мікробів з епітеліальними клітинами респіраторного і травного трактів. Він існує у двох формах: IgA1 (90%) і IgA2 (10%), які відрізняються за структурою. IgA1 виявляється в сироватці і продукується В-лімфоцитами кісткового мозку, тоді як IgA2 продукується В-лімфоцитами слизових оболонок і секретується в молозиво, материнське молоко, слізу рідину і слину [5]. Рівень IgA у людини змінюється залежно від його віку, факторів зовнішнього середовища і стану здоров'я. З віком цей показник зменшується. Так, у дітей віком від 0 до 3 років вміст IgA у слині дорівнює 370–670 мкг/мл, а з 8 років і у дорослих нормальним рівнем вважається 115,3–299,7 мкг/мл [11].

Натепер доведено протизапальну дію карбоцистеїну: він знижує експресію антигена ICAM-1 у легенях, тим саме пригнічує розвиток риновірусної інфекції, що є потужним індуктором синтезу прозапальних цитокінів, включаючи IL-1, IL-6 та IL-8. Крім того, карбоцистеїн знижує ураження клітин фарингеального епітелію бактеріями, зокрема пневмококом [21]. Антиоксидантну дію карбоцистеїну обумовлено зменшенням внутрішньоклітинного окислення в епітеліальних клітинах дихальних шляхів. Карбоцистеїн підвищує ефективність антибактеріальної терапії, добре поєднується з інгаляційними глюкокортикостероїдами і бронхолітиками. Дія препарату проявляється на всіх рівнях респіраторного тракту — як на рівні слизової оболонки бронхіального дерева, так і носоглотки, приносних пазух і середнього вуха. Прямим показанням до застосування карбоцистеїну є кашель із в'язким мокротинням, що погано відкашлюється [7].

Значення антибіотикотерапії гострих респіраторних інфекцій бактеріальної етіології важко переоцінити. Однак широке нераціональне їх застосування призводить до зростання рівня резистентності та зменшення ефективності етіотропної терапії антибіотиками. Більше того, близько 99% усіх бактерій існують на Землі у формі біоплівки. Біоплівки — це форма організації життєдіяльності мікроор-

ганізмів. Біоплівки створюються бактеріями і складаються безпосередньо з клітин бактерій та матриксу — скелету, який утримує усі бактерії в одній структурі. Метою існування біоплівки є захист наявних у ній мікроорганізмів від зовнішніх факторів: дії температур, висушування, ультрафіолетового випромінювання, а також гуморальних та клітинних чинників захисту макроорганізму.

Саме тому в сучасних умовах надзвичайно важливим є раціональне, продумане призначення антибіотиків, що дозволяє максимально реалізувати їх протимікробну активність.

Завдяки специфічним властивостям амброксолу та карбоцистеїну, можна позитивно впливати на ефективність антибіотикотерапії.

Амброксол пригнічує колонізацію інфекційних агентів, реплікацію деяких вірусів, знижує тропність бактерій до епітеліальних клітин дихальних шляхів і збільшує фармакологічну дію антибіотиків. Одночасне застосування амброксолу збільшує ефективність антибіотиків при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів. У дослідженні, де вивчалась ефективність лікування дітей із позалікарняною пневмонією з використанням орального еритроміцину та амоксициліну, при додаванні амброксолу гідрохлориду було показано клінічне поліпшення симптоматики після 3–4 днів прийому комбінованої терапії [11]. Ці результати пояснювалися не тільки безпосереднім впливом амброксолу на взаємодію фагоцитуючих клітин з бактеріальним агентом, але й збільшенням концентрації антибіотику в бронхіальному секреті і легеневої тканині. Цей ефект, як було показано в інших дослідженнях [14], спостерігається при використанні антибіотиків різних груп (пеніцилінів, цефалоспоринових та макролідів), і це, ймовірно, зумовлене тим, що амброксол може впливати на альвеолярну і бронхіальну прохідність. Принципи та співавт. [17] вивчали взаємодію амброксолу та антибіотиків (амоксициліну, ампіциліну, еритроміцину) у дітей із гострими інфекціями нижніх дихальних шляхів. У дітей, що приймали амброксол та антибіотики, спостерігалось значне клінічне та рентгенологічне покращання порівняно з дітьми, які отримували тільки антибіотики. Незважаючи на те, що амброксол не зареєстрований для використання в оториноларингологічній практиці, результати дослідження, проведеного у дітей з отитом [22], свідчать про те, що амброксол позитивно вплинув на низку об'єктивних показників (наприклад,

непрозорість барабанної перетинки середнього вуха, тимпанограму, гіпоакусію), а також клінічні прояви (зокрема відчуття закупорки вух, утруднення носового дихання і ринорею). У дітей із синуїтами лікування амброксолом призводило до скорочення тривалості протизапального лікування та антибіотикотерапії [22].

Амброксол також захищає цілісність тканини, пригнічуючи колонізацію інфекційних агентів за рахунок зниження адгезії бактерій до епітеліальних клітин дихальних шляхів. Цей ефект досягається не лише шляхом активації мукоциліарного транспорту, але й за допомогою модифікації мембранних рецепторів клітин і клітинних поверхневих електричних потенціалів [20]. Також цікавою є здатність амброксолу збільшувати фармакологічну активність антибіотиків і зменшувати утворення біоплівки штамами *P. aeruginosa*, діючи на їх геном і рівень активності ферментів [9,15].

Вплив амброксолу на біоплівки, що утворені мукоїдними штамами *P. aeruginosa*, проявляється також у порушенні їх мікроструктури і товщини, що продемонстровано даними електронної мікроскопії. Число бактеріальних колоній в інтубаційних трубках у тварин, яких лікували амброксолом, було значно нижчим порівняно із суб'єктами, які отримували фізіологічний розчин на 4-й і 7-й день від початку терапії. Цитокінова відповідь, а саме рівень інтерферону- $\gamma$  і співвідношення вмісту INF- $\gamma$  та інтерлейкіну-10, також були менш виразними після терапії амброксолом. В іншому експериментальному дослідженні терапія амброксолом зменшувала товщину біоплівки, збільшувала її порозність і знижувала середню дистанцію дифузії. Крім того, амброксолу властива значна антагоністична активність щодо механізму формування біоплівки [10,16].

Окрім того, в останні роки був показаний вплив амброксолу на реплікацію вірусів грипу А при експериментальній вірусній інфекції у мишей. Встановлено, що амброксол значно пригнічує розмноження вірусів і суттєво підвищує виживання заражених мишей. При цьому найвиразніший ефект спостерігався при дозі амброксолу 10 мг/кг на добу, тоді як більш високі дози були менш ефективними [18].

Є дані, що вказують на наявність фармакокінетичного синергізму між карбоцистеїном і антибіотиками, що дозволяє останнім легко проникати через гемато-бронхіальний бар'єр [12,21]. Асоціація антибіотика (зокрема амоксициліну) та карбоцистеїну визначає збільшен-

ня концентрації антибіотика у бронхіальному секреті (у тому числі гнійному), забезпечує антибактеріальну дію в короткий термін із значущою терапевтичною перевагою [12].

Отже, існують достовірні наукові дані про здатність амброксолу і карбоцистеїну підвищувати концентрацію антибіотиків у бронхіальному секреті та легеневої тканині. Важливе значення має властивість амброксолу руйнувати біоплівку та запобігати їх утворенню.

Поява препаратів з фіксованою комбінацією молекул амброксолу і карбоцистеїну стала новим кроком у терапії багатьох бронхообструктивних захворювань і розширила можливості мукоактивної терапії [15].

Комбінований муколітик сироп Пектолван Ц при асоційованому застосуванні з антибіотиками дозволяє підвищити ефективність антибіотикотерапії, що проводиться.

У цьому плані увага лікарів спрямована на препарат Пектолван Ц, до складу якого входять амброксолу гідрохлорид та карбоцистеїн. Випускається він у вигляді сиропу у флаконі по 100 мл (у 5 мл сиропу міститься 15 мг амброксолу гідрохлориду та 100 мг карбоцистеїну). Препарат має приємний аромат полуниці, не містить спирту, що робить його застосування безпечним у дітей. Показаннями до призначення Пектолвану Ц є: гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів, які супроводжуються утворенням секрету, що важко відділяється, а саме хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонія, бронхоектатична хвороба, респіраторний дистрес-синдром, лікування ускладнень після хірургічних втручань на легенях.

Зважаючи на супровідні речовини (глюкоза, сорбіт, аспартам), що містяться у сиропі, хворим на деякі метаболічні захворювання слід уникати прийому даної форми препарату.

Існує велика база даних щодо використання амброксолу і карбоцистеїну, які свідчать про їх значну безпечність і добру переносимість [18,20]. Їхні можливі побічні явища добре відомі, відповідні попередження і застереження зазначені в інструкції.

Отже, амброксол і карбоцистеїн володіють різноманітними та незалежними механізмами дії. Усі наведені дані свідчать про те, що одночасне застосування амброксолу і карбоцистеїну, у складі сиропу Пектолван Ц, окрім підвищення мукоактивної дії, дозволяє реалізувати ряд наступних ефектів: імуномодуючу дію, антиоксидантну активність, підвищення проник-

нення антибіотиків у бронхіальний секрет та слизову оболонку бронхів, руйнувати біоплівки та запобігати їх утворенню.

Таким чином, Пектолван Ц може бути рекомендований як комбінований муколітик для

більш ефективного розрідження та виведення в'язкого мокротиння з трахеобронхіального дерева, а також з метою підвищення ефективності антибіотикотерапії ГРІ, спричинених бактеріальною флорою.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. Кашель: диагностика и лечение (Лекция для врачей) / И.Г. Березняков. — Киев, 1998. — 28 с.
2. Буряк В.Н. Особенности терапевтической тактики при остром бронхите у детей / В.Н. Буряк // Здоров'я України. — 2014. — Тематичний номер, вересень. — С. 44—45.
3. Горленко О.М. Кашель як симптом, шляхи корекції / О.М. Горленко, О.Ю. Александров, М.Я. Александрова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — №2 (03). — С. 51—54.
4. Досвід застосування препарату Пектолван Ц в комплексній терапії бронхолегеневих захворювань у дітей / Марушко Ю.В., Гищак Т.В., Мика М.Ю., Марушко Є.Ю. // Здоров'я України. — 2015. — Тематичний номер, грудень. — С. 48—50.
5. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему / О.В. Зайцева // РМЖ. — 2003. — Т.11, №1. — С.40—42.
6. Кривопустов С.П. Комбінована мукоактивна терапія захворювань дихальних шляхів у дітей, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету / С.П. Кривопустов // Здоровье ребенка. — 2017. — Т.12, №2. — С. 33—35.
7. Майданник В.Г. Коментар до протоколів лікування гострих бронхітів у дітей / В.Г. Майданник // ПАГ. — 2005. — №5. — С.45—48.
8. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко // РМЖ. — 2002. — Т.10, №4. — С.23—27.
9. Охотникова Е.Н. Бронхообструктивный синдром инфекционного и аллергического генеза у детей: сложности дифференциальной диагностики и выбора муколитической терапии / Е.Н. Охотникова // Современная педиатрия. — 2012. — №2 (42). — С. 76—80.
10. Охотникова О.М. Пріоритетні напрямки підвищення ефективності мукоактивної терапії у лікуванні бронхолегеневих захворювань дітей / О.М. Охотникова, О.В. Поночевна // Современная педиатрия. — 2017. — №4 (84). — С. 41—47.
11. Поночевна О.В. Ефективність використання Пектолвану Ц в терпії захворювань нижніх дихальних шляхів інфекційного та алергічного генезу у дітей молодшого шкільного віку / О.В. Поночевна // Збірник наук. пр. співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. — 2014. — Вип.23, кн.3. — С.353—357.
12. Симонова О.И. Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы / О.И. Симонова // Вопросы совр. педиатрии. — 2014. — Т.13, №1. — С. 26—32.
13. Сорока Ю.А. Муколитическая терапия в педиатрической практике / Ю.А. Сорока, И.Н. Прохорова // Клінічна педіатрія. — 2010. — №1(22). — С. 9—15.
14. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия: практическое руководство / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлова. — Москва, 2000. —С. 89—90.
15. Юлиш Е.И. Патогенетические обоснования назначения муколитических средств при респираторных заболеваниях у детей / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2015. — №1 (60). — С. 12—15.
16. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood / Davide Paleari, Giovanni A Rossi, Gabriele Nicolini [et al.] // Expert Opin. Drug Discov. — 2011. — Vol.6(11). — P.1203—1214.
17. Comparison between penetration of amoxicillin combined with carbocysteine and amoxicillin alone in pathological bronchial secretions and pulmonary tissue / Braga P.C., Scaglione F., Scarpazza G. [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol Res. — 1985. — Vol.5(5). — P.33—40.
18. Malerba Mario Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update / Mario Malerba, Beatrice Ragnoli // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. — 2008. — Vol.4(8). — P.1119—1129.
19. Multicenter study on the treatment of secretory otitis media with Ambroxol. Importance of a surface-tension lowering substance. 4th Cong of the European Society of Pneumology (SEP) — New Aspects in the Treatment of Pneumology and Upper Airways Diseases, Milan & Stresa 23 — 28 September 1985 / Passali D., Zavattini G., Calogero B. [et al.] // Respiration. — 1987. — Vol.51 (Suppl 1). — P. 52—9.
20. Rogers D. F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases / D. F. Rogers // Respir. Care. — 2007. — №52. — P. 1176—1193.
21. S-carboxymethylcystein inhibits the attachment of Streptococcus pneumoniae to human pharyngeal epithelial cells / Gulcin Cakan, Mustafa Turkoz, Tolga Turan [et al.] // Microbial Pathogenesis. — 2003. — Vol.34. — P. 261—265.
22. The use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in nasal and paranasal sinuses in children / Golusinski W., Szmaja Z., Szyfter W. [et al.] // Otolaryngol Pol. — 1996. — Vol.50 (6). — P. 599—606.

## Сведения об авторах:

**Охотникова Елена Николаевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика; НДСБ «ОХМАТДЕТ». Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-21-97.

**Поночевная Елена Викторовна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 21.08.2017 г.



оновлений\*

# Пектолван Ц

Пектолван



Ц покращення реологічних властивостей бронхіального слизу<sup>1</sup>

Ц значна активізація дренажної функції бронхів<sup>1</sup>

Ц підсилення ефектів антибіотиків<sup>1</sup>

Скорочена інструкція для медичного застосування: Пектолван Ц - комбінований лікарський засіб, до складу якого входять амброксолу гідрохлорид та карбоцистеїн. Лікарська форма: сироп. Фармакотерапевтична група: муколітичні засоби. Комбінації. Код АТХ R05CB10. Фармакологічні властивості. Пектолван Ц - комбінований муколітичний і відхаркувальний засіб, що містить збалансовану комбінацію двох медичних інгредієнтів - амброксолу та карбоцистеїну. Показання: гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів, які супроводжуються утворенням секрету, що важко відділяється: ХОЗЛ; пневмонія; бронхіальна астма з тяжким відходженням мокротиння; бронхоектактична хвороба; респіраторний дистрес-синдром; лікування ускладнень після оперативних втручань на легенях; при догляді за трахеостомаю; до і після бронхоскопії. Запальні захворювання середнього вуха та придаткових пазух. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у період загострення. Спосіб застосування:

**Дітям від 2 до 6 років - по 2,5 мл 2-3 рази на добу.**

**Дітям віком від 6 до 12 років - по 5 мл 2-3 рази на добу.**

**Дорослим та дітям віком від 12 років - 10 мл 3 рази на добу.**

Побічні ефекти: реакції гіперчутливості, шкірний висип, нудота, діарея.

Умови зберігання: **зберігати при температурі не вище 25°C**. Не охолоджувати. Термін придатності після розкриття флакону 60 діб при температурі не вище 25°C.

\* - мається на увазі зміна дизайну упакувань лікарського засобу Пектолван Ц, вилучення зі складу лікарського засобу барвників та зміна умов зберігання згідно з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Пектолван Ц сироп. 1- Охотнікова О.М. Пріоритетні напрями підвищення ефективності мукоактивної терапії у лікуванні бронхолегеневих захворювань у дітей.

Для отримання більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Виробник: ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080, Україна, тел.: 044-496-87-87, e-mail: info@farmak.ua

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

РП № UA/10675/01/01 від 10.08.2018

УДК 616.321/322-002-08:615.33

**I.B. Гогунська**

## Місце топічних препаратів у лікуванні тонзилофарингітів

ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):120-126; doi 10.15574/SP.2018.93.120

Гострий тонзилофарингіт (ГТФ) — це гостре інфекційне запалення слизової оболонки і лімфатичних структур ротоглотки. Термін ГТФ є збірним для позначення гострого запалення піднебінних мигдаликів (гострий тонзиліт) і гострого запалення задньої стінки глотки (гострий фарингіт), тому що зазвичай має місце запалення обох локалізацій.

Гострий тонзилофарингіт є поліетіологічним захворюванням і вимагає обов'язкового етіологічного розшифрування. Призначення системної антибіотикотерапії при гострому тонзиліті показано лише у випадку доведеної бактеріальної етіології захворювання. При гострому і загостренні хронічного фарингіту, що не супроводжуються виразним погіршенням загального стану, буває достатньо симптоматичного лікування. Неускладнений фарингіт зазвичай не вимагає системного призначення антибіотиків. У цій ситуації обґрунтованим є застосування не системної, а місцевої протимікробної терапії.

Усім вимогам до місцевої терапії ГТФ відповідає препарат Гексорал® Спрей, протимікробна дія якого пов'язана з пригніченням окислювальних реакцій метаболізму мікроорганізмів (антагоніст тіаміну). Ефективність і безпека застосування препарату для місцевої терапії ГТФ доведена численними клінічними дослідженнями.

**Ключові слова:** тонзилофарингіт, лікування, антибіотикотерапія, місцева терапія, гексетидин.

### Place of topical drugs in the treatment of tonsillopharyngitis

*I.V. Hohunska*

SI «Kolomiichenko Institute of Otolaryngology NAMS of Ukraine», Kyiv

Acute tonsillopharyngitis (ATP) is an acute infectious inflammatory disease of mucous membrane and lymph structures of oropharyngeal cavity. The term is catch-all word for designation of the acute inflammation of the palatal tonsil (acute tonsillitis) and acute inflammation of the posterior pharyngeal wall (acute pharyngitis), due to the fact that usually both sites are involved in inflammation process.

Acute tonsillopharyngitis is a polyaetiological disease and requires obligatory aetiological clarification. The administration of systemic antibiotic therapy for acute tonsillitis is indicated only if bacterial aetiology of the disease is proven. In acute and exacerbation of chronic pharyngitis, not associated with severe general status deterioration, symptomatic treatment may be sufficient. Non-complicated pharyngitis usually does not require systematic antibiotics. Under these circumstances, topical antimicrobial therapy is justified instead of systemic one.

All the requirements for topical therapy of ATP conforms with the drug "Hexoral®", antimicrobial effect of which is associated with the oxidative reaction inhibition of the metabolism of microorganisms (thiamine antagonist). Its efficiency and safety for the topical therapy of ATP has been proved by numerous clinical studies. Adverse reactions are possible.

**Key words:** tonsillopharyngitis, treatment, antibiotic therapy, topical therapy, hexetidine.

### Место топических препаратов в лечении тонзиллофарингитов

*I.B. Gogunskaya*

ГУ «Институт отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченка НАМН Украины», г. Киев

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) — это острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки. Термин ОТФ является собирательным для обозначения острого воспаления поднебных миндалин (острый тонзиллит) и острого воспаления задней стенки глотки (острый фарингит), потому что чаще имеет место воспаление обеих локализаций.

Острый тонзиллофарингит является полиэтиологическим заболеванием и требует обязательной этиологической расшифровки. Назначение системной антибиотикотерапии при остром тонзиллите обосновано только в случае доказанной бактериальной этиологии заболевания. При остром и обострении хронического фарингита, не сопровождающимся выраженным ухудшением общего состояния, бывает достаточно симптоматического лечения. Неосложненный фарингит чаще всего не требует системного назначения антибиотиков. В этой ситуации обосновано применение не системной, а местной противомикробной терапии.

Всем требованиям к местной терапии ОТФ соответствует препарат Гексорал® Спрей, противомикробное действие которого связано с угнетением окислительных реакций метаболизма микроорганизмов (антагонист тиамина). Эффективность и безопасность применения препарата для местной терапии ОТФ доказана многочисленными клиническими исследованиями.

**Ключевые слова:** тонзиллофарингит, лечение, антибиотикотерапия, местная терапия, гексетидин.

Гострий тонзилофарингіт (ГТФ) є одним з найпоширеніших інфекційних захворювань у світі. Біль у горлі посідає друге місце за частотою скарг при гострих респіраторних захворюваннях (ГРЗ) після кашлю [1]. У США щорічно лікарями загальної практики та педіатрами здійснюється до 15 мільйонів консультацій у зв'язку з подібною скаргою.

Гострий тонзилофарингіт — це гостре інфекційне запалення слизової оболонки і лімфатичних структур ротоглотки (піднебінні мигдалики, лімфоїдні фолікули задньої стінки глотки). Термін ГТФ є збірним для позначення гострого запалення піднебінних мигдаликів (гострий

тонзиліт) і гострого запалення задньої стінки глотки (гострий фарингіт), тому що зазвичай має місце запалення обох локалізацій.

Гострий тонзилофарингіт є поліетіологічним захворюванням і вимагає обов'язкового етіологічного розшифрування. Провідну позицію серед вірусних збудників займають аденовірус, вірус Епштейна—Барра та ентеровірус, проте до запалення лімфоїдного глоткового кільця можуть призводити й інші респіраторні віруси [23].

Бактеріальна етіологія виявляється у 25–30% випадків. Основний і найбільш значущий бактеріальний збудник ГТФ — β-гемолі-

тичний стрептокок групи А (БГСА), який значно поступається за частотою вірусним збудникам, рідше — стрептококи груп С і G, гонококи, анаероби, дифтерійна паличка. Ще рідше в якості етіологічного чинника виступає грибоквіна інфекція.

Вважається, що вірусні форми ГТФ переважають у дітей до трьох років (70–90%), після п'яти років частішають бактеріальні форми (до 30–50%). Збудниками гострого запалення піднебінних мигдаликів можуть бути й інші бактерії — спірохети (ангіна Симановського—Плаута—Венсана), анаероби. Гострий тонзиліт (ГТ) є одним з основних симптомів таких захворювань, як дифтерія (*Corynebacterium diphtheriae*) і гонорея (*Neisseria gonorrhoeae*).

Клінічна картина гострого фарингіту (ГФ) характеризується дертям, сухістю, дискомфортом і болем у горлі при ковтанні, рідше спостерігається загальне нездужання, підвищення температури. При запаленні тубофарингеальних валиків біль зазвичай іррадіює у вуха. При пальпації може відзначитися болючість і збільшення верхніх шийних лімфовузлів. При фарингоскопії — гіперемія задньої стінки глотки і піднебінних дужок, окремі запалені лімфоїдні гранули, але при цьому відсутні характерні для ангіни ознаки запалення піднебінних мигдаликів. Слід пам'ятати, що ГФ може бути першим проявом деяких інфекційних хвороб — кору, скарлатини, корової краснухи. У ряді випадків потрібне проведення диференціальної діагностики з хворобою Кавасакі і синдромом Стівенса—Джонсона.

Системна антибактеріальна терапія (АБТ) неефективна при вірусних тонзилітах; не запобігаючи бактеріальній суперінфекції, вона потенціює розмноження бактеріальної флори, нечутливої до протимікробного препарату, а також грибів, не кажучи про можливі побічні дії препаратів. Тому у світовій літературі це питання зараз майже не дискутується, а основну масу хворих на ГТ рекомендується вести без антибіотиків. Застосування АБТ слід обмежити тільки доведеними випадками стрептококових тонзилітів. Це обумовлено тим, що недиагностований або неадекватно пролікований стрептококовий тонзиліт загрожує (хай і дуже рідкісними) як гнійними (лімфаденіт, абсцеси глотки), так і системними (гостра ревматична лихоманка, гломерулонефрит, PANDAS-синдром [34]) ускладненнями. Загалом АБТ отримують 15–30% дітей і близько 5–15% дорослих з ГТ [33].

Однак досі більшості пацієнтів з ГТ необґрунтовано призначається антибактеріальне лікування. Причинами цього є спільність клінічної картини всіх форм ГТ і труднощі етіологічної діагностики при первинному огляді пацієнта.

Результати дослідження А.С. Полякової і В.К. Таточенко [10] показали, що такі клінічні ознаки, як лихоманка і нальоти на піднебінних мигдаликах, зустрічаються однаково часто як при вірусних, так і при бактеріальних формах тонзиліту. Лише наявність катаральних явищ (гіперемія кон'юнктив, утруднене носове дихання) з великою ймовірністю свідчить на користь вірусної етіології захворювання. Однак їх наявність може маскувати і бактеріальний тонзиліт у разі вірусної ко-інфекції. Додатковим диференційно-діагностичним критерієм може служити вік дитини: на вік до 3-х років припадає лише 2% випадків бактеріального тонзиліту, а у дітей старше 12 років бактеріальний тонзиліт діагностується майже у половині випадків. У дітей молодшого віку нерідко фарингоскопічні зміни супроводжуються появою мікроевезикул на передніх піднебінних дужках при ентеровірусній інфекції (герпетична ангіна), що не передбачає застосування АБТ.

Перебіг ГТ вірусної етіології нерідко супроводжується високими рівнями у крові лейкоцитів ( $15 \times 10^9/\text{л}$ ), С-реактивного білка (СРБ  $> 60$  г/л) і навіть прокальцитоніну ( $> 2$  нг/мл). Тому підвищення рівня маркерів запалення саме по собі не може бути критерієм діагностики бактеріального тонзиліту, а отже, приводом до призначення АБТ [4,17].

Таким чином, доведено, що як бактеріальний, так і вірусний ГТ може мати подібну клініку (рівень температури тіла, наявність нальотів на піднебінних мигдаликах, підвищення рівня лейкоцитів і СРБ). Рекомендації, видані в Італії в 2011 р. [32] і в США в 2012 р. [33], за основними позиціями повністю узгоджуються з результатами цього дослідження.

На сьогодні найбільш достовірним способом диференціальної діагностики є культуральне дослідження матеріалу, отриманого з піднебінних мигдаликів і задньої стінки глотки [14,15], воно має майже 100% чутливість і специфічність, що дозволяє підтвердити або виключити наявність бактеріальної інфекції та, відповідно, зробити висновок про необхідність призначення АБТ.

Отримати попередню відповідь з мікробіологічної лабораторії про ріст *Streptococcus pyo-*

*genes* можна вже менш ніж через добу. Однак, з огляду на недоступність лабораторії у багатьох ситуаціях, затримки з виконанням аналізу та отриманням відповіді, відносно високу вартість аналізу, жодне закордонне керівництво на даний момент не рекомендує бактеріологічне дослідження в якості рутинного методу для діагностики стрептококового тонзиліту.

На практиці треба враховувати і комплаєнтність у виконанні призначень: за даними хорватських дослідників, культуральне дослідження при ГТ призначається 54% хворих, а виконується — лише 4,2% [35].

Інша можливість визначення БГСА — експрес-тести, які ґрунтуються на латекс-аглютинації, що набули поширення. Вони офіційно рекомендовані і використовуються в підрозділах швидкої допомоги у пацієнтів з болем у горлі в Європі, Канаді та США. Таку позицію експрес-тести зайняли завдяки високому рівню чутливості і специфічності, що наближається до 100%, а також швидкості виконання аналізу. Отримати результат можливо протягом 5–15 хв (залежно від виробника), що дозволяє поставити діагноз уже біля ліжка хворого — *near-patient test* [20,33].

Хоча деякі зарубіжні керівництва пропонують застосовувати експрес-тест тільки у пацієнтів без катаральних явищ, з високим балом за клінічними шкалами або іншими ознаками, що підвищують імовірність наявності БГСА-інфекції, іспанські дослідники показали, що навіть рутинне виконання таких тестів усім пацієнтам з болем у горлі в результаті є економічно виправданим [21].

Розбіжності американських і європейських посібників стосуються лише дій лікаря при негативному результаті експрес-тестування [15]. Американське товариство інфекційних хвороб досі рекомендує перевірку негативного результату експрес-тесту культуральним методом, враховуючи різницю чутливості існуючих тестових систем [33]. Європейські керівництва, в яких вказується, що стрептококові тонзиліти переважно мають сприятливий перебіг, вважають перевірку негативного експрес-результату бактеріологічним методом недоцільним [13,15,30]. Існують і рекомендації щодо повторного проведення експрес-тесту при його першому негативному результаті. Після курсу ерадикаційної терапії повторне проведення мікробіологічного або експрес-дослідження всім пацієнтам не рекомендується.

Сучасні принципи лікування даного захворювання включають два основні напрямки — етіотропну і симптоматичну терапію. Однак серед мікробних агентів, що грають важливу роль в етіологічній структурі ГТ, єдиним чинником, при виявленні якого потрібне обов'язкове призначення системної антибактеріальної терапії, є БГСА. Це пов'язане з високою частотою розвитку ранніх гнійних або пізніх негнійних ускладнень стрептококової інфекції (гострої ревматичної лихоманки, постгломерулонефриту). Результати масштабних епідеміологічних досліджень показують, що у 15–36% випадків ГТ у дітей і у 5–17% у дорослих етіологічним фактором захворювання є БГСА. Водночас зарубіжні фармакоепідеміологічні дослідження свідчать про те, що 70–95% пацієнтів, які звернулися до лікаря з болем у горлі, отримують системні антибіотики [6,27].

Незважаючи на доступність міжнародних рекомендацій, присвячених діагностиці та лікуванню тонзиліту, серед клініцистів досі зберігається стереотип поведінки: при будь-яких змінах фарингоскопічної картини у пацієнта з болем у горлі, особливо за наявності нальотів на піднебінних мигдаликах, не тільки призначати АБТ, але й необґрунтовано госпіталізувати хворих. За даними А.С. Полякової і В.К. Таточенко [10], за шість років на амбулаторному етапі з 298 госпіталізованих дітей з ГТ системне антибактеріальне лікування призначалося 59% пацієнтів з вірусним тонзилітом і лише 27% — зі стрептококовим. У стаціонарі з 298 дітей антибіотик потрібен був лише 95 (32%), з них тільки у 51 (53%) він призначався з приводу БГСА-тонзиліту, решта дітей мали інші бактеріальні процеси, що розвинулися на тлі ГРВІ (гострий середній отит, бактеріальний риносинусит тощо).

В Іспанії у 2012 р. з приводу ГТ отримували системні антибіотики 70% хворих амбулаторно і 80,9% у стаціонарах. Таким чином, троє із чотирьох дітей, тобто більше половини, отримували лікування необґрунтовано [19].

Опитування, проведене в Бельгії, показало, що в цілому при ГРВІ і фарингіті антибіотики призначають 36% лікарів [16].

У 2014 р. були опубліковані результати дослідження, до якого було включено 12677 амбулаторних пацієнтів із гострим болем у горлі, при цьому 4805 (38%) отримували тільки симптоматичну терапію. Лише у 1,4% з них виникли гнійні ускладнення, у 62% випадків

це були гострий середній отит і гострий риносинусит, які переважно розвиваються при утрудненні носового дихання на тлі ГРВІ. 6088 (48%) пацієнтів отримали антибіотик відразу, проте необхідним він був лише у 3% випадків. 14% пацієнтів почали отримувати АБТ відстрочено, що реально було потрібно тільки у 9,7% випадків. Ретроспективно визначено, що АБТ була показана тільки 3% усіх пацієнтів [28].

Звичайно, боротьба з надмірним застосуванням антибіотиків при тонзиліті без застосування експрес-тестів може призвести до зростання ускладнень БГСА-тонзилітів, зокрема при його легкому перебігу [8]. Питання про необхідність терапії має вирішуватися тільки на підставі результатів етіологічної діагностики. Гостра стрептококова інфекція може перебігати клінічно легко, і в такій ситуації системне лікування матиме на меті не стільки полегшення симптомів захворювання і прискорення клінічного одужання, скільки профілактику вищевказаних ускладнень. Виключення БГСА-інфекції дозволяє призначити тільки місцеву терапію. З урахуванням необхідності лікування БГСА-інфекції та проблем, пов'язаних з етіологічною діагностикою ВІД, підхід до лікування болю у горлі повинен бути зваженим [32].

Таким чином, призначення системної АБТ при ГТ переважно є необґрунтованим. Більше того, біль у горлі часто розглядається пацієнтами як підстава для використання антибактеріальних засобів без призначення лікаря [2].

При гострому і загостренні хронічного фарингіту, що не супроводжується виразним погіршенням загального стану, буває досить симптоматичного лікування. Неускладнений фарингіт зазвичай не вимагає системного призначення антибіотиків. У цій ситуації обґрунтованим є застосування не системної, а місцевої АБТ, у тому числі у вигляді монотерапії.

Усім вимогам до місцевої терапії ГТФ відповідає препарат Гексорал® Спрей (активна речовина Hexetidine, гексетидин), протимікробна дія якого пов'язана з пригніченням окислювальних реакцій метаболізму мікроорганізмів (антагоніст тіаміну).

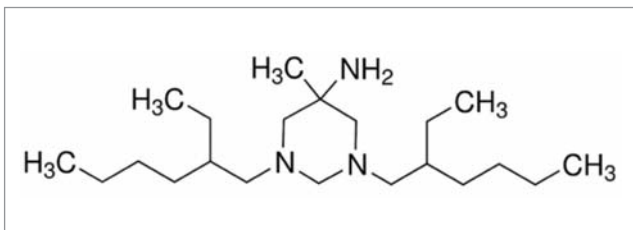


Рис. Гексетидин, суміш стереоізомерів

Гексетидин — хімічна назва субстанції 1,3-біс(2-етилгексил)гексагідро-5-метил-5-піримідинамін (рис.).

Гексетидин має дуже добру адгезію до слизової оболонки і майже не всмоктується. Після одноразового застосування діючої речовини її сліди виявляють на слизовій оболонці ясен протягом 65 годин. Важлива особливість даного препарату — високий профіль безпеки.

Препарат має анестезуючу, антисептичну, протигрибкову дію [18]. Його ефективність при лікуванні хворих на ГТ доведена в рандомізованому порівняльному дослідженні: у дітей, які отримували гексетидин, статистично значущо швидше зникали симптоми тонзилофарингіту. Під час дослідження не було зареєстровано небажаних побічних реакцій на препарат [3].

Виразна активність гексетидину по відношенню до різних бактерій і грибів була встановлена в ряді досліджень, як *in vitro*, так і *in vivo* [25].

Так, у рандомізованому відкритому порівняльному дослідженні показано, що вже на третю добу прийому препарату з приводу ГТФ у дітей з різною соматичною патологією відбувалися статистично більш значущі, ніж у дітей, які отримували інший антисептик, зміни клінічної картини в ротовій частині глотки, нормалізація змін показників загального аналізу крові (ШОЕ, рівня лейкоцитів); на 5–7 добу всі симптоми запального процесу зникали. Випадків висіву БГСА при бактеріологічному дослідженні не було, відсутність даного збудника підтверджувалась також негативним результатом експрес-діагностики. Переносимість місцевої терапії була доброю; у ході дослідження небажаних реакцій на лікарський засіб не спостерігалось [7].

Застосування препарату Гексорал® Спрей у 82 підлітків і дорослих з ГТФ, у тому числі ускладненим, призводило до істотного зниження рівня мікрофлори у порожнині рота і, крім того, сприяло зменшенню термінів госпіталізації [7]. Включення гексетидину до схеми лікування ГРВІ у дітей з хронічною ЛОР-патологією скорочувало тривалість як місцевих, так і системних симптомів захворювання [11].

У дослідженні, проведеному О.В. Шамшевою і Е.А. Вальтц [12], під спостереженням перебувало 50 дітей віком від 3 до 15 років, госпіталізованих з діагнозом «Гостре респіраторне захворювання», що перебігало у всіх дітей з клінічними проявами ГТФ, у половини дітей —

з явищами риніту, а також ларинготрахеїту, трахеобронхіту і бронхіту. У групі дітей, які отримували гексетидин (Гексорал® Спрей), спостерігалось достовірно швидше, порівняно з контрольною групою, зменшення тривалості таких симптомів, як гіперемія і біль у горлі. Було зроблено висновок, що наявність у Гексетидину противірусної та антибактеріальної властивостей дозволяє лікарю утриматися від негайного призначення АБТ і дає час для її обґрунтування.

У рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні у 10 здорових добровольців було показано, що після обробки порожнини рота даним препаратом кількість аеробних і анаеробних бактерій, а також грибів роду *Candida* істотно знижується [36].

Великий інтерес становить подвійне сліпе перехресне дослідження, в якому порівнювалась активність різних місцевих антисептиків проти аеробних і анаеробних бактерій у порожнині рота. У 12 дорослих добровольців після бактеріологічного дослідження слини порожнини рота промивали антисептиком (в групі порівняння — дистильованою водою), після чого проводилося триразове контрольне бактеріологічне дослідження слини (через 15, 40 і 60 хвилин). Крім гексетидину (0,1%), використовувались тиротрицин (0,067%), перекис водню (3%) та етиловий спирт (40%). Кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) аеробних і анаеробних бактерій при використанні гексетидину була істотно меншою, ніж після обробки порожнини рота іншими засобами. При цьому його ефект, на відміну від інших препаратів, був відносно стабільним протягом години після обробки [29].

У проспективному багатоцентровому мікробіологічному дослідженні, проведеному в 2013 р. Науково-дослідним інститутом антимікробної хіміотерапії [9], були представлені результати вивчення активності антимікробних препаратів щодо *S. pyogenes*, виділених у пацієнтів з інфекціями різної локалізації, а також характеристика антимікробної дії гексетидину на підставі аналізу тимчасових кривих росту-загибелі мікроорганізмів. У дослідження включались пацієнти з клінічно і лабораторно підтвердженою інфекцією. Паралельно з оцінкою МПК гексетидину, *in vitro* проводилося вивчення часової кривої загибелі (Time-kill method) *S. pyogenes* для оцінки антибактеріальної активності препарату. Для тестування гексетидину із загальної вибірки

*S. pyogenes* були відібрані штами, ізольовані з назофарингеального матеріалу пацієнтів, що склало 274 культури. Антимікробна активність гексетидину була досліджена за допомогою аналізу часової кривої загибелі мікроорганізмів з використанням методу мікророзведень у бульйоні відповідно до рекомендацій CLSI/NCCLS [31].

За результатами дослідження було зроблено висновок про те, що гексетидин демонструє антибактеріальну активність відносно *S. pyogenes*, як з високим (16 мг/л), так і з низьким (4 мг/л) значенням МПК, яка пригнічує видимий ріст мікроорганізму.

У патогенезі тонзиліту не останню роль відіграє формування бактеріями і грибами біоплівки — складної спільноти, регульованої і керованої міжклітинними зв'язками, що отримало назву quorum sensing. Мікроорганізми в складі біоплівки стійкі до впливу імунологічних механізмів захисту, тому що матрикс біоплівки може зв'язувати, не пропускати та/або інактивувати антибіотики. Утворення біоплівки у піднебінних мигдаликах — одна з причин хронізації тонзилітів. Однією з переваг гексетидину є здатність до руйнування і перешкоджання утворенню біоплівки, що чинить безпосередню антисептичну дію і потенціює ефективність системних антибіотиків [3,22].

Найважливішою особливістю гексетидину є те, що він більш інтенсивно впливає на бактеріальні біоплівки, ніж активний щодо них антибіотик з групи цефалоспоринових III покоління цефтазидим [22,26]. З огляду на високу безпеку гексетидину для тканин організму, в даний час запропонована методика просочування ним інтубаційних трубок з метою профілактики вентиляційної пневмонії за рахунок запобігання розвитку на поверхні трубки біоплівки [22]. Також встановлено, що даний препарат порушує адгезію грибів до слизової оболонки, тим самим перешкоджаючи утворенню біоплівки [24].

У деяких дослідженнях отримано дані про противірусну активність гексетидину в експерименті проти 2-оболонкових вірусів (грипу та простого герпесу), хоча вони відрізняються за геномом: вірус простого герпесу — це ДНК-вірус, а вірус грипу — РНК-вірус [36]. Був зроблений висновок про те, що дія гексетидину спрямована на ліпідний суперкапсид обох вірусів.

Аналогічні дослідження були проведені в Росії в ФДБУ «НДІ вірусології ім. Д.І. Іва-

новського». У доклінічних випробуваннях вивчали *in vitro* противірусну активність препаратів препарату Гексорал® Спрей у вигляді 0,2% аерозолу для місцевого застосування, а також субстанції гексетидин, що входить до його складу, щодо вірусів, які уражують респіраторний тракт людини, а також вірусу герпесу. Показано, що нецитотоксичні концентрації гексетидину, як у вигляді субстанції, так і в складі препарату Гексорал® Спрей, характеризувалися здатністю протягом короткого періоду експозиції (30 с) в 100 і більше разів інактивувати інфекційні властивості високовірулентних вірусів грипу А/Н5N1, пандемічного вірусу грипу А/Н1N109рdm, респіраторно-синцитіального вірусу і вірусу простого герпесу I типу. Встановлено, що віруліцидний ефект препарату Гексорал® Спрей обумовлений дією гексетидину [5].

## Висновки

На сьогодні в науковій літературі представлені дослідження, які свідчать про ефективність і безпечність застосування гексетидину для місцевої терапії тонзиллофарингіту, у тому числі у дітей.

Спрей Гексорал® на основі гексетидину рекомендується для застосування у дітей старше шести років і дорослих при різних інфекційно-запальних захворюваннях порожнини рота, у тому числі при фарингіті та ангіні.

Окрім антисептичного ефекту, гексетидин має кровоспинну та анагетичну дію, що обґрунтовує його використання у пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання (після тонзилектомії і розкриття паратонзиллярного абсцесу).

При важких варіантах захворювань спреї Гексорал® слід застосовувати у складі комплексної терапії.

## ЛІТЕРАТУРА

- Абдулкеримов ХТ, Гаращенко ТИ, Кошель ВИ, Рязанцев СВ (ред.), Свистушкин ВМ. (2014). Тонзиллофарингиты. Санкт-Петербург: Полифорум Групп: 40.
- Андреева ИВ. (2003). Фармакоэпидемиология антибактериальных препаратов у населения. Смоленск: 21.
- Геппе НА, Дронов ИА. (2012). Роль местных antimicrobных средств в терапии тонзиллофарингита у детей. Доктор ру. 77;9: 11—15.
- Дарманян АС. (2010). Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей. Москва: 20.
- Дерябин ПГ, Галегов ГА, Андропова ВА, Ботиков АГ. (2015). Изучение противовирусных свойств препарата Гексорал *in vitro* в отношении ряда вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции и герпес. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 160(9):339.
- Козлов СН, Страчунский ЛС, Рачина СА. (2004). Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Терапевт арх. 76; 5: 45—51.
- Кунельская НЛ, Изотова ГН, Лучшева ЮВ, Волошина ИА, Артемьев МЕ, Кудрявцева ЮС. (2008). Сочетанная местная терапия при заболеваниях ротоглотки. Вестн оториноларингологии. 2: 62—66.
- Лебединская ЕА, Уткина НП, Мерзлова НБ, Лебединская ОВ. (2014). Особенности местной терапии при фарингитах у детей. Вопросы современной педиатрии. 13;2:136—139.
- Научный отчет о результатах изучения роли, этиологии и устойчивости к antimicrobным препаратам, включая гексетидин, клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в различных регионах России (2013). Смоленск: 22.
- Полякова АС, Таточенко ВК. (2014). Новое в лечении острых тонзиллитов у детей. Педиатрия.6:1—5.
- Усенко ДВ, Погорелова ОО, Горелов АВ, Вартамян ИМ, Ардатская МД. (2010). Эффективность Стоматидина при острых респираторных заболеваниях у детей, протекающих с поражениями лимфоидной ткани ротоглотки. Инфекционные болезни. 1:88—91.
- Шамшева ОВ, Вальц ЕА. (2016). Опыт применения гексетидина у детей с острым тонзиллофарингитом. Детские инфекции. 4: 41—47.
- Chiappini E, Mazzantini R, Bruzzese E, Capuano A, Colombo M, Cricelli C, Di Mauro G, Esposito S, Festini F, Guarino A, Miniello VL, Principi N, Marchisio P, Rafaniello C, Rossi F, Sportiello L, Tancredi F, Venturini E, Galli L, de Martino M. (2013). Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. Paediatr Respir Rev. 1526-0542(13)00153-X.
- Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, De Masi S, Camaioni A, Esposito S, Felisati G, Galli L, Landi M, Speciale AM, Bonsignori F, Marchisio P, de Martino M. (2012). Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. Clin Ther. 34; 6:1442—1458.
- Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, de Martino M. (2011). Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. Clin Ther. 33;1:48—58.
- de Melker R. (1997). Prescribing patterns for respiratory tract infections: Dutch data from international perspective. In: Program and abstracts of the 3rd International Meeting on Upper Respiratory Tract Infections. Crete: 1.
- Domingues O, Rojo P, De las Heras S, Folguera D, Contreras JR. (2005). Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. Pediatric Infections Disease Journal. 24; 8: 733—734.
- Ernst CP, Canbek K, Dillenburger A, Willershausen B. (2005). Clinical study on the effectiveness and side effects of hexetidine and chlorhexidine mouthrinses versus a negative control. Quintessence Int. 36;8: 641—652.
- Fernandez Gonzalez N, Herrero-Morn JD, Solas Sanchez G, Perez Mendez C, Molinos Norriella C, Pardo de la Vega R, Crespo Hernandez M. (2012). Variability of antibiotic treatment in paediatric acute pharyngotonsillitis in Asturias, Spain. Arch Argent Pediatr. 110;3:207—213.
- Fontes MJ, Bottrel FB, Fonseca MT, Lasmar LB et al. (2007). Early diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis: assessment by latex particle agglutination test. J Pediatr (Rio J). 83;5:465—470.
- Giraldez-Garcia C, Rubio B, Gallegos-Braun JF, Imaz I, Gonzalez-Enriquez J, Sarria-Santamera A. (2011). Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis. Eur J Pediatr. 170;8:1059—1067.
- Gorman SP, McGovern JG, Woolfson AD, Adair CG, Jones David S. (2001). The concomitant development of poly(vinyl chloride)-related biofilm and antimicrobial resistance in relation to ventilator associated pneumonia. Biomaterials. 22:2741—2747.

23. Hsieh TH, Chen PY, Huang FL, Wang JD, Wang LC, Lin HK, Lin HC, Hsieh HY, Yu MK, Chang CF, Chuang TY, Lee CY. (2011). Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? *J Microbiol Immunol Infect.* 44;5:328–332.
24. Jones DS, McGovern JG, Woolfson AD, Adair CG, Gorman SP. (2002). Physicochemical characterization of hexetidine-impregnated endotracheal tube poly (vinyl chloride) and resistance to adherence of respiratory bacterial pathogens. *Pharm Res.* 19;6:818–824.
25. Kapi? E, Becic F. (2002). Hexetidine — an oral antiseptic. *Med Arh.* 56;1:43–48.
26. Le Magrex E, Jacquelin LF, Carquin J, Brisset L, Choisy C. (1993). Antiseptic activity of some antidental plaque chemicals on *Streptococcus mutans* biofilms. *Pathol Biol (Paris).* 41;4:364–368.
27. Linder JA, Stafford RS. (2001). Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989–1999. *JAMA.* 286;10: 1181–1186.
28. Little P, Stuart B, Hobbs FD, Butler CC, Hay AD, Delaney B, Campbell J, Broomfield S, Barratt P, Hood K, Everitt H, Mullee M, Williamson I, Mant D, Moore M. (2014). Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 14;3:213–219.
29. Matula C, Hildebrandt M, Nahler G. (1988). Decontamination of the oral cavity. Effect of six local anti-microbial preparations in comparison to water and parafilm as controls. *J Int Med Res.* 16; 2:98–106.
30. Mazur E, Bochynska E, Juda M, Kozio-Montewka M. (2014). Empirical validation of Polish guidelines for the management of acute streptococcal pharyngitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 78;1: 102–106.
31. NCCLS. (1999). National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (6th ed.). Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents. Approved Standards. M26-A.
32. Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Regoli et al. (2011). Update on the management of acute pharyngitis in children *Italian Journal of Pediatrics.* 37:10.
33. Shulman et al. (2012). IDSA Guideline for GAS Pharyngitis, Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 3:1–17.
34. Tewfik TL, Al Garni M. (2005). Tonsillopharyngitis: clinical highlights. *J Otolaryngol.* 34; 1:45–49.
35. Vranjes Z, Katic V, Vinter-Repalust N, Jurkovic L et al. (2007). Acute infections of the upper respiratory tract-factors that contribute to diagnosis and antibiotic prescription decisions. *Acta Med Croatia.* 61;1:83–90.
36. Wile DB, Dinsdale JR, Joynson DH. (1986). Hexetidine ('Oraldene'): a report on its antibacterial and antifungal properties on the oral flora in healthy subjects. *Curr Med Res Opin.* 10;2:82–88.

### Сведения об авторах:

**Гогунская Инна Владимировна** — д.мед.н., заместитель руководителя Центра аллергических заболеваний верхних дыхательных путей и уха ГУ «Институт отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченка НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Зоологическая, 3.  
Статья поступила в редакцию 05.04.2018 г., принята к печати 18.09.2018 г.

### ВНИМАНИЕ!

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



# НОВИНКА

## УСУВАЄ БІЛЬ У ГОРЛІ З 1-го ЗАСТОСУВАННЯ<sup>1</sup>



## ЗНИЩУЄ ДО 99% ВІРУСІВ<sup>2</sup>

- ✓ Діє на 4 основні причини болю в горлі:  
віруси, бактерії, гриби, біоплівки<sup>2</sup>
- ✓ Ефект зберігається 10-14годин<sup>3</sup>
- ✓ Високий профіль безпеки

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Не для розповсюдження серед споживачів.  
№ РП UA/7714/01/01 від 04.09.2015.

<sup>1</sup>Полякова А.С., Таточенко В.К. Ще раз про термін «вірусно-бактеріальна інфекція». Медична порада. 2015;(14):30-35. <sup>2</sup>Віль та ін. Симбіотичне дослідження, лікарня Мертір Тідфілді Сінгтон, Суонсі, Уельс, 1986 рік. - Дерябін П. Г., Галегов Г. А. Вивчення противірусних властивостей препарату Гексорал® in vitro щодо низки вірусів, які спричиняють гострі респіраторні інфекції та герпес. ФГБУ «НДІ вірусології ім. Д. І. Івановського» МОЗ Росії, директор Інституту академік РАН Д. К. Дьвов. - Матула та ін. Вплив шести місцевих антимікробних препаратів на воду і парафілими в якості контролю. Журнал «Міжнародні медичні дослідження», 1988. <sup>3</sup>Згідно інструкції по застосуванню лікарського засобу.  
Гексорал® спреї застосовувати при незначних інфекціях ротової порожнини, включаючи кандидоз; як допоміжний засіб для профілактики та лікування гінгівіту; при лікуванні болю в горлі та рецидивуючих афтозних виразок; для усунення неприємного запаху з рота. Побічні реакції: реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, алергічні реакції, включаючи ларингоспазм, бронхоспазм агевазія, дисгевазія та ін.

**В.В. Бережний****Бронхіальна астма у дітей (лекція)**

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):128-132; doi 10.15574/SP.2018.93.128

У лекції наведено сучасні дані щодо етіології, патогенезу, фенотипів бронхіальної астми у дітей залежно від віку. Показано класифікацію, діагностичні критерії, базову терапію та використання комбінованих препаратів на підставі міжнародних і вітчизняних рекомендацій.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, базисна терапія, покроковий підхід до лікування.

**Bronchial asthma in children (a lecture)****V.V. Berezhnyi**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The lecture provides modern data on the aetiology, pathogenesis, phenotypes of bronchial asthma in children, depending on age. Classification, diagnostic criteria, background therapy and the combined drug administration based on the international and national recommendations are presented as well.

**Key words:** children, bronchial asthma, background therapy, step-by-step approach to treatment.

**Бронхиальная астма у детей (лекция)****В.В. Бережной**

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

В лекции представлены современные данные относительно этиологии, патогенеза, фенотипов бронхиальной астмы у детей в зависимости от возраста. Приведена классификация, современные диагностические критерии, базовая терапия, использование комбинированных препаратов на основе международных и отечественных рекомендаций.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, базовая терапия, поэтапный подход к лечению.

Бронхіальна астма (БА) — це генетично детерміноване хронічне алергічне запальне захворювання дихальних шляхів, що обумовлює розвиток гіперреактивності бронхів до різних факторів навколишнього середовища, зворотну бронхообструкцію різної варіабельності.

Встановлено, що обтяжений генетичний анамнез має місце у 70% хворих, по материнській лінії — у 55% дітей, по батьківській лінії — у 28%, по лінії обох батьків — у 8,45% пацієнтів [1].

Бронхіальна астма проявляється рядом фенотипів залежно від віку [5]. Атопічний фенотип (атопічна БА) характеризується Th2-залежним запаленням, мукозапальною інфільтрацією еозинофілами, опасистими клітинами. Неатопічна (ендогенна) БА з не-IgE-залежним механізмом, нейтрофільна (нееозинофільна) БА, аспіринова астма — фенотип, БА з розповсюдженим ремоделюванням дихальних шляхів.

Шифр за МКХ-10:

- j 45 — Астма
- j 45.0 — Алергічна (екзогенна)
- j 45.1 — Неалергічна (ендогенна)
- j 45.8 — Змішана астма
- j 45.9 — Астма не уточнена
- j 46 — Астматичний стан.

За ступенем важкості перебігу захворювання виділяють інтермітуючу (епізодичну) та персистоую (легку, середньої важкості, важку).

При інтермітуючій БА денні симптоми виникають менше одного разу на тиждень, нічні симптоми (епізоди кашлю, свистячого дихання, задишки) — більше двох разів на місяць.

При персистоуючій БА легкого перебігу денні симптоми бувають більше одного разу на тиж-

день або рідше одного разу на добу. Середньоважка і важка персистоуюча БА характеризується щоденними симптомами.

Нічні симптоми при інтермітуючій БА бувають рідше двох разів на місяць, а при персистоуючій з легким перебігом — частіше двох разів на місяць, середньоважкому — частіше одного разу на тиждень.

Визначення критеріїв ступеня важкості перебігу БА за допомогою пікфлуометрії та спірометрії (пікова, об'ємна швидкість видиху, об'єм форсованого видиху за першу секунду) неможливе у дітей до п'яти років. У дітей шкільного віку пікфлуометрія використовується для діагностики ступеня бронхіальної обструкції та моніторингу БА. Критеріями порушення бронхіальної прохідності є зменшення показників об'єму форсованого видиху (ОФВ) та максимальної пікової швидкості видиху (ПШВ) порівняно з нормою, тобто менше 80%. Дітям зі зниженими показниками пікфлуометрії проводиться бронхолітичний тест при інгаляції β<sub>2</sub>-агоніста до і через 15 хвилин. Збільшення показників ПШВ і ОФВ на 12% свідчить про наявність у дитини з БА прихованого бронхоспазму (так звана «зворотна бронхообструкція»). Зворотна бронхообструкція може не виявлятися під час важких загострень або вірусних інфекцій (GINA, 2016) [8]. Можливе повторне тестування за наявності симптомів рано вранці або після відміни бронходилататорів. Пікова швидкість видиху розраховується після двох щоденних вимірювань (різниця найвищого і найнижчого) протягом 1–2 тижнів.

За рівнем контролю БА може бути контролюваною, якщо денних симптомів немає (або ≤2

епізодів на тиждень) та відсутні нічні симптоми, частково контрольованою за наявності будь-якого прояву денних симптомів  $>2$  на тиждень, неконтрольованою за наявності  $\leq 3$  ознак протягом тижня. При часткового контрольованій БА є клінічні симптоми з будь-яким проявом.

За періодом захворювання виділяється загострення (зростання ступеня важкості різних ознак астми) та період ремісії (повне усунення симптомів захворювання при відміні базової терапії). Тригерними факторами, що сприяють загостренню БА, є контакт з алергеном, фізичне навантаження, вірусна інфекція, холодне повітря, полютанти, метеорологічні фактори, психоемоційний стрес.

За наявністю ускладнень захворювання: легеневе серце, хронічна емфізема легень, пневмосклероз, ателектаз легень, емфізема (інтерстиціальна, медіастинальна, підшкірна), спонтанний пневмоторакс, різні неврологічні та ендокринні розлади.

Ризик розвитку БА у дітей збільшується при обтяженому анамнезі з атопії — атопічний дерматит, алергічний риніт (АР), харчова алергія. Враховуючи «теорію єдиних дихальних шляхів», АР вважається фактором ризику формування БА [7].

Поєднання шкірних і респіраторних проявів алергії (у тому числі атопічного дерматиту) призводить до більш важкого перебігу БА. Особливістю дермато-респіраторного синдрому у дітей є наявність полівалентної сенсibiliзації з гіперчутливістю до алергенів домашнього пилу з важким перебігом захворювання та можливою резистентністю до медикаментозної терапії.

Фактором ризику БА у дітей є АР, який у значній кількості пацієнтів передую маніфестації БА. Бронхіальну астму та АР вважають коморбідними захворюваннями, в основі яких лежить спільність морфофункціональних і системних механізмів розвитку хронічного алергічного запалення; зменшення бар'єрної функції носа призводить до підвищення проникності слизової оболонки для алергенів. При поєднанні АР і БА потрібна комбінована терапія обох захворювань.

Сприяє виникненню БА і призводить до загострення захворювання інфекція дихальних шляхів, передусім вірусна: респіраторно-синцитіальний вірус, риновіруси, парагрипу, метаневмовірус. Вірусна інфекція вражає епітелій дихальних шляхів, сприяє розвитку гіперреактивності бронхів, що може бути причиною виникнення бронхообструктивного синдрому у дітей молодшого віку. Важкий перенесений бронхіоліт у дітей раннього віку (збудник — респіраторно-

синцитіальний вірус) у подальшому (у підлітків) може бути фактором ризику розвитку БА.

Розвитку загострення БА у дітей сприяють аденоїдні вегетації та аденоїдит, у тому числі у поєднанні з АР (риносинуситом). Постназальне затікання слизово-гнійних виділень у нижні дихальні шляхи провокує тривалий кашель, підвищує гіперреактивність бронхів та обструкцію дихальних шляхів.

У профілактиці повторних епізодів респіраторної вірусної інфекції важливе значення має використання імуномодельюючих препаратів — бактеріальних лізатів (рибомуніл, бронхо-ваксом).

Медикаментозне лікування аденоїдиту включає використання іригаційної, антимікробної або противірусної протизапальної терапії сучасними препаратами.

Лікування загострень атопічного дерматиту та АР здійснюється відповідно до протоколів, затверджених МОЗ України.

Важливе значення має діагностика внутрішньоклітинної інфекції (*Mycoplasma*, *Chlamydia*), яка призводить до загострення БА у дітей та сприяє розвитку важкого перебігу захворювання.

Серед факторів розвитку БА виділяють причинні алергени: харчові у дітей раннього віку, інгаляційні алергени до кліщів домашнього пилу, тарганів, домашніх тварин, цвілевих грибків; інфекційні алергени (повторні епізоди респіраторних вірусних захворювань); рослинні (пилок). Загостренню БА сприяють неспецифічні тригери — метеофактори, полютанти, стрес, подразники (парфуми, пил), фізичне навантаження тощо.

#### **Клінічна картина БА у дітей**

Клінічні прояви залежать від фенотипу, віку, періоду захворювання, перебігу коморбідної патології, ускладнень.

Одним із головних діагностичних критеріїв є напад експіраторної задишки переважно в нічні та ранкові години, який у дітей раннього віку обумовлений набряком слизової оболонки та гіперсекрецією слизу і меншою мірою — спазмом гладкої мускулатури, яка більш притаманна дітям дошкільного віку. Утруднений видих та його пароксизми, сухі свистячі хрипи, які вислуховуються над усією поверхнею грудної клітки, часто дистанційні пероральні, сухий кашель. На ліжку діти займають вимушене положення (сидяче). При огляді відмічається здуття грудної клітки, перкуторно — коробковий звук, при аускультатії на тлі жорсткого дихання вислуховуються сухі свистячі хрипи, а у дітей раннього віку можливе чхання, водянисті виділення з носа, сльозотеча.

Клінічні варіанти перебігу БА має аспіринова астма (АА). Виділяють «чисту» АА, аспіринову тріаду і поєднання непереносимості нестероїдних протизапальних препаратів з алергічною БА [3].

При «аспіриновій тріаді» з дебютом захворювання у дітей з цілорічним ринітом або поліпозною риносинусопатією клінічними симптомами захворювання є закладення носа, зниження чи відсутність нюху, біль у проекції носових пазух, головний біль, бронхоспазм. Можлива поява кон'юнктивіту, уртикарної висипки.

Великі труднощі існують при постановці діагнозу БА у дітей раннього віку. За підозри на БА слід звертати увагу на рецидиви обструкції дихальних шляхів і нападів кашлю, повторні епізоди свистячого дихання, які не піддаються лікуванню, ефективність пробного лікування бронхолітиками, наявність клінічних проявів атопії (атопічного дерматиту, харчової алергії, обтяжений щодо атопії сімейний анамнез). Критеріями діагностики є симптоми, які з'являються або погіршуються на тлі вірусних інфекцій.

#### Допоміжні діагностичні критерії:

- позитивні результати шкірних проб (прік-тест, який проводиться дітям після 5 років);
- підвищений рівень алергенспецифічних IgE, еозинофілів крові, у мокротинні, секреті з носа;
- використання провокаційних проб з бронхоконстрикторами (гістамін та інші), фізичним навантаженням для виявлення гіперреактивності бронхів та *in vitro* з аспірином (вивільнення лейкоцитами хворих лейкотриєнів під дією індометацину (аспірину));
- виявлення ознак гострої емфіземи за допомогою рентгенографічного дослідження грудної клітки.

Диференційну діагностику проводять з муковісцидозом, чужорідними тілами дихальних шляхів, природженими вадами серця і судин, гастроєзофагальним рефлюксом, бронхолегеневою дисплазією, туберкульозом легень, первинними імунодефіцитами.

#### Лікування БА у дітей

Препаратами першої лінії при загостренні БА є препарати місцевої дії — інгаляційні β<sub>2</sub>-агоністи короткої дії (сальбутамол, тербуталін, фенотерол), які використовуються як препарати невідкладної допомоги для лікування інтермітуючої БА та гострих епізодів. Але близько 15–20% пацієнтів мають резистентність до цих препаратів і потребують використання коморбідних форм (іпратропій-бромід (фенотерол)) або інгаляційних глюкокортикостероїдів (ГКС) [1]. Результати досліджень свідчать про те, що резистентність до β<sub>2</sub>-агоністів залежить від генотипу і швидше виникає при гомозиготному генотипі Gly16Gly.

β<sub>2</sub>-агоністи короткої дії — сальбутамол 100 мкг в 1 дозі або тербуталін 250 мкг в 1 дозі — використовуються для невідкладної допомоги при БА 1–2 рази з інтервалом 4 години за необхідністю з максимальною добовою дозою для сальбутамолу 400 мкг, тербуталіну — 1000 мкг, фенотеролу — 400 мкг.

#### Базисна терапія БА (підтримуюча)

Для контролю за перебігом БА використовуються протизапальні засоби і бронхолітики.

Інгаляційні кортикостероїди (флутиказону пропіонат, беклометазон, будесонід, мометазону фураат) є препаратами вибору для контролю за персистоючою БА незалежно від ступеня важкості.

Згідно з рекомендаціями робочої групи Глобальна ініціатива з бронхіальної астми (Global Initiative for Asthma GINA — 2014), для лікування БА у дітей доцільне раннє втручання і призначення ІГКС вже на першому етапі лікування (табл. 1, 2) [9].

У дітей віком від 0 до 2 років при гострих і частих періодичних епізодах бронхообструкції доцільне застосування пероральних ГКС 1–2 мг/кг на добу з перерахунком на преднізолон впродовж 3–5 днів.

При лікуванні БА у дітей віком 3–5 років препаратами першого вибору є ІГКС (будесонід по 100–200 мкг двічі на день або флутиказон 50–125 мкг двічі на день через ДАІ + спейсер).

Таблиця 1

Еквіпотентні (рівнозначні) добові дози ГКС для дітей

Препарат	Добові дози (мкг)		
	низькі	середні	високі
дози для дітей молодше 12 років			
Беклометазону пропіонат	100–200	>200–400	>400
Будесонід	100–200	>200–400	>400
Флутиказон	100–200	>200–500	>500
дози для дітей старше 12 років			
Беклометазону пропіонат	200–500	>500–1000	>1000–2000
Будесонід	200–400	>400–800	>800–1600
Флутиказон	100–250	>250–500	>500–1000

Вибір типу інгалятора у дітей з БА залежить від віку. У дітей до 4-х років перевага надається дозованому аерозольному інгалятору і відповідному спейсеру з маскою на обличчя або небулайзеру з маскою на обличчя. У пацієнтів 4–6 років використовується аерозольний інгалятор і відповідний спейсер з мундштуком. У хворих на БА старше 6 років — дозований сухопорошковий інгалятор, дозований аерозольний інгалятор, які активуються диханням, або дозований аерозольний інгалятор зі спейсером (мундштуком). Використовується також інгалятор з мундштуком [6].

При лікуванні дітей з БА у віці 6–11 років доцільною є стратегія збільшення дози ІГКС, а у дітей старше 12 років за відсутності контролю захворювання на тлі низьких доз необхідно призначити ІГКС з  $\beta_2$ -агоністами подовженої дії (формотерол) — препарат «Симбікорт турбухалер» (будесонід + формотерол).

До базової терапії БА належать інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії (сальметерол, формотерол), які використовуються тільки в комбінації з ІГКС при персистуючій БА III–IV ступенів. Другим представником комбінованих препаратів в Україні є серетид «EVOHALER» (сальметерол 25 мкг/доза + флутиказону пропіонату 50 мкг/доза, 125 мкг/доза або 250 мкг/доза), який призначається дітям у віці від 4-х років і старше. Ще однією оригінальною формою випуску цього препарату є серетид «DISKUS» (50 мкг сальметеролу + 100–250–500 мкг флутиказону пропіонату). Препарат використовується для лікування помірно персистуючої БА у дітей віком від 4-х років для підтримуючої стартової терапії.

Засобами, які забезпечують контроль за перебігом БА у дітей, є антилейкотриєнові препарати (монтелукаст, монтел, пранлукаст, зафірлукаст, глемонт), які застосовуються як альтернатива ІГКС у лікуванні легкої персистуючої БА та вірусиндукованої бронхіальної обструкції у дітей з інтермітуючою астмою як додаткове лікування нападів БА легкого і середнього ступеня важкості.

Монтелукаст блокує CYST T1-рецептори цистеїнових лейкотриєнів (ЛТС<sub>4</sub>, ЛТД<sub>4</sub> та ЛТЕ<sub>4</sub>, які є медіаторами хронічного персистуючого запалення, що підтримує гіперреактивність бронхів при БА). Препарат не рекомендований для купірування гострих астматичних нападів, оскільки не замінює інгаляційні бронходилататори. При використанні монтелукасту дозу ІГКС можна зменшувати. У вигляді монотерапії можливий контроль легкої персистуючої астми, а також у комбінації з ІГКС і  $\beta$ -агоністами тривалої дії при важких формах астми, у тому числі

при АА. Монтелукаст призначається пацієнтам для профілактики БА фізичного навантаження або при поєднанні БА і АР.

### **Використання нестероїдних протизапальних препаратів в терапії БА у дітей**

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) представлені кромонами — натрію кромоглікат (інтал, кромоген) та недокроміл-натрію (тайлед, тайлед мінт).

Кромони інгібують звільнення гістаміну, лейкотриєнів та інших біологічно активних речовин з опасистих клітин, еозинофілів, альвеолярних макрофагів, зменшують кількість еозинофілів у слизовій оболонці і гіперреактивність бронхів.

Кромони традиційно можуть використовуватися при БА і АР у дітей. Препарати кромогліциєвої кислоти випускаються у вигляді назального спрею та дозованого аерозольного інгалятора.

Показанням до застосування кромонів є легка персистуюча БА у дітей з 2-х років, але їх ефективність менша порівняно з низькими дозами ІГКС.

Високу терапевтичну активність і добру переносимість має левоцетиризин у комплексному лікуванні БА і АР у дітей [4].

При недостатньому контролі з ІgE-зумовленою сенсibiliзацією до аероалергенів для лікування персистуючої БА середньоважкого і важкого перебігу використовуються рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла проти ІgE — ксолар (омалізумаб).

При використанні препарату ксолар протягом 16 тижнів відбувається зменшення частоти загострень у пацієнтів із середньоважкою і важкою БА і зменшення потреби в ІГКС порівняно з плацебо.

Показаннями до застосування ксолару також є БА у поєднанні з цілорічним АР. У пацієнтів, які приймали омалізумаб протягом 28 тижнів, відбулося зменшення важкості симптомів БА та цілодобового АР, а також покращення параметрів легеневої функції (інструкція до використання). Препарат дозволений до застосування у дітей з БА віком від 6 років.

### **Використання метилксантинів**

Метилксантини (теофілін) є препаратами резерву у зв'язку з їх токсичністю і незначною ефективністю. Згідно з інструкцією, препарат можна призначати за відсутності ефекту ІГКС або  $\beta_2$ -адреноміметиків. Пролонговані теофіліни (теопек, теофілін) призначаються пацієнтам під контролем рівня теофіліну у плазмі крові. Дітям різного віку можна використовувати таблетовану форму аерофіліну у віковому дозуванні. Згідно уніфікованого протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, у

**Покроковий підхід до базисної терапії БА**

Контролююча терапія, якій віддається перевага	Крок 1	Крок 2 Низькі дози ІГКС	Крок 3 Низькі дози ІГКС/ТДБА <sup>2</sup>	Крок 4 Середні/високі дози ІГКС/ТДБА	Крок 5 Направити для призначення додаткової терапії, наприклад, тіотропіуму <sup>1,3</sup> , омалізумабу, меполізумабу <sup>1</sup>
<b>Альтернативний вибір препаратів</b>	Розглянути призначення низьких доз ІГКС	Антагоністи рецепторів лейкотриєнів (АРЛ). Низькі дози теофіліну <sup>1</sup>	Середні/високі дози ІГКС. Низькі дози ІГКС+АРЛ (або теофілін <sup>1</sup> )	Додати тіотропію <sup>1,3</sup> . Високі дози ІГКС+АРЛ (або теофілін <sup>1</sup> )	Додати низькі дози пероральних ГКС
<b>Препарати для полегшення симптомів за потреби</b>	За потреби — КДБА		За потреби — КДБА або низькі дози ІГКС/формотеролу <sup>4</sup>		
<b>Слід пам'ятати</b>	Необхідно розглянути призначення терапії, що відповідає вищій сходиці, у разі неконтрольованої БА, загострення або наявності факторів ризику, проте переконатися у точності діагнозу, правильній техніці інгаляцій і прихильності до терапії, а також розглянути призначення терапії, що відповідає нижчій сходиці, якщо контроль симптомів спостерігається впродовж 3 міс. і ризик розвитку загострень невисокий. Не рекомендується припиняти ІГКС				

*Примітки:* 1 — не можна дітям молодше 12 років; 2 — для дітей віком 6–11 років на 3-й сходиці терапії слід віддавати перевагу середнім дозам ІГКС; 3 — застосування тіотропію через аерозольний інгалятор є додатковим засобом терапії у пацієнтів із загостреннями в анамнезі; 4 — низькі дози ІГКС/формотеролу є засобом для полегшення стану пацієнтів, яким призначають низькі дози будесоніду/формотеролу або беклометазону/формотеролу для підтримувальної терапії та полегшення стану; ТДБА — тривалої дії β<sub>2</sub>-агоністи; КДБА — короткої дії β<sub>2</sub>-агоністи.

дітей старше п'яти років для контролю БА, особливо при переважанні нічних симптомів, астми фізичного навантаження застосовують перорально ксантини сповільненого вивільнення, тривалої дії у низьких дозах як додаткову терапію до ІГКС при недостатній їх ефективності з моніторингом рівня теофіліну у плазмі крові.

Слід зазначити, що згідно з рекомендаціями GINA 2014 р., використання теофіліну з метою контролю БА у дітей віком до 11 років не доцільне [9].

#### **Алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ)**

Показанням до АСІТ є БА із встановленою сенсibilізацією до алергенів. Принципом АСІТ є введення в організм пацієнта підвищених доз того алергену, до якого у хворого є чутливість. У дітей старше 5 років з клінічними проявами захворювання АСІТ може проводитись парентерально (підшкірно), перорально, сублінгвально, інтраназально, інгаляторно.

Алергенспецифічна імунотерапія ефективна при полінозі та сезонній алергії, цілорічному АР, бронхіальній астмі і проводиться декілька років (3–5) з введенням екстракту алергену кожний рік протягом 4–6 місяців. АСІТ не використовується при алергії на три і більше алергенів, атопічному

дерматиті, кропив'янці, алергії на шерсть тварин, гриби та плісняву, непатогенну мікрофлору, ліки.

Алергенспецифічна імунотерапія проводиться дітям з п'яти років з легкою і середньоважкою БА (IgE-залежною формою) лікарем-алергологом. Кількість алергенів, що входять до складу вакцини для АСІТ, обирається на підставі прік-тестування і повинна не перевищувати 4–5. Критеріями припинення АСІТ є відсутність клінічних проявів БА впродовж року та негативними результатами прік-тесту. За допомогою АСІТ-методу можна досягти ремісії захворювання протягом багатьох років без використання медикаментозної терапії.

#### **Профілактика БА**

Елімінація алергенів: домашніх тварин, пилових кліщів, домашнього пилу, тарганів, плісняви, кімнатних рослин. Дітям раннього віку не вживати харчових продуктів, значення яких доведено в розвитку бронхіальної обструкції. Виключити використання косметичних засобів (мило, креми тощо), аспірину та інших НПЗП, побутової хімії.

Профілактика загострень БА на етапі первинної допомоги дітям проводиться згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» [6].

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Банадига НВ, Волошин СБ. (2016). Невідкладна терапія бронхіальної астми у дітей з урахуванням клінічних аспектів перебігу та поліморфізму гена β<sub>2</sub>-адреноренорецептора. *Современная педиатрия*. 8(80): 65–68.
2. Кишенькове керівництво GINA з лікування і профілактики бронхіальної астми (у дорослих і дітей старше 5 років). Перегляд 2016 р. Клінічна імунологія, алергологія, інсектологія. Спецвипуск 1: 55–66.
3. Охотнікова ОМ, Дуда ЛВ, Шклярська ГВ. (2015). Аспіринова астма у дітей — нерідкісна форма захворювання. *Современная педиатрия*. 8(72): 99–106.
4. Уманець ТР, Лапшин ВФ, Матвеева СЮ і співавт. (2016). Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей: оцінка ефективності левоцетиризину. *Современная педиатрия*. 3(75): 85–89.
5. Уманець ТР, Лапшин ВФ. (2014, Лютий). Сучасна концепція фенотипування бронхіальної астми. *Здоров'я України*. Тематичний номер: 52–54.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей». Наказ МОЗ України №868 від 8 жовтня 2013 р. <http://www.moz.gov.ua>.
7. Obimbo EM, Levin ME. (2013). Allergic rhinitis and asthma — evidence for an association. *Current Allergy and Clinical Immunology*. 26(1): 4–7.
8. The Global Initiative for Asthma. GINA 2016.
9. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2014.

#### **Сведения об авторах:**

**Бережной Вячеслав Владимирович** — д. мед. н., проф. каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70. Статья поступила в редакцию 21.04.2018 г., принята к печати 22.07.2018 г.

**15-16 Листопада 2018**

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

**NOVEMBER 15-16, 2018**

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

1st International Congress  
**RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS**

**ANTIBIOTIC**



**RESISTANCE**

I Міжнародний Конгрес  
**РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ**

ОРГАНІЗАТОРИ  
ORGANIZERS



ГО «УАДВА»  
Українська асоціація за доцільне  
використання антибіотиків



СХВАЛЕНО  
APPROVED BY

ESCMID  
EUROPEAN SOCIETY  
OF CLINICAL MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS DISEASES

ОРГАНІЗАТОРИ СМЕ  
CME ORGANIZERS

siyemі

Група компаній  
**M+**  
МедЕксперт

[antibiotic-congress.com](http://antibiotic-congress.com)

## Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (\*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

**Структура материала:** введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

**Реферат** является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

**Например:** «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

*«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».*

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 dpi).

Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

**Первый вариант** приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

**Второй вариант** полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повышения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

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

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

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным.**

**Пример:** «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается сведениями обо **всех авторах**. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

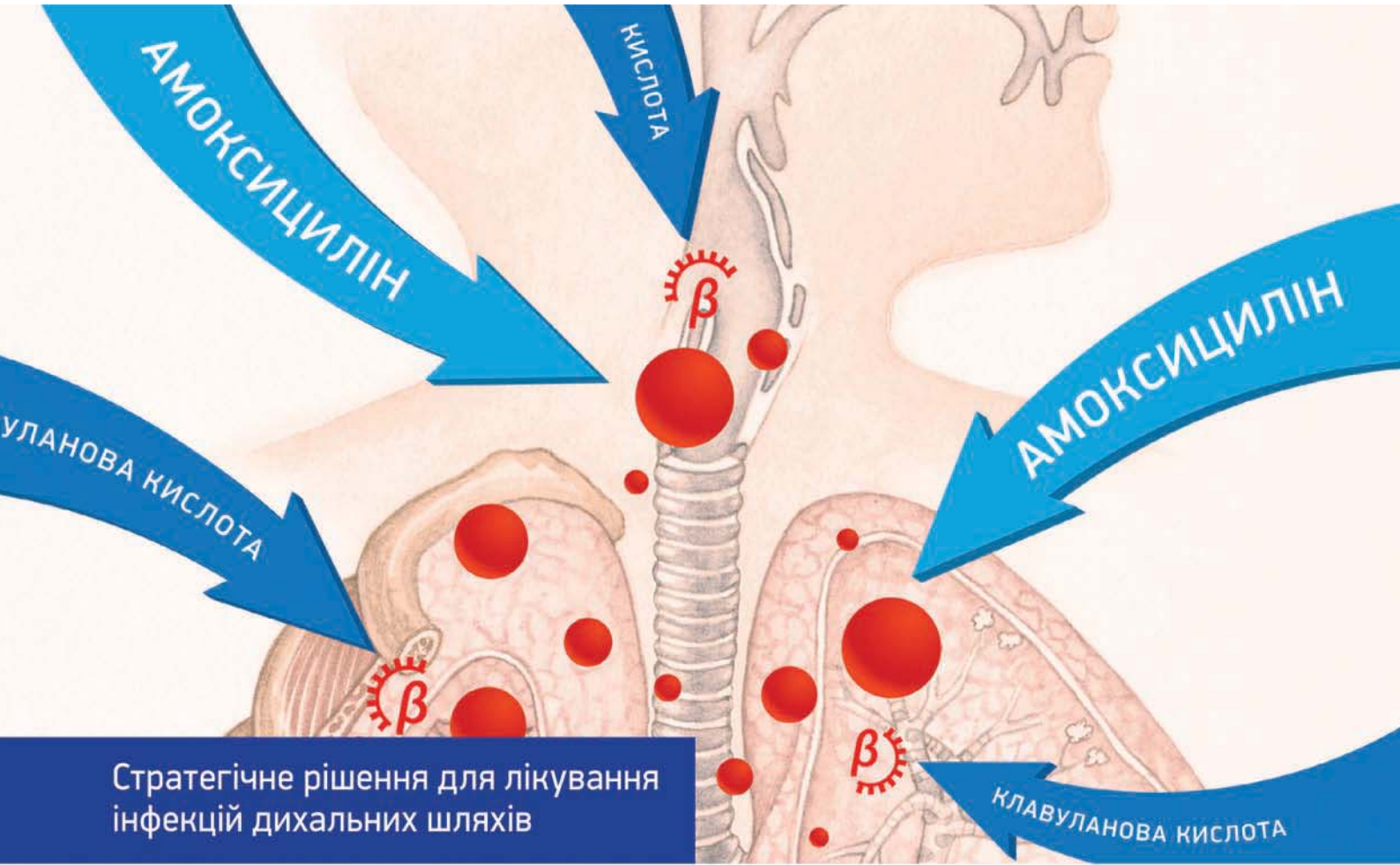
Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

**Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.**

Редколлегия





Стратегічне рішення для лікування інфекцій дихальних шляхів

# АМОКСИЛ-К

## АМОКСИЛ-К 625

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг.

### Показання.

Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти.

### АМОКСИЛ-К

Порошок для розчину для ін'єкцій. 1 флакон містить стерильної суміші (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калієвої солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г.

### Показання.

Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амоксилу-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із сукупними важкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомиєліт; внутрішньочеревні інфекції; інфекції статевих органів у жінок.

Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт; органи малого таза; голова та шия; жовчні шляхи.

### Протипоказання\*.

Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших  $\beta$ -лактамічних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату.

### Побічні реакції\*

Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Травний тракт: діарея, нудота, блювання.

Гепатобіліарні реакції: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ; гепатити та холестатична жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий експлозативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустулоз. Нирки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурія.

Виробник ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

Категорія відпуску: Відпускається за рецептом лікаря.

\* Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до обох препаратів Амоксил-К та Амоксил-К 625. Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амоксил-К 625; Амоксил-К. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 15.09.2018

Р.П.: № UA/10656/01/01 нероблений з 12.03.2015 р.;  
№ UA/10915/01/01 нероблений з 20.08.2015 р.



## Амоксил-К – амоксицилін, захищений клавулановою кислотою

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Комбінації пеніцилінів, у тому числі з інгібіторами бета – лактамаз.

Код АТХ J01C R02.

Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Міжнародне непатентоване найменування: Amoxicillin and enzyme inhibitor.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

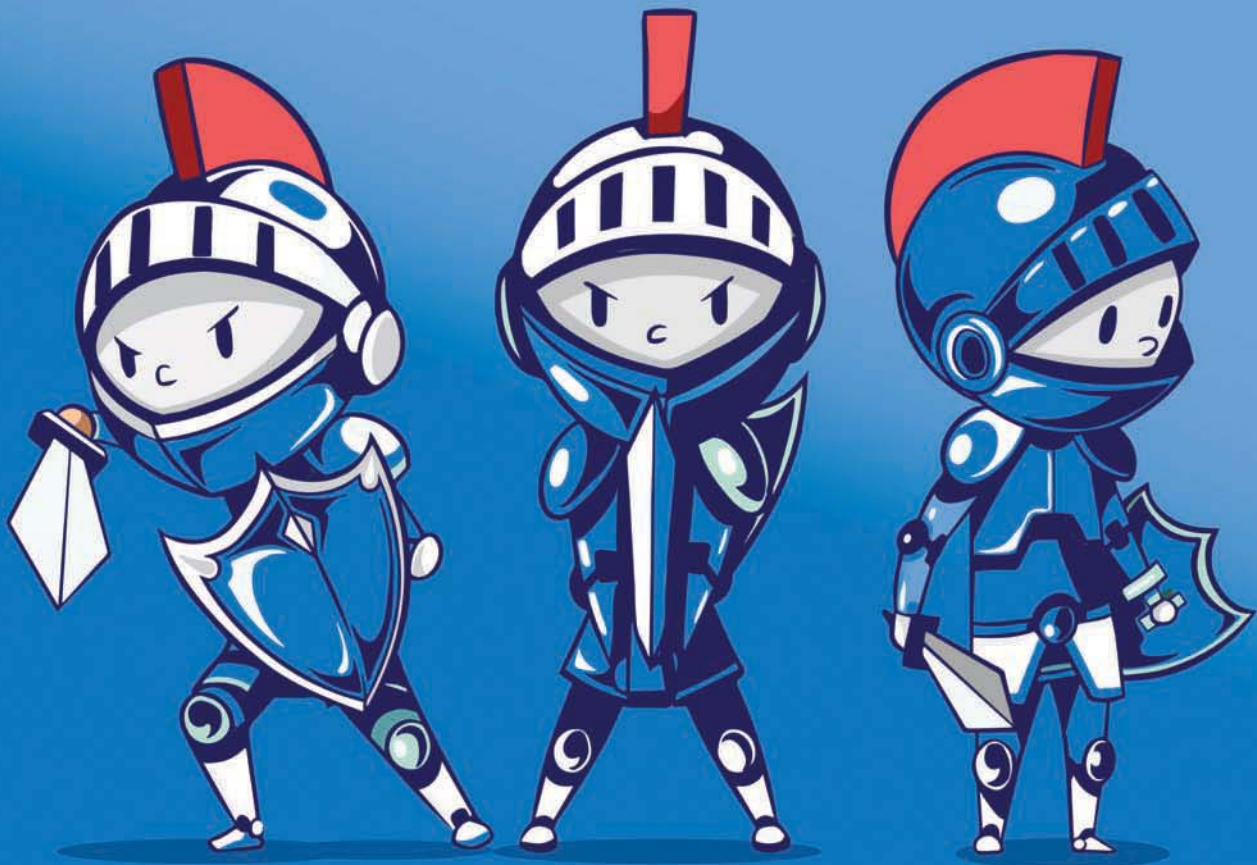
Ближче до людей  
ARTERIUM

  
**ALKALOID**  
SKOPJE

# СОРЦЕФ®

## ЦЕФІКСИМ

### Атака на бактерії, захист від інфекцій!



## СОРЦЕФ®

Гранули для оральної суспензії, 100 мг/5 мл

#### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Діюча речовина. Цефіксим (cefixime);

Лікарська форма. Гранули для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування бета-лактаміні антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТС J01D D08.

**Показання.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:  
- інфекції верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів (у тому числі запалення середнього вуха, синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології);  
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);  
- неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, уретрит, пієлонефрит);

**Спосіб застосування та дози.** Прийом їжі значно не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності - до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг звичайна доза становить 8 мг/кг на добу, одноразово, або 4 мг/кг кожні 12 годин залежно від тяжкості інфекції.

**Побічні реакції.** Непосирені діарея і зміни вилорожнень, біль у животі, диспепсія, метеоризм, нудота і блювання та інші.

**Умови зберігання.** Гранули зберігати при температурі не вище 25 °С. Приготовану суспензію зберігати 14 днів при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

РП. UA/11157/01/01 видане МОЗ України 21.09.2015 терміном на 5 років.

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медиків та фармацевтично-практиків.

