

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

5(109)/2020

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2020



Кашель? Бронхіт? Бронхипрет®



- ☑ полегшує відкашлювання¹
- ☑ усуває запалення²
- ☑ зменшує напади кашлю³

Розкриваючи силу рослин

Бронхипрет®. Показання для застосування: лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. **Дозування:** Бронхипрет® сироп 50мл., 100 мл. Діти від 2 років – 3,2 мл. 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 4,3 мл. 3 рази на день. Діти від 12 років та дорослі 5,4 мл 3 рази на день. Бронхипрет® табл. № 20, № 50. Діти від 12 років та дорослі приймають по 1 таблетці на 3 рази на день. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції.

1. Ismail et al., Bronchipret® in cases of acute bronchitis. Schw. Zschr. GanzheitsMedizin 15, 2003, 171-175
 2. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts. Jan Seibel¹*, Meinolf Wonnemann, Oliver Werz and Martin D. Lehner. Clinical Phytoscience (2018) 4:4 DOI 10.1186/s40816-018-0062-2
 3. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Kemmerich B1, Eberhardt R, Stammer H. Arzneimittelforschung. 2006;56(9):652-60.
Бронхипрет® таблетки: Р.П. № UA/8674/01/01 від 07.09.2018 р. **Бронхипрет® сироп:** Р.П. № UA/8673/02/01 від 24.01.2019 р.
 ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.
 Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь
первоцвіту



трава
чабрецю



листя
плюща

СУЧАСНА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РИНОСИНУСИТУ ТА АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

ВІД 1
МІСЯЦЯ

ХЬЮМЕР

ВІД 2
РОКІВ

Флікс^{Flix}

ПРОМИВАТИ НІС ПРОСТО!



ПРОТИАЛЕРГІЙНИЙ ЕФЕКТ
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ



- Очищення слизової оболонки носа від алергенів
- Посилення мукоциліарного кліренсу
- Покращення сприйняття інтраназальних лікарських засобів



- Зменшення тривалості контакту з алергенами
- Зниження сухості слизової оболонки порожнини носа, її зволоження
- Зменшення потреби в антигістамінних препаратах та ендоназальних кортикостероїдах



ДІТЯМ ВІД 2 ДО 11 РОКІВ

- Терапевтична доза:
по 1 впорскуванню в кожную ніздрю
1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)



ДОРΟΣЛИМ І ДІТЯМ ВІД 12 РОКІВ

- Початкова доза:
по 2 впорскування в кожную ніздрю
1 раз на добу (всього 200 мкг/добу)
- Підтримуюча доза:
по 1 впорскуванню в кожную ніздрю
1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)

* «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 рр. Реклама медичних виробів. «Хьюмер 050 Гіпертонічний», «Хьюмер 150 для дорослих», «Хьюмер 150 для дітей». Декларації відповідності №Н050/01/UA, №Н150/01/UA. Виробник: «Лабораторіє УРГО», Франція. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Є протипоказання. Інформація про лікарський засіб - Флікс - спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) - Склад: діюча речовина: мометазону фуорат; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуорату моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуорату; допоміжні речовини. Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 9 г або 18 г у поліетиленовому флаконі з насосом-дозатором. Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. Побічні реакції. Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота, та ін. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати. Термін придатності. Для флаконів місткістю 9 г – 2 роки, для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АБДІ ІБРАХІМ Ілчач Санай ве Тіджарет А.Ш., Туреччина. Заявник. Дельта Медікел Промоушнз АГ, Швейцарія. Р.П. МОЗ України: UA/13463/01/01. Наказ МОЗ №1438 від 24.06.2019. Повна інформація про застосування та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування або в листках-вкладишах. Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані торговельні знаки «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 • DMUA.FLIX.20.09.02.

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

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
D.O. BAKHTIYAROVA

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

Chernyshova L.I., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Valiulis A., Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS-SP), Vilnius, Lithuania

Chief Scientific Adviser

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

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

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.7 from 09.09.2020

Passed for printing 25.09.2020

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13.95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.26.09/01 from 26.09.2020
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2020
© Bakhtiyarova D.O., 2020

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

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

Kyiv 2020

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

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

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

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 09.09.2020, протокол №7

Підписано до друку 25.09.2020

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 26.09/01 від 26.09.2020
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-принт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2020

© Бахтіярова Д.О., 2020

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

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

Київ 2020

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

**СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ.
УКРАЇНА**

Науково-практичний педіатричний журнал

**СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ.
УКРАИНА**

Научно-практический педиатрический журнал

**MODERN PEDIATRICS.
UKRAINE**

Scientific and Practical Journal

5(109)/2020

ЗМІСТ

CONTENT

ЮВІЛЕЇ

6 ANNIVERSARIES

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

Кашкалда Д.А.

Особенности изменений стресс-регулирующих систем у подростков с сердечно-сосудистой патологией при эндотелиальной дисфункции

8 *Kashkalda D.*

Features of stress-regulating system changes in adolescents with cardiovascular pathology at endothelial dysfunction

Косаковський А.Л.,

Гавриленко Ю.В., Кияниця М.А.

Особенности поражения ЛОР-органов у детей с синдромом Дауна

15 *Kosakovskiy A.L.,*

Gavrylenko Yu., Kyianytsia M.

Features of lesion of ENT-organs in children with Down syndrome

Боярчук О.Р., Мищанчук В.А.

Оцінка факторів впливу на ставлення батьків до імунопрофілактики

19 *Boyarchuk O.R., Mishchanchuk V.A.*

Evaluation of influence factors on parents' adherence to the immunization

Марушко Р.В., Дудіна О.О., Марушко Т.Л.

Аналіз стану здоров'я дітей першого року життя

24 *Marushko R.V., Dudina O.O., Marushko T.L.*

Analysis of the health status of children of the first year of life

ОГЛЯДИ

REVIEWS

Банадига Н.В., Рогальський І.О.

Практичні аспекти хвороби Лайма у дітей

33 *Banadyha N.V., Rogalskyi I.O.*

Practical aspects of Lyme disease in children

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

CLINICAL CASE

Авраменко І.Ю., Косминіна Н.С.

Хвороба Помпе: діагностика та сучасні підходи до терапії

39 *Avramenko I.U., Kosmylnina N.S.*

Pompe disease: diagnostics and contemporary approaches of therapy

Рейтмаєр М.Й., Волосянко А.Б., Синоверська О.Б., Іванишин Л.Я., Алексеева Ю.І.

Дебют і перебіг рідкісного ювенільного дерматоміозиту. Частина II: клінічний аналіз із порівняльно-аналітичним оглядом літератури

45 *Raitmeyer M.Y., Volosyanko A.B., Synoverska O.B., Ivanyshyn L.Ya., Alekseeva Y.I.*

Debut and course rare of juvenile dermatomyositis. Part II: clinical analysis with comparative analytical review of the literature

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Андриєнко Т.Г.,
Самохін І.В., Кряжев О.В., Шелудько Д.М.
**Особливості терапії секреторно-евакуаторних
порушень при гострих бронхітах у дітей
з порушенням функції зовнішнього дихання**

52 *Ovcharenko L.S., Verthehel A.A., Andrienko T.G.,
Samokhin I.V., Kryazhev A.V., Sheludko D.N.*
**Features of the treatment of secretory evacuation
disorders in acute bronchitis in children with
impaired respiratory function**

Маменко М.Є., Романько М.Р.
**Вплив застосування комбінації
Lactobacillus reuteri DSM 17938
із вітаміном D на рівень 25(OH)D
у сироватці крові дітей раннього віку**

59 *Mamenko M.E., Romanko M.R.*
**Effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938
and vitamin D combination
on the level of 25(OH)D in blood serum
of young children**

Мальцев Д.В.
**Бронхомед Бальзам
як засіб вибору патогенетичної
і симптоматичної терапії гострих запальних
хвороб респіраторної системи людини**

70 *Maltsev D.V.*
**Bronchomed Balsam as a Remedy
of Choice for Pathogenetic and Symptomatic
Therapy of Acute Inflammatory Diseases
of Respiratory System in Humans**

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Синдром бронхіальної обструкції у дітей
(візинг, свистяче дихання).
Клінічна настанова, заснована на доказах**

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

75 **Bronchial obstruction syndrome
in children (Wheezing).
Evidence-based clinical guidelines**

УВАГА!

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

Поздравляем с юбилеем Дмитрия Станиславовича Янковского!



В октябре отмечает свой 80-летний юбилей доктор биологических наук, профессор, генеральный директор научно-производственной компании «О.Д. Пролісок» Дмитрий Станиславович Янковский.

Дмитрий Станиславович родился 13 октября 1940 года в Киеве. В 1962 году окончил Киевский политехнический институт и начал свою трудовую деятельность в Киевском институте автоматики. Вскоре молодому специалисту стало понятно, что дисциплины, которая в студенческие годы так увлекала, стало совсем мало. Непреодолимая тяга к новым знаниям привела его в 1964 году на биологический факультет Киевского государственного университета имени Тараса Шевченко. С биофаком университета связан 10-летний, один из наиболее ярких периодов научной деятельности Дмитрия Станиславовича и формирование неугасающего научного интереса к миру микроорганизмов, что определило его дальнейшую судьбу как ученого. Именно здесь, в отделе биофизики, возглавляемом известным физиологом, академиком П.Г. Богачем, он осмыслил собственное предназначение в мире науки.

В 1982 году, после защиты кандидатской диссертации, Д.С. Янковский возглавил созданный, благодаря его огромным усилиям, инициативе и энтузиазму, отдел биотехнологии в Технологическом институте молока и мяса. Именно в эти годы зародилась идея использования многогранного оздоровительного потенциала микроорганизмов для лечебных

и профилактических целей. Под руководством Дмитрия Станиславовича была разработана масштабная программа создания нового поколения пробиотиков и организации их отечественного производства. Исследования микробиома человека и разработка новых видов пробиотиков усовершенствованной формулы стали основой всей дальнейшей научной деятельности Д.С. Янковского. Результаты многолетних научных исследований легли в основу докторской диссертации на тему «Мікробіологічна характеристика системи «організм господаря — мікробіоценози різних екологічних ніш» як основа створення мультипробіотиків нових поколінь».

С целью активизации работы в данном направлении в 1993 году Д.С. Янковский явился инициатором и организатором создания научно-производственной компании «О.Д. Пролісок», ключевым направлением деятельности которой является разработка мультикомпонентных пробиотиков нового поколения, постоянное совершенствование препаратов и их производство.

Д.С. Янковский — талантливый исследователь, незаурядный организатор, уникальный руководитель, исключительный профессионал, пользующийся заслуженным авторитетом среди научной и медицинской общественности. Он является лауреатом премий имени И.И. Мечникова и Д.К. Заболотного НАН Украины, автором более 400 научных трудов, в том числе 5 монографий, 3 учебных пособий, более 100 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Имея дар прирожденного ученого и блестящие лидерские качества, Дмитрий Станиславович приложил максимум усилий для развития не только производственного, но и научного направления возглавляемой им компании. Трудно не восхищаться многогранностью этого человека, его высоким профессионализмом, мудростью, оптимизмом, особой интеллектуальной энергией, целеустремленностью, человечностью, талантом исследователя, его титаническими усилиями, благодаря которым НПК «О.Д. Пролісок» уже на протяжении 27 лет не только успешно функционирует, но и успешно продолжает свое дальнейшее развитие.

От чистого сердца поздравляем Дмитрия Станиславовича с юбилеем, желаем крепкого здоровья, благополучия, успешной реализации планов и идей в области создания новых видов пробиотиков отечественного происхождения и обеспечения ими медицины для сохранения и укрепления здоровья населения.

*Коллектив НПК «О.Д. Пролісок»,
редколлегия журнала «Сучасна педіатрія. Україна»,
колеги и ученики*

УДК 616.1-053.6:611.018.74+612.176

Д.А. Кашкалда

Особенности изменений стресс-регулирующих систем у подростков с сердечно-сосудистой патологией при эндотелиальной дисфункции

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков, Украина

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 8-14. doi 10.15574/SP.2020.109.8

For citation: Kashkald D. (2020). Features of stress-regulating system changes in adolescents with cardiovascular pathology at endothelial dysfunction. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 8-14. doi 10.15574/SP.2020.109.8

Актуальность. Эндотелиальная дисфункция служит стартовым механизмом любой сосудистой патологии, а также ее прогрессирования. На состояние функции эндотелия большое влияние оказывает стресс, однако исследование особенностей функционирования стресс-регулирующих систем у подростков с сердечно-сосудистыми нарушениями практически не изучено.

Цель: исследование изменений стресс-регулирующих систем у подростков с сердечно-сосудистой патологией при эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. Обследовано 73 подростка (49 мальчиков и 24 девочки) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) в возрасте 12–18 лет. Подростки были распределены на 3 группы: с нормальной функцией эндотелия, с эндотелиальной дисфункцией и с парадоксальной реакцией сосудистого эндотелия. В регуляции стресса ведущая роль принадлежит стресс-реализующим и стресс-лимитирующим системам. Состояние стресс-реализующих систем оценивали по уровню кортизола, малонового диальдегида, карбонилированных белков (КБ) в сыворотке крови и катехоламинов (КА) в моче; стресс-лимитирующих систем – по уровню глутатионпероксидазы (ГПО), супероксиддисмутазы (СОД), серотонина в крови и мелатонина в моче.

Результаты. У подростков с эндотелиальной дисфункцией и парадоксальной реакцией сосудистого эндотелия отмечается регуляторный дисбаланс ключевых антиоксидантных ферментов (СОД и ГПО) и снижение уровня серотонина. При дисфункции эндотелия сосудов изменения показателей стресс-регулирующих систем в большей степени проявляются у девочек. Выявленные корреляционные взаимоотношения изученных показателей у подростков при нормальной функции и дисфункции сосудистого эндотелия подчеркивают прочные связи между моноаминами (КА и мелатонин), напряжением ферментативной (ГПО) и активацию неферментативной (мелатонин) звеньев антиоксидантной системы.

Выводы. У подростков с невоспалительной патологией ССС эндотелиальная функция зависит от активации и взаимодействия стресс-регулирующих систем. При эндотелиальной дисфункции сосудов изменения содержания моноаминов и показателей про- и антиоксидантной систем имеют половые различия, свидетельствующие о напряжении стресс-лимитирующих и активации стресс-реализующих систем у девочек.

Исследования были выполнены в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследований согласован Локальным этическим комитетом для всех, кто участвовал. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей, детей.

Автор заявляет про отсутствие конфликта интересов.

Ключевые слова: подростки, сердечно-сосудистая система, эндотелиальная функция стресс-лимитирующие показатели, стресс-реализующие показатели.

Features of stress-regulating system changes in adolescents with cardiovascular pathology at endothelial dysfunction

D. Kashkald

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Relevance. Endothelial dysfunction serves as a starting mechanism for any vascular pathology and its progression. The state of endothelial function is greatly influenced by stress, however, the study of the features of the functioning of stress-regulating systems in adolescents with cardiovascular disorders has practically not been studied.

Objective: to investigate stress-regulating system changes in adolescents with cardiovascular disease at endothelial dysfunction.

Materials and methods. A total of 73 adolescents (49 boys and 24 girls) with cardiovascular disease (CVD) aged 12–18 were surveyed. The adolescents were divided into 3 groups: those with normal endothelial function, those with endothelial dysfunction and those with paradoxical vascular endothelial response. Stress regulation is dominated by stress-realizing and stress-limiting systems. The state of stress-realizing systems was assessed by the level of cortisol, malondialdehyde, carbonylated proteins (CP) in blood serum and catecholamines (CA) in urine; stress-limiting systems — by the level of glutathione peroxidase (GPO), superoxide dismutase (SOD), serotonin in the blood and melatonin in urine.

Results. In adolescents with endothelial dysfunction and paradoxical vascular endothelial response, there was a regulatory imbalance of key antioxidant enzymes (SOD and GPO) and a decrease in serotonin levels. In endothelial vascular dysfunction, changes in stress-regulatory systems are more pronounced in girls. The revealed correlation relations of the studied indicators in adolescents with normal function and vascular endothelium dysfunction emphasize strong links between monoamines (CA and melatonin), enzymatic (GPO) tension and activation of non-enzymatic (melatonin) links of antioxidant system

Conclusion. In adolescents with a non-inflammatory pathology of CVD, endothelial function depends on the activation and interaction of stress-regulating systems. With vascular endothelial dysfunction, changes in the content of monoamines and indicators of the pro- and antioxidant systems have gender differences, indicating stress-limiting stress and activation of stress-realizing systems in girls.

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

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: adolescents, cardiovascular system, endothelial function, stresslimiting indicators, stressrealizing indicators.

Особливості змін стрес-регулюючих систем у підлітків із серцево-судинною патологією при ендотеліальній дисфункції

Д. А. Кашкалда

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків, Україна.

Актуальність. Ендотеліальна дисфункція є стартовим механізмом будь-якої судинної патології, а також її прогресування. На стан функції ендотелію великий вплив робить стрес, однак дослідження особливостей функціонування стрес-регулюючих систем у підлітків із серцево-судинними порушеннями практично не вивчено.

Мета: дослідження змін стрес-регулюючих систем у підлітків із серцево-судинною патологією при ендотеліальній дисфункції.

Матеріали та методи. Обстежено 73 підлітки (49 хлопчиків і 24 дівчинки) з захворюваннями серцево-судинної системи (ССС) у віці 12–18 років. Підлітки були розподілені на 3 групи: з нормальною функцією ендотелію, з ендотеліальною дисфункцією та з парадоксальною реакцією судинного ендотелію. У регуляції стресу провідна роль належить стрес-реалізуючим і стрес-лімітуючим системам. Стан стрес-реалізуючих систем оцінювали за рівнем кортизолу, малонового діальдегіду, карбонільованих білків (КБ) у сироватці крові й катехоламінів (КА) у сечі; стрес-лімітуючих систем — за рівнем глутатіонпероксидази (ГПО), супероксиддисмутази (СОД), серотоніну в крові та мелатоніну в сечі.

Результати. У підлітків з ендотеліальною дисфункцією і парадоксальною реакцією судинного ендотелію спостерігається регуляторний дисбаланс ключових антиоксидантних ферментів (СОД і ГПО) і зниження рівня серотоніну. При дисфункції ендотелію судинні показники стрес-регулюючих систем більшою мірою проявляються у дівчаток. Виявлені кореляційні взаємовідносини вивчених показників у підлітків при нормальній функції і дисфункції судинного ендотелію підкреслюють міцні зв'язки між моноаминами (КА і мелатонін), напругу ферментативної (ГПО) й активацію неферментативної (мелатонін) ланок антиоксидантної системи.

Висновки. У підлітків із незапальною патологією ССС ендотеліальна функція судин залежить від активації та взаємодії стрес-регулюючих систем. При ендотеліальній дисфункції зміни вмісту моноамінів і показників про- та антиоксидантної систем мають статеві відмінності, які свідчать про напругу стрес-лімітуючих і активацію стрес-реалізуючих систем у дівчаток.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підлітки, серцево-судинна система, ендотеліальна функція, стрес-лімітуючі показники, стрес-реалізуючі показники.

Введение

В последние три десятилетия пристальное внимание многих исследователей было направлено на изучение функции эндотелия сосудов, нарушение которой является обязательным компонентом патогенеза всех заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Именно эндотелиальная дисфункция служит стартовым механизмом любой сосудистой патологии, а также ее прогрессирования [10,20,23].

Пусковым механизмом развития эндотелиальной недостаточности является стресс, при котором гиперпродукция эндотелинов, цитокинов и фактора некроза опухоли подавляет синтез важного эндотелиального фактора — оксида азота [24,29]. Реакции стресса реализуются через активацию вегетативной нервной системы, которая заканчивается секрецией глюкокортикоидов, и через повышение содержания катехоламинов (КА), которые высвобождаются мозговой тканью надпочечников под воздействием симпатических стимулов [18].

Выделившиеся глюкокортикоиды и КА вызывают повреждение эндотелиального слоя сосудов. Излишек КА и продуктов их неполного возобновления способствует усиленному образованию реакционно-активных форм кислорода [26]. Накопление их в тканях сосудов может непосредственно повреждать струк-

туру клетки, которая приводит к формированию целого ряда продуктов свободнорадикального окисления (СРО) и создает состояние окислительного стресса [8,30].

Для противовеса повреждающему действию глюкокортикоидов и КА существуют стресс-лимитирующие системы, в частности, серотонинергическая [5,25] и антиоксидантная системы (АОС) [1]. Мощные антиоксидантные свойства имеет гормон эпифиза — мелатонин [2].

Однако следует отметить, что исследования относительно роли стресс-активирующих и стресс-лимитирующих систем в основном касаются взрослых пациентов с достаточно тяжелыми и прогрессирующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и другие) [4,21] или при нахождении в ситуациях значительных физических нагрузок и метаболических изменений (у спортсменов, при шоковых состояниях) [30].

В связи с этим **целью** настоящей работы явилось исследование изменений стресс-регулирующих систем у подростков с сердечно-сосудистой патологией при эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 73 подростка (49 мальчиков и 24 девочки) в возрасте 12–18 лет

с нарушениями ССС. Среди них была диагностирована первичная артериальная гипертензия (АГ), вторичная кардиомиопатия (ВКМП), нарушения проводимости и ритма сердца, системная дисплазия соединительной ткани (СДСТ). В группу ВКМП вошли пациенты с дисметаболической, постинфекционной, диспластической (на фоне множественных малых аномалий развития сердца) кардиомиопатиями. Нарушения проводимости и ритма сердца были представлены непароксизмальной тахикардией, брадиаритмией, суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолией, синдромом укороченного интервала PQ. СДСТ диагностировалась на основании наличия малых аномалий развития со стороны нескольких систем организма (кожи, костно-мышечной системы, глаз, чашечно-лоханочной системы почек и др.). Хронической сердечной недостаточности или снижения насосной и сократительной функции сердца у детей не было. Критериями исключения из исследования были такие показатели: ожирение, острое хроническое заболевание или его обострение, патология щитовидной железы. Средний возраст пациентов составлял $15,23 \pm 1,74$ лет.

С целью определения состояния эндотелиальной функции проводили ультразвуковое сканирование плечевой артерии правой руки на аппарате SA-8000 Live («Medison»). Для оценки функциональной способности эндотелия сосудов проводилась проба с реактивной гиперемией [6], которую используют в современной кардиологии для прогноза хронической сердечной недостаточности, оценки эффективности лечения кардиологических больных, а также в педиатрии [17,12].

В зависимости от сосудистой реактивности подростки были распределены на 3 группы: в первую группу вошли 33 пациента, у которых

наблюдалось расширение плечевой артерии после пробы на 10% и более от исходного диаметра, что характеризовало нормальную эндотелий-зависимую вазодилатацию и свидетельствовало о нормальной функции эндотелия. Во вторую группу вошел 31 подросток с недостаточной эндотелий-зависимой вазодилатацией — с увеличением диаметра артерии менее чем на 10% от исходного, что является основанием для констатации эндотелиальной дисфункции. Третью группу составили 9 пациентов, у которых наблюдалась парадоксальная реакция сосудистого эндотелия — уменьшение диаметра артерии после окклюзии.

В регуляции стресса ведущая роль принадлежит стресс-реализующим и стресс-лимитирующим системам. Об интенсивности стресс-реализующих систем судили по уровню кортизола (иммуноферментный метод, наборы Бест Диагностик, Украина), показателей свободнорадикального окисления (СРО) липидов (малоновый диальдегид (МДА) [14]) и белков (карбонилированные белки (КБ) [7]) в сыворотке крови и КА (адреналин и норадреналин) в суточной моче [3]. Состояние стресс-лимитирующих систем оценивали по содержанию серотонина [16], компонентов антиоксидантной системы (глутатионпероксидаза (ГПО) [19], супероксиддисмутаза (СОД) [15]) в крови и экскреции мелатонина [33] в суточной моче. Вычисляли интегральный показатель оценки нарушений про- и антиоксидантных процессов — коэффициент окислительного стресса (КОС), который представляет собой отношение токсичных продуктов СРО к компонентам АОС:

$$\text{КОС} = (\text{МДА} + \text{КБ}) / (\text{СОД} + \text{ГПО}).$$

Для оценки достоверности результатов исследований использовали критерий Вилкоксона—Манна—Уитни (u) и углового преобразования Фишера (ϕ). Корреляционный анализ

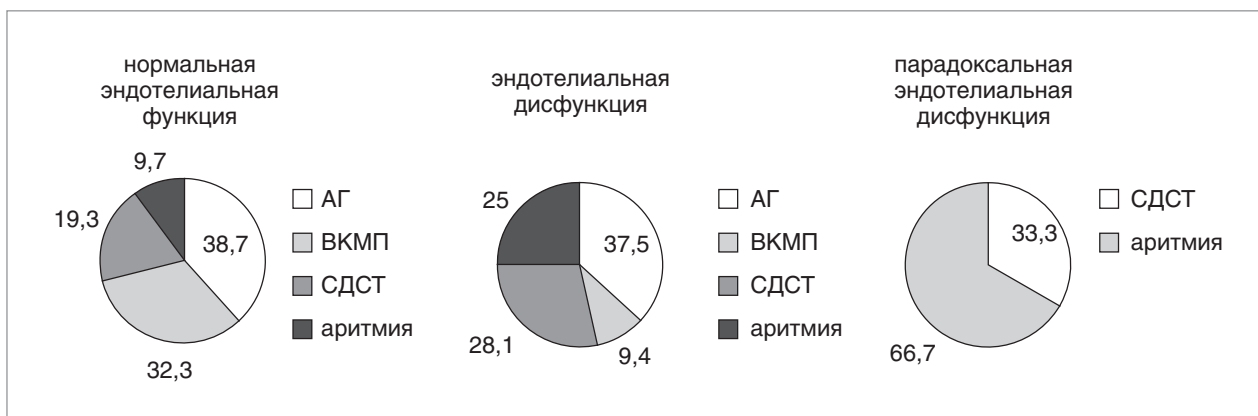


Рис. Структура пациентов с различной сосудистой реактивностью

Таблиця

Показатели стресс-регулирующих систем у подростков с нарушениями ССС в зависимости от функции сосудистого эндотелия

Показатели	Группы	Нормальная функция		Дисфункция		Парадоксальная реакция	
		М±м	Ме	М±м	Ме	М±м	Ме
Адреналин, нмоль/сут		28,12±3,39	21,55	25,50±2,41	25,50	31,10±9,14	32,75
Норадреналин, нмоль/сут		96,76±9,33	86,85	89,58±9,27	76,22	105,70±26,19	107,10
Мелатонин, нмоль/сут		25,17±3,17	25,20	32,92±5,93	23,90	32,67±11,12	36,40
Серотонин, мкмоль/л		1,45±0,22	1,28	1,29±0,15	1,13	0,70±0,19	0,49***
Кортизол, нмоль/л		386,94±39,43	391,95	383,00±48,86	371,95	415,78±56,88	414,50
СОД, Ед/мин·мл		1,35±0,07	1,40	1,57±0,05	1,61*	1,61±0,09	1,64*
ГПО, мкмоль/мин·мл		8,79±0,64	9,52	8,75±0,71	9,12	9,14±1,44	8,82
МДА, мкмоль/л		4,66±0,35	4,30	4,76±0,26	4,74	4,19±0,73	3,69
КБ, Ед/мл		1,38±0,09	1,32	1,43±0,14	1,36	0,92±0,16	0,93***
КОС, Ед		0,58±0,06	0,54	0,64±0,07	0,56	0,53±0,14	0,40

Примечания: * – достоверность различий по сравнению с показателями у подростков с нормальной функцией сосудистого эндотелия (p<0,05); ** – достоверность различий по сравнению с показателями у подростков с эндотелиальной дисфункцией (p<0,05).

проводили с помощью коэффициента Пирсона (r). Данные представлены в виде средних значений, стандартной ошибки среднего и медианы (Ме).

Исследования были выполнены в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследований согласован Локальным этическим комитетом для всех, кто участвовал. На проведение исследований было получено проинформированное согласие пациентов (родителей детей или их опекунов).

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании подростков с нарушениями ССС первичная АГ диагностирована у 33,3% пациентов, нарушение ритма сердца – у 22,2% пациентов. ВКМП выявлена у 18,1% подростков. СДСТ регистрировалась у 26,4% подростков.

Структура пациентов, имеющих различную сосудистую реактивность, представлена на рис.

Следует отметить, что у подростков с нарушением ритма сердца и СДСТ эндотелиальная дисфункция выявлена в большей степени (77,7% и 61,1%, соответственно), что достоверно чаще, чем при ВКМП (p<0,01) и АГ (p<0,02). Причем почти у трети пациентов (31,3%) с нарушениями ритма сердца отмечалась парадоксальная реакция сосудов эндотелия.

Оценивая результаты исследований стресс-регулирующих систем у подростков с нарушениями ССС при эндотелиальной дисфункции (табл.), установили, что у подростков с эндотелиальной дисфункцией и парадоксальной реакцией сосудистого эндотелия отмечается

увеличение активности СОД по сравнению с нормальной функцией эндотелия (соответственно на 15,0%; p<0,03 и на 17,0% p<0,05). Особенно эти изменения выражены у девочек: при нормальной функции активность СОД в сыворотке крови составляла 1,20 ± 0,10 Ед/мин·мл, а при дисфункции эндотелия – 1,51 ± 0,06 Ед/мин·мл (p<0,05).

Известно, что главным антагонистом оксида азота является нейтрализующий его супероксидный радикал, который также продуцируется эндотелием, в связи с чем гиперпродукция супероксида может приводить к вазоконстрикции. Супероксидные радикалы способны инициировать процессы СРО и изменять структуру и функцию эндотелия сосудов [27]. Дезактивация супероксидного радикала осуществляется СОД, которая превращает его в менее реакционноспособную перекись водорода [22]. Возможно, высокая активность антирадикального фермента у пациентов с дисфункцией сосудистого эндотелия носит компенсаторный характер для предотвращения образования супероксидного радикала. С другой стороны, образующаяся перекись водорода является сама по себе цитотоксической и может реагировать с остатками цистина в эффекторных внутриклеточных белках и менять либо нарушать их функционирование [31].

Активность ГПО, которая отвечает за обезвреживание перекиси водорода [28], у этих подростков не имеет различий. Полученные изменения свидетельствуют о регуляторном дисбалансе ключевых антиоксидантных ферментов, что может быть одним из неблагоприятных

ятных факторов интенсификации процессов СРО при эндотелиальной дисфункции сосудов. Подтверждение этому является увеличение содержания КБ в сыворотке крови девочек с недостаточностью эндотелия по сравнению с нормальной его функцией ($1,64 \pm 0,16$ Ед/мл и $1,13 \pm 0,11$ Ед/мл соответственно; $p_u < 0,05$). Причем, при эндотелиальной дисфункции уровень КБ у девочек на 43,8% выше, чем у мальчиков ($p_u < 0,05$). По-видимому, усиленное образование карбонильных производных в крови может свидетельствовать о повреждении белков в тканях, в частности миокарда, проявляющееся в большей степени у лиц женского пола [9,13].

В то же время в группе подростков с парадоксальной реакцией регистрируется снижение концентрации КБ (в среднем на 31,0%; $p_u < 0,05$) по сравнению с другими исследуемыми группами (табл.), что может быть обусловлено повышенной активацией антирадикального фермента.

Известно, что серотонин ограничивает возбуждение адренергических центров и таким образом лимитирует развитие стресс-реакции [25]. Однако обращает внимание, что концентрация серотонина в крови при парадоксальной реакции сосудистого эндотелия была достоверно ниже (на 56,7%) по сравнению с эндотелиальной дисфункцией ($p_u < 0,05$) и (на 66,3%) по сравнению с нормальной функцией сосудистого эндотелия ($p_u < 0,04$). Полученные данные свидетельствуют о напряжении серотонинергической системы у подростков с дисфункцией эндотелия. Согласно литературным данным, дефицит серотонина является основой нейрохимии депрессивных состояний [11]. Не исключено, что у этих подростков отмечаются депрессивные расстройства.

Анализируя результаты исследований показателей стресс-реализующих систем, мы обнаружили половые различия изменений содержания моноаминов в суточной моче в зависимости от эндотелиальной функции сосудов. Экскреция адреналина с мочой у мальчиков при нормальной функции эндотелия была достаточно выше по сравнению с девочками и составляла $28,70 \pm 2,92$ нмоль/сут и $18,22 \pm 3,49$ нмоль/сут соответственно ($p_u < 0,05$). Такой же направленности изменения у этих подростков отмечались и со стороны мелатонина, содержание которого у мальчиков соответствовало $28,79 \pm 2,95$ нмоль/сут, а у девочек — $16,35 \pm 3,09$ нмоль/сут ($p_u < 0,03$).

Увеличение экскреции моноаминов регистрировалось у мальчиков и при эндотелиальной дисфункции сосудов. Так, уровень мелатонина у них был в 1,7 раза выше, чем у девочек ($p_u < 0,05$). Содержание норадреналина также было повышенным и равнялось $96,49 \pm 9,97$ нмоль/сут, а у девочек составляло $68,74 \pm 10,21$ нмоль/сут ($p_u < 0,05$).

Учитывая широкий спектр биохимических эффектов мелатонина, можно предположить, что снижение выработки этого гормона у девочек может негативно повлиять на функционирование других жизнеобеспечивающих и регуляторных систем, обмена веществ, уменьшить адаптационные возможности организма [2,32]. Снижение экскреции КА рассматривается как показатель напряжения симпато-адреналовой системы и неблагоприятного функционального состояния организма человека [4].

Проведение корреляционного анализа позволило выявить достаточно сильные связи с высокими коэффициентами корреляции, характер которых имел отличительные особенности в зависимости от вазодилатации эндотелия сосудов. В частности, при нормальной функции сосудистого эндотелия установлены прямые связи между экскрецией адреналина и норадреналина ($r=0,96$; $p < 0,0001$). Обнаружена положительная взаимосвязь уровня мелатонина с адреналином ($r=0,77$; $p < 0,03$) и КБ ($r=0,67$; $p < 0,05$), которая подчеркивает антиоксидантный эффект гормона эпифиза в предотвращении свободных радикалов, уменьшает процесс повреждения липидов, белков, ДНК, вызванное реактивными формами кислорода и азота [32].

Отрицательная связь регистрируется между активностью ГПО и КОС ($r=-0,80$; $p < 0,009$), обусловленная угнетением одного из основных антиперекисных ферментов защиты в условиях оксидативного стресса. При эндотелиальной дисфункции остаются связи такой же направленности адреналина с норадреналином и мелатонином, ГПО с КОС, но появляются взаимосвязи между мелатонином и норадреналином ($r=0,63$; $p < 0,03$), кортизолом и МДА ($r=-0,78$; $p < 0,002$).

При парадоксальной реакции сосудистого эндотелия связи между мелатонином и КА исчезают, меняется направленность взаимоотношений между кортизолом и МДА ($r=0,86$; $p < 0,02$) и появляется положительная связь КОС с уровнем МДА ($r=0,83$; $p < 0,04$), что свидетельствует о согласованной работе стресс-реализующих показателей.

Выводы

1. У подростков с невоспалительной патологией ССС эндотелиальная функция зависит от активации и взаимодействия стресс-регулирующих систем.

2. Формирование эндотелиальной дисфункции у детей происходит на фоне регуляторного дисбаланса ключевых антиоксидантных ферментов (СОД и ГПО) и снижения уровня серотонина в крови, что указывает на напряжение стресс-лимитирующих систем. При дисфункции эндотелия сосудов изменения показателей стресс-регулирующих систем в большей степени проявляются у девочек.

3. Выявленные корреляционные взаимоотношения изученных показателей у подростков

при нормальной функции и дисфункции сосудистого эндотелия подчеркивают прочные связи между моноаминами (КА и мелатонин), напряжение ферментативной (ГПО) и активацию неферментативной (мелатонин) звеньев АОС.

Перспективы дальнейших исследований: изучить влияние физической активности на состояние стресс-регулирующих систем у подростков с патологией ССС, что позволит оценить половые особенности нарушений адаптационных механизмов с целью дифференцированного подхода в выборе физических нагрузок для предотвращения прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания.

Автор заявляет про отсутствие конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abaturov OYe, Volosovets AP, Yulish Yel. (2014). Endogenous oxidants and antioxidants in human body. *Child's Health*. 2: 88–93. [Абатуров АЕ, Волосовец АП, Юлиш ЕИ. (2014). Эндогенные оксиданты и антиоксидантная система человеческого организма. Здоровье ребенка. 2: 88–93].
- Arushanyan EB. (2012). Limitation of oxidative stress as the main factor of the universal protective properties of melatonin. *Experimental and clinical pharmacology*. 75(5): 44–49. [Арушанян ЭБ. (2012). Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина. Экспериментальная и клиническая фармакология. 75(5): 44–49].
- Baru AM, Bojko TP. (1979). Metodika issledovaniya katekholaminov s povysheniem specifichnosti trioksiindolovoj procedury. Aktual'nye problemy ehksperimental'noj i klinicheskoy ehndokrinologii. Tezisy Respublikanskoj konferenczii. Har'kov. 126–127. [Бару АМ, Бойко ТП. (1979). Методика исследования катехоламинов с повышением специфичности триоксииндоловой процедуры. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии: Тезисы Республиканской конференции. 126 – 127].
- Biletsky SV, Boyko VV, Petrynych OA, Kazantseva TV. (2017). Endothelial dysfunction and arterial hypertension. *Clinical and Experimental Pathology*. 1(59): 160–163. [Білецький СВ, Бойко ВВ, Петринич ОА, Казанцева ТВ. (2017). Ендотеліальна дисфункція та артеріальна гіпертензія (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 1(59): 160–163].
- Buuse M, Hale MW. (2019). Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology. *Handbook of Stress Series*. 3: 115–123.
- Celermajer DS. (2003). Editorial comment: statins, skin, and the search for a test of endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 42: 78–80.
- Dubinina EE, Morozova SG, Leonova NV et al. (2000). Okislitel'naya modifikatsiya belkov plazmy krovi bol'nyh psicheskimi rasstrojstvami. *Voprosy medicinskoj himii*. 46(4): 398–409. [Дубинина ЕЕ. (2000). Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами. Вопросы медицинской химии. 46(4): 398–409].
- Fogarty MC, Hughes CM, Burke GC et al. (2011). Exercise-induced lipid peroxidation: Implications for deoxyribonucleic acid damage and systemic free radical generation. *Front. Physiol*. 52(1): 35–42.
- Gardner AW, Parker DE, Montgomery P et al. (2015). Gender and Racial Differences in Endothelial Oxidative Stress and Inflammation in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease. *J Vasc Surg*. 61(5): 1249–1257.
- Grover-Paez F, Zavalza-Gomez AB. (2009). Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors *Diabetes. Research and Clinical Practice*. 84(1): 1–10.
- Higuchi Y, Soga T, Parhar IS. (2017). Regulatory pathways of monoamine oxidase A during social stress. *Front Neurosci*. 31(11): 604.
- Huang AL, Silver AE, Shvenke E et al. (2007). Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 27(10): 2113–2119.
- Jacobs AT, Marnett LJ. (2010). Systems analysis of protein modification and cellular responses induced by electrophile stress. *Acc. Chem. Res*. 43(5): 673–683.
- Korobejnikov EhN. (1989). Modifikatsiya opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v reakcii s tiobarbiturovoj kislotoj. *Laboratornoe delo*. 7: 8–10. [Коробейников ЭН. (1989). Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиobarбитуровой кислотой. Лабораторное дело. 7: 8–10].
- Kostyuk VA, Potapovich AK, Kovaleva ZhA. (1990). Prostoј i chuvstvitel'nyj metod opredeleniya aktivnosti superoksididismutazy, osnovannyj na reakcii okisleniya kvercetina. *Voprosy medicinskoj himii*. 2(36): 28–35. [Костюк ВА, Потапович АК, Ковалева ЖА. (1990). Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопросы медицинской химии. 2(36): 28–35].
- Kulinskij VI, Kostyukovskaya AS. (1969). Opredelenie serotonina v cel'noj krovi cheloveka i laboratornyh zhivotnyh. *Laboratornoe delo*. 7: 390–394. [Кулинский ВИ, Костюковская АС. (1969). Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных. Лабораторное дело. 7: 390–394].
- Kvashnina LV, Ignatova TB. (2016). Prophylaxis of disturbances of endothelial function within the children during transition from health to a syndrome of vegetative dysfunction. *Sovremennaya pediatriya*. 5(77): 16–24. [Квашнина ЛВ, Игнатова ТБ. (2016). Профілактика порушень ендотеліальної функції у дітей у період переходу від здоров'я до синдрому вегетативної дисфункції. Современная педиатрия. 5(77): 16–24]. doi10.15574/SP.2016.77.16.

18. Kvetnansky R, Lu X, Ziegler MG. (2013). Chapter Seventeen — Stress-Triggered Changes in Peripheral Catecholaminergic Systems. *Advances in Pharmacology*. 68: 359–397.
19. Mills GC. (1959). The purification and properties of glutation peroxydase of erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 234(3): 502–506.
20. Oshlyanska OA, Hyndych YuYu, Cwet LO, Studenikina OM, Sribna WD. (2018). The role of endothelial dysfunction in the cardiovascular pathology ormatation in children with connective tissue dysplasia. *Perinatologiya i pediatriya*. 3(75): 98–103. [Ошлянская ОА, Гиндич ЮЮ, Цвет ЛО, Студеникина ОМ, Срибна ВД. (2018). Роль дисфункции эндотелия в формировании сердечно-сосудистой системы у детей с дисплазией соединительной ткани. *Перинатология и педиатрия*. 3(75): 98–103]. doi 10.15574/PP.2018.75.98.
21. Poplavskaya EE, Lis MA. (2010). Sostoyanie funkcii endoteliya i aktivnost' fagocitoza pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih i ishemicheskoy bolezni serdca. *Journal of the Grodno State Medical University*. 1(29): 29–31. [Поплавская ЭЭ, Лис МА. (2010). Состояние функции эндотелия и активность фагоцитоза при хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 1(29): 29–31].
22. Pushkina TA, Tokayev ES, Popova TS, Borodina EN. (2016). Superoxide dismutase as a component of antioxidant therapy current state of the issue and prospects. *Skifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 4: 42–47. [Пушкина ТА, Токаев ЭС, Попова ТС, Бородина ЕН. (2016). Супероксиддисмутаз в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 4: 42–47].
23. Puzik SG. (2018). Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and the progression of atherosclerosis. *Family Medicine*. 2(76): 69–74. [Пузик СГ. (2018). Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза. *Семейная медицина*. 2(76): 69–74].
24. Radaikina OG, Vlasov AP, Myshkina NA. (2018). Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 4: 8–17. [Радайкина ОГ, Власов АП, Мышкина НА. (2018). Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 4: 8–17].
25. Sadykova DI, Nigmatullina RR, Aflyatumova GN. (2015). The role of the serotonergic system in the development of heart and vascular diseases in children. *Kazan Medical Journal*. 96(4): 665–669. [Садыкова ДИ, Нигматуллина РР, Афлятумова ГН. (2015). Роль серотонинергической системы в развитии заболеваний сердца и сосудов у детей. *Казанский медицинский журн.* 96(4): 665–669].
26. Sadykova DI, Sergeeva EV, Aflyatumova GN. (2015). Vasoactive mediators of endothelial dysfunction in children and teenagers with hypertension. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 5:193–197. [Садыкова ДИ, Сергеева ЕВ, Афлятумова ГН. (2015). Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 5: 193–197].
27. Senoner T, Dicht W. (2019). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*. 11(9):2090.
28. Tyazhka OV, Zagorodnya YM. (2016). State and especially the functioning of lipid peroxidation and antioxidant blood of children of different age. *Perinatologiya i pediatriya*. 2(66): 101–105. [Тяжка ОВ, Загородня ЯМ. (2016). Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку. *Перинатология и педиатрия*. 2(66): 101–105]. doi 10.15574/PP.2016.66.101.
29. Urschel K, Cicha I. (2015). TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 7: 9–25.
30. Vasilenko VS, Lopatin ZV. (2019). Oksidativnyj stress i disfunkciya endoteliya u sportsmenov kak faktor riska kardiomiopatii perenapryazheniya. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniy*. 1. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28488>. [Василенко ВС, Лопатин ЗВ. (2019). Оксидативный стресс и дисфункция эндотелия у спортсменов как фактор риска кардиомиопатии перенапряжения. *Современные проблемы науки и образования*. 1. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28488>].
31. Vorob'eva EN, Vorob'ev RI. (2005). Rol' svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze boleznej sistemy krovoobrashcheniya. *Byulleten' SO RAMN*. 4(118): 24–29. [Воробьева ЕН, Воробьев РИ. (2005). Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения. *Бюллетень СО РАМН*. 4(118): 24–29].
32. Zhang HM, Zhang Y. (2014). Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional prooxidant actions. *Journal of Pineal Research*. 57(2): 131–146.
33. Zubkov GV, Petrishin VD, Chipizhenko VA, Aniskina AA. (1974). Metod opredeleniya (N-atsetil-5-metoksitriptamina) v moche. *Sbornik nauchny'kh trudov Khar'kovskogo medicinskogo instituta*. Har'kov. 109: 77–81. [Зубков ГВ, Петришин ВД, Чипиженко ВА, Анискина АА. (1974). Метод определения (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче. *Сборник научных трудов Харьковского медицинского института*. 109: 77–81].

Відомості про авторів:

Кашкалда Діна Андріївна — к.біол.н., ст.н.с., зав. лабораторією вікової ендокринології та обміну речовин ДУ «ЮЗДП НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-а. <http://orcid.org/0000-0002-3683-3915>.
Стаття надійшла до редакції 30.05.2020 р., прийнята до друку 06.09.2020 р.

УДК 616.21:616.899-053.2/5

А.Л. Косаковський¹, Ю.В. Гавриленко¹, М.А. Кияниця²

Особливості ураження ЛОР-органів у дітей з синдромом Дауна

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна² ТОВ «Борис», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 15-18. doi 10.15574/SP.2020.109.15

For citation: Kosakovskiy AL, Gavrylenko Iu, Kyianytsia M. (2020). Features of lesion of ENT-organs in children with Down syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 15-18. doi 10.15574/SP.2020.109.15**Мета.** Виявити актуальність та поширеність захворювань ЛОР-органів у дітей із синдромом Дауна (СД) в Україні за даними опитування батьків. Проаналізувати освітньо-просвітницьку роботу серед лікарів первинної ланки.**Пацієнти та методи.** Протягом 2019 року методом анкетування було опрацьовано дані від 137 респондентів, що є батьками дітей із синдромом Дауна. Вік дітей учасників варіювався від 3 місяців до 18 років.**Результати.** Плановий медичний огляд у ЛОР-лікаря має можливість проводити 81% сімей з дітьми із СД. Оцінку слуху серед опитаних проводили 72,3%, з них щорічно перевірку слуху проводить 19%. У 27,7% дітей із СД відсутня можливість проведення перевірки слуху. Значній частині (81%) батьків дітей з СД не пропонували проводити оцінку слуху дитині. Гострий середній отит фіксується частіше у віці від 1 до 5 років. Оперативне лікування з приводу середнього отиту проводили у 7,2% пацієнтів (тимпанопункція/парацентез — у 5,1%; більше 2 разів проводили у 0,7%; шунтування порожнини середнього вуха — у 1,5%). У 40,9% дітей з СД відмічались гострі бактеріальні риносинусити, з них у 82,1% було зафіксовано більше 3 епізодів гострих риносинуситів протягом життя. Алергія зафіксована у 34,3%. Обструктивне апное під час сну відмічає 26,3%. 70,8% батьків спостерігають у дитини важке дихання, хрипіння. Щодо оперативних втручань: аденотомія проведена у 20,5%, з них у 1,5% дітей проводили більше 1 разу. У 30% серед опитаних планується аденотомія. Тонзилектомія проведена у 1,5%, а заплановано на ближчий час у 0,7%.**Висновки:** висока різноманітність та частота ЛОР-патологій, зафіксованих у дітей із СД, доводить необхідність ранньої діагностики ЛОР-патологій та потребу в освітньо-просвітницькій роботі серед лікарів первинної ланки. Також вкрай важливою бачиться розробка методів попереднього інформування батьків дітей із СД.

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

Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром Дауна, ЛОР-патологія, ЛОР-органи, діти, підлітки.

Features of lesion of ENT-organs in children with Down syndrome

A.L. Kosakovskiy¹, Iu. Gavrylenko¹, M. Kyianytsia²¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine² Boris Medical Clinic, Kyiv, Ukraine**Objective:** clinical relevance and prevalence of ENT diseases in children with Down syndrome (DS) of Ukrainian, according to a survey of their parents. Analyze educational work among primary care physicians.**Materials and methods.** During 2019, 137 respondents, who were parents of children with Down syndrome, were surveyed. Age varied from 3 months to 18 years.**Results.** Scheduled medical examinations in ENT doctors have the ability to conduct 81% of families with children with DS. 72.3% of the interviewed had their hearing assessed, of whom 19% had their hearing checked annually. 27.7% of children with DS do not have a hearing test. A significant proportion (81%) of parents of children with DS did not offer to assess the child's hearing. Acute otitis media is more commonly recorded at the age of 1 to 5 years. Surgical treatment for otitis media was performed in 7.2% of patients (tympano-puncture/tympanocentesis 5.1%; performed more than 2 times in 0.7%; middle ear bypass grafting in 1.5%). Acute bacterial rhinosinusitis was noted in 40.9% of children with DS, of which 82.1% had more than 3 episodes of acute rhinosinusitis during their lifetime. Allergies were reported in 34.3%. Obstructive sleep apnea is noted by 26.3%. 70.8% of parents observe their baby's shortness of breath, snoring. As for surgery: adenotomy was performed in 20.5%, of which 1.5% of children performed more than 1 time. Adenotomy is planned in 30% of the respondents. Tonsillectomy was performed in 1.5%, with 0.7% planned for the near future.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of participating institution. The informed consent of the parents and patients was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: Down syndrome, ENT pathology, ENT organs, children, adolescents.

Особенности поражения ЛОР-органов у детей с синдромом Дауна

А.Л. Косаковський¹, Ю.В. Гавриленко¹, М.А. Кияниця²¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина² ООО «Борис», г. Киев, Украина**Цель.** Выявить актуальность и распространенность заболеваний ЛОР-органов у детей с синдромом Дауна (СД) в Украине по данным опроса их родителей. Проанализировать образовательно-просветительскую работу среди врачей первичного звена.**Пациенты и методы.** На протяжении 2019 года, методом анкетирования, были обработаны данные от 137 респондентов, являющихся родителями детей с синдромом Дауна. Возраст детей варьировался от 3 месяцев до 18 лет.**Результаты.** Плановый медицинский осмотр у ЛОР-врача имеют возможность проводить 81% семей. Оценку слуха среди опрошенных проводили 72,3%, из них ежегодную проверку слуха осуществляют 19%. У 27,7% детей с СД отсутствует возможность диагностики слуха. Значительной части (81%) родителей детей с СД не предлагали проводить оценку слуха ребенку. Острый средний секреторный отит фиксируется чаще в возрасте от 1 до 5 лет. Оперативное лечение данной патологии проводилось у 7,2% пациентов (тимпанопункция/парацентез — у 5,1%; более 2 раз — у 0,7%; шунтирование полости среднего уха — у 1,5%). У 40,9% детей с СД отмечались острые бактериальные риносинуситы, из них у 82,1% было зафиксировано более 3 эпизодов в течение жизни. Аллергия зафиксирована в 34,3% случаев. Обструктивное апноэ во время сна отмечается у 26,3%. 70,8% родителей наблюдают у ребенка тяжелое дыхание, храп. Что касается оперативных вмешательств: аденотомия присутствовала у 20,4%, из них у 1,5% детей проводилась более одного раза. 30% опрошенных собираются осуществить плановую аденотомию в ближайшее время. Тонзиллэктомия проведена у 1,5%, у 0,7% — запланирована.**Выводы:** высокое разнообразие и частота ЛОР-патологий зафиксированных у детей с СД, доказывает необходимость ранней диагностики и нуждается в образовательно-просветительской работе среди врачей первичного звена. Также, крайне важным видится разработка методов предварительного информирования родителей детей с СД.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: синдром Дауна, ЛОР-патология, ЛОР-органы, дети, подростки.

Вступ

Синдром Дауна (СД) або трисомія по 21-хромосомі — найпоширеніша хромосомна аномалія серед новонароджених. Характеризується поліорганною аномалією, інтелектуальною недостатністю та характерними фізичними особливостями. Щороку у світі народжується від трьох до п'яти тисяч дітей із СД [1]. За даними Міністерства охорони здоров'я України, за 2015 рік ця цифра становить — 400–450 осіб [5].

Станом на 2018 рік в Україні оформлено інвалідність 4944 дітей із синдромом Дауна (МОЗ України) [4]. Статистичні дані говорять про те, що народження дитини з такою хромосомною аномалією не корелює з умовами середовища та є сталою для популяції в цілому [1, 4]. Такі дослідники як Golder N. Wilson та W. Carl Cooley наголошують, що пацієнти із синдромом Дауна мають поліорганну патологію, а безпосередньо ураження ЛОР-органів займає одне з провідних місць [2,8].

Враховуючи анатомічні особливості будови верхніх дихальних шляхів, результати проведеного опитування виявили наявність патологій ЛОР-органів в усіх вікових групах. У деяких дітей із СД порушення слуху (а таких близько 70%) діагностується лише в три роки чи більш пізньому віці [7, 9]. У США вади слуху у дітей з цим синдромом діагностують ще в перші дні після народження та проводять обстеження кожні 6 місяців до 3-х років [3]. Для осіб зі зниженим рівнем слуху існує значно вищий ризик недорозвинення структурних, морфологічних аспектів мови, ніж лексичних, що зумовлено пропуском важливих лінгвістичних характеристик мови [6, 10]. Забезпечення можливості нормально чути дітям з СД — це, інколи, єдиний вихід для них навчитися швидко та правильно говорити, набутти необхідних когнітивних і соціальних навичок та стати соціально активними членами суспільства. У зв'язку з цим є доцільним проведення комплексного обстеження захворювання ЛОР-органів у дітей та підлітків із СД з вивченням вікових тенденцій, ефективність методів діагностики та результатів вчасного комплексного лікування [10].

Метою дослідження було виявити актуальність та поширеність захворювань ЛОР-органів у дітей із СД в Україні за даними опитування їх батьків. Проаналізувати освітньо-просвітницьку роботу серед лікарів первинної

ланки, можливості для проведення клінічного аудиту в закладах охорони здоров'я та виявлення проблемних ланок у ранній діагностиці ЛОР-патології у дітей з трисомією за 21-ю хромосою.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2019 року методом анкетування було опрацьовано дані від 137 респондентів, що є батьками дітей із СД. Анкета містила 17 запитань, з них 12 закритих, 2 відкриті та 3 напівзакритих типи відповідей. Приклади запитань: «Чи була можливість проводити плановий огляд дитини у ЛОР-лікаря?», «Скільки повних років дитині?», «Чи пропонували проводити оцінку слуху дитині педіатр або сімейний лікар?». Вік дітей учасників становив від 3 місяців до 18 років. Первинна інформація зібрана за допомогою кількісних методів у письмовій формі в сервісі Google Doc. Оцінка результатів проводилась за допомогою методів математичної статистики.

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

Результати досліджень та їх обговорення

Група дослідження була сформована з вибірки у 137 дітей із СД. Середній вік склав 6,7 років. Патологію ЛОР-органів було виявлено у 100% осіб. За результатами проведеного обстеження, отримано наступну структуру захворювань: найбільшу групу склали особи з ураженням носа та приносних пазух — 56 (40,9%) хворих віком від 3 до 16 років. З них у 82,1% було зафіксовано більше 3 епізодів гострих бактеріальних риносинуситів впродовж життя.

Наступна за розміром група — особи з середніми секреторними отитами — 29 (21,1%) дітей. Середні секреторні отити в поточній вибірці частіше спостерігаються у віці від 1 до 5 років. Оперативне лікування у зв'язку з виникненням середнього секреторного отиту проводили в 7,2% пацієнтів (тимпанопункція/парацентез було проведено в 5,1%; маніпуляцію проводили більше 2 разів у 0,7%; шунтування порожнини середнього вуха в 1,5%). Слід зауважити, що респонденти вказували на недоліки з належного та своєчасного обстеженням дітей з даним синдромом. Значній частині батьків дітей з СД,

а саме 111 (81%) пацієнтам, не пропонували проводити оцінку слуху дитині (рис.1).

Серед опитаних обстеження слуху не проводили жодного разу 38 (27,7%) дітям із СД. Оцінку слуху проводили 72,3% пацієнтам, із них щорічно перевірку проводять 19%.

У 26 (19%) дітей відсутня можливість проведення планового медичного огляду в ЛОР-лікаря, оскільки частина пацієнтів мешкають у віддаленій місцевості (рис.2).

Алергія зафіксована у 47 (34,3%) осіб. Обструктивне апное під час сну відмічається у 36 (26,3%) дітей. У 97 (70,8%) пацієнтів спостерігається важке дихання, хропіння. Що до оперативних втручань: аденотомію проведено у 28 (20,5%) дітей, з них у 2 (1,5 %) дітей більше 1 разу. Серед 137 опитаних у 41 (30 %) дитини планується аденотомія. Тонзилектомію виконано у 24 (1,5%), в 1 (0,7%) дитини заплановано на ближчий час.

Висновки

Результати проведеного опитування свідчать, що у дітей із СД частіше спостерігаються гострі захворювання носа та приносних пазух або порожнини середнього вуха: гострий бактеріальний риносинусит — 56 (40,9%) дітей та середній отит — 29 (21,1 %). Серед опитаних, 111 (81%) пацієнтам не пропонували проводити належне обстеження. Основні причини — складність його проведення та низька поінформованість батьків щодо можливостей обстеження. У 26 (19%) батьків дітей із СД відсутня можливість проведення планового медичного огляду в ЛОР-лікаря. Відсутність в Україні ЕХО-скринінгу новонароджених та отримані результати опитування свідчать про необхідність пренатального обстеження-скринінгу у дітей із СД та потребу в освітньо-просвітницькій роботі серед лікарів первинної ланки. Також

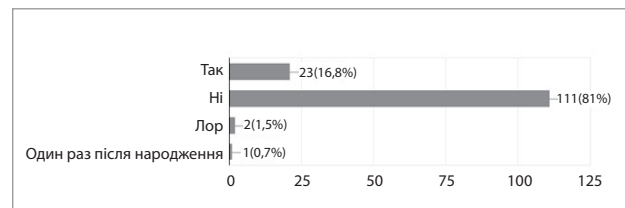


Рис. 1. Рекомендації лікарів первинної ланки щодо обстеження слуху в дітей із синдромом Дауна

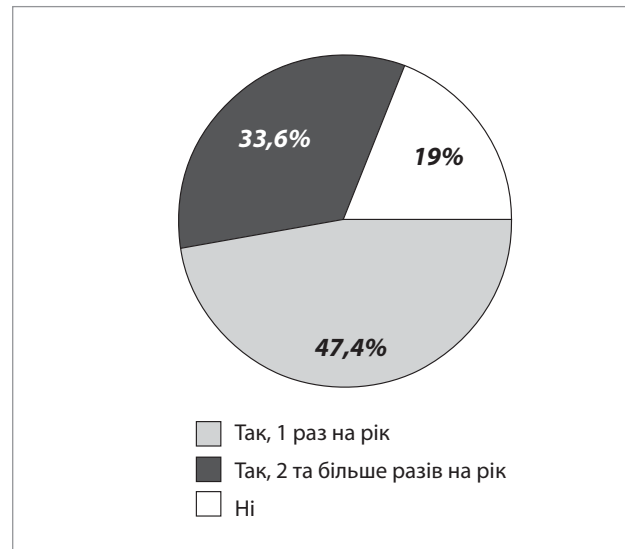


Рис.2. Результати обстеження дітей із синдромом Дауна в плановому порядку. n=137, з них: 33,6% пацієнтів обстежуються 1 раз на рік; 47,4% пацієнтів мають можливість проходити обстеження більше 2 разів на рік; 19% дітей не мають можливості проходити обстеження

вкрай важливою є розробка методів попереднього інформування батьків дітей із СД.

Багато із захворювань, які асоційовані з синдромом Дауна, і в першу чергу це стосується порушень слуху, в теперішній час піддаються лікуванню, тому, за умов його здійснення, більшість людей з цією хромосомною аномалією можуть вести нормальний спосіб життя.

Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Births with Down's syndrome per 100 000 live births. https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_603-7120-births-with-downs-syndrome-per-100-000-live-births/visualizations/#id=19698.
2. Golder N. Wilson, W. Carl Cooley. (2006). Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes (2 ed.). Cambridge: Cambridge University Press: 190. ISBN 978-0-521-61734-5. Archived from the original on 2017-01-23.
3. Health Care Guidelines for Individuals with Down Syndrome. Reprinted from Down Syndrome Quarterly. (1999, Sep). 4; 3. Edited by William I. Cohen M.D. for the Down Syndrome Medical Interest Group. <http://www.ds-health.com/health99.htm>.
4. Kilkist ditei z invalidnistiu v Ukraini z syndromom Dauna za period 2014-2018 rokov [Кількість дітей з інвалідністю в Україні з синдромом Дауна за період 2014-2018 років]. <https://do->

- stup.prawda.com.ua/request/51181/response/122808/attach/3/8934886.pdf.
5. Killist narodzenih ditei iz SD za rik v Ukraini u vitsi do 1 roku [Кількість народжених дітей із СД за рік в Україні у віці до 1 року]. http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20141231_0.html.
 6. Kishnani PS, Crissman BG. (2006). Special issue: current perspectives on Down syndrome: selected medical and social issues. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 142: 127–205. doi: 10.1002/ajmg.c.30099. PubMed, CrossRef, Google Scholar.
 7. Kosakovskiy AL. (2014). Porushennia slukhu u ditei z syndromom Dauna. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob.* 5: 85–91. [Косаковський АЛ. (2014). Порушення слуху у дітей з синдромом Дауна. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 5: 85–91].
 8. Preventive Health Care for Children with Genetic Conditions: Providing a Primary Care Medical Home. Cambridge: Cambridge University Press. 190. https://books.google.com.ua/books?id=k0AHKmax9gwC&pg=PA190&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
 9. Shott SR. (2000). Down syndrome: Common pediatric ear, nose and throat problems. *Down Syndrome Quarterly.* 5; 2: 1–6. https://books.google.com.ua/books?id=k0AHKmax9gwC&pg=PA190&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
 10. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vyokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy syndrom Dauna. [Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги синдром Дауна]. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2015_685_Dayn/2015_685_YKPMDDayn.pdf.

Відомості про авторів:

Косаковський Анатолій Лук'янович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НМАПО імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: +38(044) 236-94-48. <https://orcid.org/0000-0001-7194-420X>.

Гавриленко Юрій Володимирович — д.мед.н., доц. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НМАПО імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: +38(044) 205-49-46. <https://orcid.org/0000-0002-1688-7449>.

Кияниця Марина Андріївна — отоларинголог, дитячий отоларинголог, клініка «Борис». Адреса: м. Київ, просп. М. Бажана, 12а. <https://orcid.org/0000-0002-6127-8140>.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2020 р.; прийнята до друку 01.09.2020 р.

16th European Congress on Clinical Pediatrics and Child Care

November 12–13, 2020 Budapest, Hungary

16th European Congress on Clinical Pediatrics and Child Care for the year of 2020 is accompanying undeniable research and most recent advancements in child healthcare. This conference will be an immense stage which will give an overpowered platform where a pediatric scientist feel satisfied to be a piece of this Euro Clinical Pediatrics gathering which will be held during November 12–13, 2020 at Budapest, Hungary.

Clinical Pediatrics & Child Care conferences deeply perceiving in many instances, children are becoming the host for the new and unforeseen diseases which are propelling with day by day variations as the new born, child, adolescents are with undeveloped immunity in compared to the adult. As a confrontation to these new developing diseases the latest researches and new techniques are able to overcome the childhood diseases and marking up tomorrow's child healthcare with a livelihood and complete awareness. The conference will speak on a theme — **Disseminating the Latest Challenges and Innovations to Save a Child.**

Majorly it provides:

- The unknown challenges faced by an experienced during their research
- Meet and greet the experts, influencers, frontiers in pediatrics
- Keynote forums and lectures by Prominent Professors, Academicians, Pediatricians, and more
- Global networking will helps in transferring and exchanging ideas
- New environment to learn new things

Completely, the Euro *Clinical Pediatrics* will offer you a meaningful and worthy experience being a part of this international pediatrics conference.

More information: <https://euroclinical.pediatricsconferences.com/>

УДК 614.47: 616-053.2/-058

О.Р. Боярчук, В.А. Мищанчук

Оцінка факторів впливу на ставлення батьків до імунопрофілактики

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 19-23. doi 10.15574/SP.2020.109.19

For citation: Boyarchuk OR, Mishchanchuk VA. (2020). Evaluation of influence factors on parents' adherence to the immunization. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 19-23. doi 10.15574/SP.2020.109.19

Незважаючи на індивідуальну та суспільну користь заходів імунопрофілактики, рівень відмов від вакцинації залишається стабільно високим. Існує багато факторів впливу на прихильність батьків до вакцинації. Більшість цих факторів спричинені некоректною інформацією щодо імунопрофілактики.

Мета — вивчити ступені прихильності батьків до імунопрофілактики та фактори, які потенційно можуть впливати на цей рівень; порівняти причини відмови від вакцинації, виявлені в цьому дослідженні і проведеному у 2015 р.

Матеріали та методи. На основі опитування 82 батьків здорових і хворих дітей встановлено рівень прихильності до вакцинації, фактори впливу на цей показник і джерела інформації, якими найчастіше користувалися батьки для отримання знань щодо імунопрофілактичних заходів. Опитування здійснено методом анкетування за допомогою самостійно розробленої анкети.

Результати та висновки. Встановлено, що позитивне ставлення до вакцинації спостерігалось у 63,4% респондентів, негативне — у 6,1%, невизначене — у 30,5%. Серед факторів, що привели до відмови батьків від проведення щеплень, домінуючими виявилися страх побічних реакцій та недовіра до виробників вакцин, іншими важливими факторами були релігійні переконання і наявність хибних протипоказань до вакцинації. Батьки, які користувалися інформацією, отриманою від особистого лікаря, як основним джерелом значно частіше виявляли прихильність до вакцинації. За результатами порівняння цього дослідження з аналогічною роботою 2015 р. виявлено позитивні тенденції у ставленні до окремих імунобіологічних препаратів, а структура причин відмови від вакцинації залишилася стабільною. Освітньо-просвітницькі заходи, особливо спрямовані на первинну ланку охорони здоров'я, можуть підвищити рівень прихильності батьків до імунопрофілактичних заходів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вакцинація, імунопрофілактика, первинна профілактика, попередження захворювань.

Evaluation of influence factors on parents' adherence to the immunization

O.R. Boyarchuk, V.A. Mishchanchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

In spite of individual and social benefits of immunoprophylaxis, the level of vaccinal refuses are steadily high. There are many influence factors on parents' adherence to the immunization, most of them are generated by incorrect information about immunoprophylaxis.

Purpose — to study parents' commitment level to the immunization and factors, which can influence on it, also to compare received results with similar, received in 2015 year.

Materials and methods. The level of commitment, influence factors on this rate and sources of information, which are mainly used by parents for gaining knowledges about immunization, were determined based on interrogation of 82 parents of both ill and healthy children. Interrogation was provided by personally developed questionnaires.

Results and conclusions. Positive attitude was determined in 63.4% of respondents, negative — in 6.1%, uncertain — in 30.5%. The fear of side-effects and mistrust of immunobiological remedies manufacturers were defined as dominant factors. Other factors such as religious belief and false contraindications for immunization were also defined. Parents, who used the information from their doctor as dominant source, were determined as more adherent to the vaccination. These results were compared with a similar research, which was provided in 2015: positive trends in the attitude towards certain vaccines are seen, the structure of rejection causes is stable. Educational efforts, especially aimed at primary care doctors, can help to raise commitment to immunization.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: vaccination, immunization, primary prophylaxis, prevention of diseases.

Оценка факторов, влияющих на отношение родителей к иммунопрофилактике

О.Р. Боярчук, В.А. Мищанчук

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

Несмотря на индивидуальную и общественную пользу средств иммунопрофилактики, уровень отказов от вакцинации остается стабильно высоким. Существует много факторов, влияющих на отношение родителей к вакцинации. Большинство этих факторов возникают вследствие некорректной информации об иммунопрофилактике.

Цель — изучить степень приверженности родителей к иммунопрофилактическим мерам и факторы, которые потенциально могут влиять на этот уровень; сравнить причины отказов от вакцинации, установленные в данном исследовании и проведенном в 2015 г.

Материалы и методы. На основании опроса 82 родителей здоровых и больных детей установлен уровень приверженности к вакцинации, факторы влияния на данный показатель и источники информации, которыми наиболее часто пользовались родители для получения знаний об иммунопрофилактических мероприятиях. Опрос проведен методом анкетирования с помощью самостоятельно разработанной анкеты.

Результаты и выводы. Установлено, что позитивное отношение к вакцинации наблюдалось у 63,4% респондентов, негативное — у 6,1%, неопределённое — у 30,5%. Среди факторов, которые привели к отказу родителей от проведения иммунизации, доминирующими оказались страх побочных реакций и недоверие к изготовителям вакцин, другими важными факторами были религиозные убеждения и ложные противопоказания к вакцинации. Родители, которые пользовались информацией, полученной от личного врача, в качестве основного источника чаще проявляли приверженность к вакцинации. По результатам сравнения данных исследований с аналогичной работой 2015 г. выявлены позитивные тенденции в отношении отдельных иммунобиологических препаратов, но структура причин отказов от вакцинации осталась стабильной. Образовательно-просветительные мероприятия, особенно направленные на первичное звено системы медицинской помощи, могут повысить уровень приверженности родителей к иммунизации.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утверждён Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: вакцинация, иммунопрофилактика, первичная профилактика, предупреждение заболеваний.

Вступ

Значення імунопрофілактичних заходів для суспільного здоров'я важко переоцінити. Багато захворювань, які ще декілька сотень років тому призводили до значного рівня смертності, сьогодні належать до групи «керованих інфекцій» і є набагато безпечнішими для громадськості. Саме тому проведення заходів щодо зростання рівня імунізованого населення, зміцнення колективного імунітету віднесене ВООЗ до пріоритетів, включених до Цілей Сталого Розвитку на 2016–2030 рр. [6].

Незважаючи на індивідуальну та суспільну користь заходів імунопрофілактики, рівень відмов від вакцинації залишається стабільно високим. Існує багато факторів впливу на прихильність батьків до вакцинації. Більшість цих факторів спричинені некоректною інформацією про якість імунобіологічних препаратів, псевдонауковими дослідженнями щодо неефективності вакцинації, наявністю хибних особистих переконань і суспільними стереотипами [1,2,4].

В Україні спостерігаються позитивні тенденції щодо ступеня прихильності батьків до вакцинації, імовірно, внаслідок поліпшення комунікації медичних працівників із батьками після ряду тренінгів, що проводяться міжнародними та громадськими організаціями, урядовими установами. Суттєву роль відіграв тривалий епідемічний спалах кору, а також ажіотаж громадськості щодо ймовірності спалаху дифтерії. Це, безсумнівно, привело до зростання кількості вакцинованих дітей в Україні. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, кількість щеплених вакциною КПК дітей віком 1 року зросла вдвічі протягом останніх трьох років: у 2016 р. цей показник був менше 45%, у 2018 р. — вже 91%. Вакцинальні заходи проводилися і для тих дітей, які не отримали необхідних доз вакцин у відповідному віці.

Зріс рівень вакцинації і від інших хвороб. Якщо у 2016 р. щеплення від кашлюку, дифтерії та правця мали всього 21% немовлят, то сьогодні — утричі більше (67,5%). Також майже втричі збільшилася кількість вакцинованих від гепатиту В дітей (65,2%). Зросли показники вакцинованих від туберкульозу (84%) і поліомієліту (69,2%) [4]. Проте актуальними залишаються проблеми щодо прихильності до заходів імунопрофілактики, зокрема, у західному регіоні країни (наприклад, найбільшу кількість

випадків кору в Україні у 2018 р. зареєстровано саме у Львівській області) [5].

Мета дослідження — вивчити ступінь прихильності батьків до імунопрофілактики та фактори, що потенційно можуть впливати на цей рівень; порівняти причини відмови від вакцинації, виявлені в цьому дослідженні і проведеному у 2015 р.

Матеріали та методи дослідження

Ця робота відноситься до крос-секціональних досліджень. Проведено опитування батьків 82 дітей, з яких 40 перебували на стаціонарному лікуванні в різних відділеннях (перше педіатричне кардіоревматологічного профілю (з діагнозами «ювенільний ідіопатичний артрит», «реактивний артрит», «вроджені вади серця»), друге педіатричне гастроентерологічного та ендокринологічного профілю (з діагнозами «дисфункція біліарного тракту», «цукровий діабет 1-го типу», «гіпоталамічний синдром пубертатного віку»), пульмонологічне (з діагнозами «позашпитальна пневмонія», «bronхіальна астма»), неврологічне (з діагнозами «неврит лицьового нерва», «дитячий церебральний параліч»), інфекційно-діагностичне (з діагнозами «гостре респіраторне захворювання», зокрема «гострий бронхіт», «ларинготрахейт»; «позашпитальна пневмонія») Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні та інфекційного відділення Тернопільської міської клінічної дитячої лікарні (з діагнозами «інфекційний мононуклеоз», «дитяча розеола», «ентеровірусна інфекція», «гострий вірусний гепатит В», «кашлюк», «позашпитальна пневмонія»), а також батьків 42 здорових вихованців ДНЗ № 7 (м. Чортків). Опитування здійснено з інформованої згоди батьків, шляхом використання анонімною, спеціально розробленої анкети, до якої включено питання щодо: віку батьків та дітей; рівня освіти та місця проживання батьків; ставлення до вакцинації; охоплення дитини імунопрофілактичними заходами; причин відмови від щеплень; джерел інформації, з яких батьки отримують дані про імунізацію; захворюваності дітей на найпоширеніші дитячі інфекційні захворювання (кір, паротит, краснуха, кашлюк, вітряна віспа), також надано можливість анонімного коментування у «відкритому» вигляді. Для порівняння структури причин відмови від вакцинації саме в Тернопільській області використано дані попереднього дослідження, проведеного у 2015 р. [3]. Отриману інформацію внесено

в таблицю та проаналізовано за допомогою програмного забезпечення MS Excel 2010.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Опитано 82 батьків (в абсолютній більшості матерів) як хворих (40 осіб), так і здорових (42 особи) дітей, середній вік яких становив $7,3 \pm 4,2$ року.

Серед опитаних було 24 (29,3%) сільські жителі та 58 (70,7%) міських.

Вік батьків: 15–20 років – 3 (3,7%) особи; 21–25 років – 7 (8,5%); 26–30 років – 21 (25,6%), 31–35 років – 25 (30,4%), 36–40 років – 10 (12,2%), від 41 року – 16 (19,6%).

Рівень освіти: вища – в 41 (50,0%) особи; незакінчена вища – у 9 (11,0%); середня – у 6 (7,3%); середня спеціальна – у 26 (31,7%), у тому числі з медичною освітою – у 13 (15,9%), з немедичною – у 69 (84,1%).

Серед дітей респондентів повністю щеплених згідно з календарем профілактичних щеплень було 44 (53,7%) особи, неповністю щеплених – 32 (39,0%), не щеплених жодною вакциною – 6 (7,3%). Батьки дітей, неповністю щеплених, найчастіше вказували на відсутність вакцинації проти кору, паротиту, краснухи, імовірно, у зв'язку з коровою інфекцією в анамнезі в більшості з таких дітей. Серед інших відсутніх щеплень батьки найчастіше зазначали про вакцинацію проти туберкульозу, гепатиту В, поліомієліту. Порівнюючи ці дані з дослідженням 2015 р., в якому більшість батьків відмовлялися від щеплень проти гепатиту В (78,8%), можна стверджувати про поліпшення рівня просвітницької роботи серед лікарів первинної ланки, зміну ставлення до цієї вакцини, що, безсумнівно, є позитивною тенденцією. Друге місце серед відмов у 2015 р. посіла вакцинація проти кашлюку, дифтерії та правця, що не спостерігається на сьогоднішній день, імовірно, у зв'язку з підвищеною стурбованістю громадськості щодо імовірного спалаху дифтерії, а також потужною провакцинальною кампанією МОЗ. Серед респондентів 70 (85,4%) осіб планують надалі вакцинувати власних дітей згідно з календарем профілактичних щеплень, а не планують – лише 12 (14,6%).

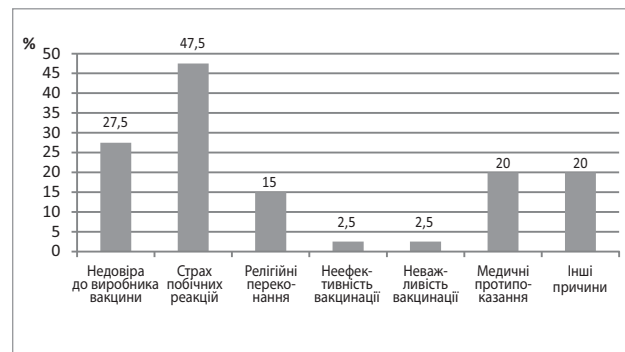


Рис. 1. Структура причин відмови від профілактичних щеплень

Структура причин відмов від профілактичних щеплень наведена на рис. 1; слід зазначити, що 30% батьків вказали кілька факторів.

Ці результати узгоджуються з отриманими у 2015 р., оскільки домінуючою причиною відмови від профілактичних щеплень залишається страх побічних реакцій, на другому місці – недовіра до виробників вакцин. Важливими факторами є релігійні переконання, що набуває особливого значення саме в західному регіоні країни, а також медичні протипоказання в дітей. Слід зазначити, що серед протипоказань більшість батьків вказали причини, які не є абсолютними, а часто навіть і не тимчасовими протипоказаннями до профілактичних щеплень (вроджена вада серця, алергічні захворювання, пологова травма, дитина, яка часто хворіє). Окрім того, деякі діти потребують додаткових щеплень, враховуючи наявність певної хронічної патології. Аналогічні результати отримані в попередньому дослідженні, де названі схожі псевдопротипоказання [3]. Ці результати свідчать про необхідність підвищення обізнаності медичних працівників, особливо медичних сестер, фельдшерів, лікарів вузького профілю щодо протипоказань до профілактичних щеплень, регламентованих відповідними нормативними документами [1,5]. Найбільший відсоток порушень календаря профілактичних щеплень спостерігався в дітей батьків із сільської місцевості (54,1%, взагалі не щеплених – 20,8% дітей) порівняно з міськими жителями (43,1%, взагалі не щеплених – 1,7%), що свідчить про недосконалість профілактичних заходів у сільській місцевості, а також у дітей батьків із середньою спеціальною освітою (69,2%, взагалі не щеплених – 19,2%) порівняно з особами з вищою освітою (41,4%, взагалі не щеплених – 2,4%), що вказує на роль загальної освіченості у формуванні прихильності до вакцинації. Слід зазначити, що в дослідженні 2015 р.

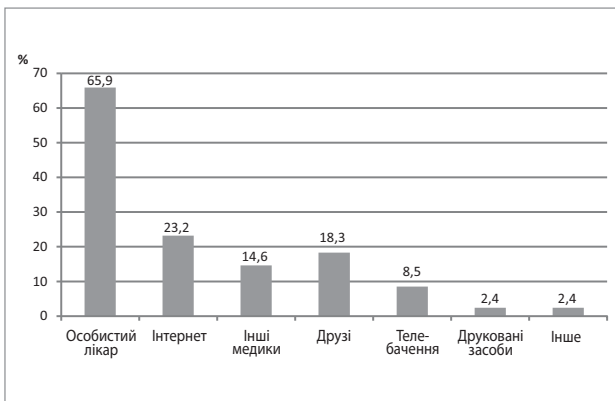


Рис. 2. Структура джерел інформації щодо імунопрофілактичних заходів

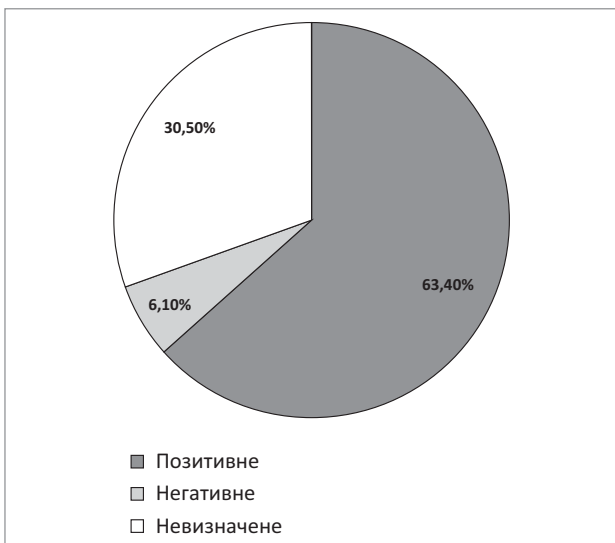


Рис. 3. Ставлення опитаних батьків до вакцинації

більшість батьків, які відмовлялися від щеплень, мали вищу освіту (74,6%), тому така невідповідність потребує подальшого соціологічного аналізу.

Структура джерел інформації щодо імунопрофілактичних заходів наведена на рис. 2; слід зазначити, що 23,2% вказали кілька джерел.

Таким чином, домінуючу роль в інформуванні батьків відіграє особистий сімейний лікар або педіатр. Цікавим виявилось те, що особи молодшого віку частіше обирали як провідне джерело інформації дані мережі Інтернет (сайти, форуми, соціальні мережі), більш старші — особистого лікаря або інших медичних працівників. Респонденти, діти яких повністю щеплені, частіше користувалися інформацією, отриманою від особистих лікарів (52,6%), значно рідше вказували основним джерелом інформації Інтернет (36,8%). В осіб, діти яких щеплені з порушенням календаря профілактичних щеплень, провідними джерелами були мережа Інтернет та інші медичні

працівники, більшість з яких, імовірно, не компетентні у сфері імунопрофілактики. Це підтверджує те, що більшості опитаних, що вказали причинами відмови недовіру до виробника вакцини або страх побічних реакцій, керувалися думкою саме інших медичних працівників. З цих результатів можна зробити висновок про важливість підвищення обізнаності не лише лікарів первинної ланки, але й усіх медпрацівників, а також про необхідність «санації» мережі Інтернет від псевдонаукових даних щодо вакцинації та потребу більшого поширення правильної інформації, заснованої на даних доказової медицини. Серед опитаних фальсифіковані документи щодо щеплень були лише в 1 випадку, проте, незважаючи на анонімність опитування, є підстави вважати, що таких батьків може бути більше, враховуючи обмеження на навчання невакцинованих дітей у навчальних закладах.

Не стосуються мети дослідження, однак цікавими є дані, отримані з аналізу інфекційної захворюваності дітей. Так, на «керовані» інфекції хворіли 100% взагалі не щеплених дітей, більшість із них — на кілька, серед неповністю щеплених — 40,6%, серед щеплених згідно з календарем щеплень — лише 13,6%, що навіть без спеціальних методів контрольованих досліджень підтверджує ефективність вакцинальних заходів.

Загалом позитивне ставлення до вакцинації декларують 52 (63,4%) особи, негативне — 5 (6,1%), невизначене — 25 (30,5%), (рис. 3).

Висновки

За результатами опитування батьків, повний комплекс профілактичних щеплень відповідно до національного календаря отримали 44 (53,7%) дитини, неповністю щеплених було 32 (39,0%), не щеплених жодною вакциною — 6 (7,3%) дітей. Позитивне ставлення до вакцинації декларували 52 (63,4%) особи, негативне — 5 (6,1%), невизначене — 25 (30,5%) батьків.

Домінуючою причиною відмови від вакцинації був страх побічних реакцій, наступними — недовіра до виробників вакцин, релігійні переконання батьків і наявність протипоказань до вакцинації, більшість з яких при подальшому аналізі виявилися псевдопротипоказаннями. Ця інформація щодо провідних причин узгоджується з результатами попереднього дослідження 2015 р. Отже, структура причин порушення календаря профілактичних щеплень не змінна.

Встановлено переважний вплив інформації, отриманої від особистого сімейного лікаря або педіатра, на формування прихильності до імунопрофілактики. Іншими важливими факторами були дані мережі Інтернет, поради друзів та медичних працівників. Батьки з низькою прихильністю до вакцинації частіше вказували на джерело інформації Інтернет або поради медичних працівників. Менша прихильність до профілактичних щеплень спостерігалася в сільських мешканців та осіб із середньою спеціальною освітою.

Визначено необхідність підвищення обізнаності медичних працівників первинної ланки охорони здоров'я, особливо в сільській місцевості, усіх медичних працівників незалежно від фаху щодо важливості профілактичних щеп-

лень і переліку протипоказань до імунізації відповідно до сучасних нормативних документів шляхом проведення освітніх заходів (лекції, семінари, курси підвищення кваліфікації).

Виявлено також необхідність проведення просвітницьких заходів серед батьків. Важливою ланкою впливу має бути наповнення Інтернет-ресурсів корисним, доброякісним контентом на засадах доказової медицини, зокрема, інформацією з розвінчанням популярних міфів щодо вакцинації, відповідями на найпоширеніші запитання батьків, можливістю онлайн-консультації спеціалістів, компетентних у питаннях імунопрофілактики.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturov OYe, Siedunova OV, Agafonova OO. (2015). Attitude of health workers to immunoprophylaxis and efficiency of their health education activities regarding active immunization of the population. *Zdorovia Dytyny*. 1: 65–68. [Абатуров ОЕ, Седунова ОВ, Агафоновна ОО. (2015). Ставлення медичних працівників до імунопрофілактики й ефективність проведення ними санітарно-просвітницької роботи з питань активної імунізації серед населення. *Здоров'я дитини*. 1: 65–68].
2. Antonova NA, Eritzian KY, Dubrovskiy RH. (2014). Otkaz ot vaksinatсии: kachestvennyiy analiz biograficheskikh intervyyu. *Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya*. 20: 208–211. [Антонова НА, Ерицян КЮ, Дубровский РГ. (2014). Отказ от вакцинации: качественный анализ биографических интервью. *Теория и практика общественного развития*. 20: 208–211].
3. Boyarchuk OR, Sagal IR, Hariyan TV. (2015). Influence factors on formation of population adherence to immunization. *Actual problems of pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2: 11–14. [Боярчук ОР, Сагаль ІР, Гаріян ТВ. (2015). Фактори впливу на формування прихильності населення до імунізації. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2: 11–14].
4. Carrillo–Marquez M, White L. (2013). Current controversies in childhood vaccination. *South Dakota Medicine*. Spec no: 46–51.
5. Chernyshova LI, Lapii FI Volokha AP, Bondarenko AV, Stepanovskiy YuS, Hilfanova AM. (2019). *Immunoprophylaxis of Infectious Diseases*. Kyiv: Medycyna: 320. [Чернишова ЛІ, Лاپій ФІ, Волоха АП, Бондаренко АВ, Степановський ЮС, Гільфанова АМ. (2019). *Імунопрофілактика інфекційних хвороб*. Київ: Медицина: 320].
6. Gingen JG, Doyle MQ. (2020). *Immunization*. StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459331/>.

Відомості про авторів:

Боярчук Оксана Романівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, площа Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Міщанчук Віктор Анатолійович — студент Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, площа Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-2992-8334>.

Стаття надійшла до редакції 13.05.2020 р.; прийнята до друку 09.09.2020 р.

УДК 614.1-053.+36:313.1

Р.В. Марушко, О.О. Дудіна, Т.Л. Марушко

Аналіз стану здоров'я дітей першого року життя

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 24-32. doi 10.15574/SP.2020.109.24

For citation: Marushko RV, Dudina OO, Marushko TL. (2020). Analysis of the health status of children of the first year of life. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 24-32. doi 10.15574/SP.2020.109.24

У XXI століття Україна вступила з одними з найгірших в Європі показників життєдіяльності і тягарем багатьох соціально-економічних та демографічних проблем. Набули стійкого характеру несприятливі кількісні й особливо якісні показники відтворення населення. Тому найважливішим медико-соціальним завданням і одним з основних напрямів діяльності МОЗ України є формування і збереження здоров'я населення. Визначальним етапом у формуванні здоров'я людини є перший рік життя.

Мета - вивчити стан і тенденції змін основних показників здоров'я дітей першого року життя за період 2000-2019 рр.**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз захворюваності дітей першого року життя, малюкової смертності протягом останніх 20 років у розрізі окремих патологічних станів. Інформаційною базою дослідження стали дані державної й галузевої статистики за 2000–2019 рр. Застосовано методи системного підходу, статистичної обробки даних, епідеміологічного аналізу графічного зображення.**Результати.** Виявлено, що несприятлива демографічна ситуація в Україні супроводжується незадовільним станом основних предикторів здорового старту життя немовлят, формування і збереження їхнього здоров'я. Упродовж останніх двох десятиріч відмічається високий рівень при негативній тенденції хвороб репродуктивної системи жінок, зберігається висока частота поєднання вагітності й екстрагенітальних захворювань. Спостерігається негативна тенденція до збільшення узагальненого об'єктивного критерію здоров'я покоління, що народжується, та соціально-економічного благополуччя населення — частоти недоношених, маловагових новонароджених, у тому числі з дуже малою масою тіла при народженні.

Лише завдяки впровадженню сучасних медико-організаційних технологій з доведеною ефективністю в діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини вдалося досягти зниження рівня захворюваності новонароджених із 280,8 на 1000 народжених живими у 2000 р. до 172,14 у 2019 р. Водночас викликає занепокоєння збільшення рівня захворюваності новонароджених на хвороби, що безпосередньо впливають на розвиток хронічних та інвалідизуючих захворювань на всіх етапах життя, — вроджені пневмонії, сепсис новонароджених, інші порушення церебрального статусу новонародженого, неонатальну жовтяницю.

За даними оцінки динаміки загальної захворюваності дітей першого року життя, утримується все ще високий її рівень при позитивній динаміці — 2018,8 на 1000 дітей першого року життя у 2000 р. і 1393,1 у 2019 р., темп приросту -30,9% при традиційно лідируючій позиції в рівнях та структурі захворюваності на хвороби органів дихання — 810,2 на 1000 дітей першого року життя і 58,15%, окремих станів, що виникають у перинатальному періоді, — 126,7‰ і 9,06%, хвороб шкіри і підшкірної клітковини — 63,9‰ і 4,59%, хвороб крові й кровотворних органів та окремих порушень із залученням імунного механізму — 63,0‰ і 4,52%, відповідно.

Висновки. Позитивна динаміка захворюваності дітей першого року життя підтверджується зниженням малюкової смертності від максимального її рівня 11,9 на 1000 народжених живими у 2000 р. до 7,0 у 2019 р., темп приросту -41,2% за рахунок усіх її складових при інтенсивнішому скороченні постнеонатальної смертності з 5,28‰ до 2,57‰, темп приросту -51,3% на тлі збільшення концентрації смертності в неонатальному періоді з 55,9% до 64,5%, відповідно.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені, діти першого року життя, маловагові новонароджені, захворюваність, малюкова смертність.

Analysis of the health status of children of the first year of life

R.V. Marushko, O.O. Dudina, T.L. Marushko

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

Ukraine entered the 21st century with one of the worst vital signs in Europe and the burden of many socio-economic and demographic problems. Adverse quantitative and especially qualitative indicators of population reproduction have become stable.

Therefore, the most important medical and social task and one of the main activities of the Ministry of Health of Ukraine is the formation and maintenance of public health. The defining stage in the formation of human health is the first year of life.

Purpose — to study the state and trends of changes in the main indicators of the health of children in the first year of life for the period 2000–2019.**Materials and methods.** A retrospective analysis of the incidence of children in the first year of life, infant mortality, over the past 20 years in the context of individual pathological conditions is carried out. The information base of the study was the data of state and industry statistics for 2000–2019. Methods of a systematic approach, statistical data processing, epidemiological analysis of graphic images were used.**Results.** The study revealed that the unfavorable demographic situation in Ukraine is accompanied by an unsatisfactory state of the main predictors of a healthy start in the life of infants, the formation and maintenance of their health. Over the past two decades, there has been a high level with a negative trend of diseases of the reproductive system of women, a high frequency of the combination of pregnancy and extragenital diseases remains. There is a negative trend towards an increase in the generalized objective criterion of the health of the generation, which is born and the socio-economic well-being of the population — the frequency of premature, low birth weight, incl. With very low birth weight. Only thanks to the introduction of modern medical organizational technologies with proven efficiency in the activities of the maternal and child health service was it possible to achieve a decrease in the incidence of newborns from 280.8 per 1000 live births in 2000 up to 172.14 in 2019. At the same time, the increase in the incidence of newborns with diseases that have a direct impact on the development of chronic and disabling diseases at all stages of life is of concern — congenital pneumonia, neonatal sepsis, other disorders of the cerebral status of the newborn, neonatal jaundice. According to the assessment of the dynamics of the general morbidity of children in the first year of life, its level is still high, with a positive trend — 2018.8 per 1000 children who reached 1 year in 2000 and 1393.1 in 2019, the growth rate is -30.9% with a traditionally leading position in the level and structure of the incidence of respiratory diseases — 810.2 per 1000 children who have reached one year of life and 58.15%, certain conditions occurring in perinatal period — 126.7 ‰ and 9.06%, diseases of the skin and subcutaneous tissue — 63.9‰ and 4.59%, diseases of the blood and hematopoietic organs and certain disorders involving the immune mechanism — 63.0‰ and 4.52%.**Conclusions.** The positive dynamics of morbidity in children of the first year of life is confirmed by a decrease in infant mortality from its maximum level of 11.9 per 1000 live births in 2000 up to 7.0 in 2019, the growth rate is -41.2% due to all its components with a more intensive reduction in postneonatal mortality from 5.28‰ to 2.57‰, the growth rate is -51.3% against the background of an increase in the concentration of mortality in the neonatal period from 55.9% to 64.5%, respectively.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: newborns, children of the first year of life, low birthweight newborns, morbidity, infant mortality.

Анализ состояния здоровья детей первого года жизни

Р.В. Марушко, Е.А. Дудина, Т.Л. Марушко

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

В XXI век Украина вступила с одними из худших в Европе показателей жизнедеятельности и бремени многих социально-экономических и демографических проблем. Приобрели устойчивый характер неблагоприятные количественные и особенно качественные показатели воспроизводства населения. Поэтому важнейшей медико-социальной задачей и одним из основных направлений деятельности МЗ Украины является формирование и сохранение здоровья населения. Определяющим этапом в формировании здоровья человека является первый год жизни.

Цель - изучить состояние и тенденции изменения основных показателей здоровья детей первого года жизни за период 2000-2019 гг.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости детей первого года жизни, младенческой смертности за последние 20 лет в разрезе отдельных патологических состояний. Информационной базой исследования стали данные государственной и отраслевой статистики за 2000–2019 гг. Применены методы системного подхода, статистической обработки данных, эпидемиологического анализа графического изображения.

Результаты. Выявлено, что неблагоприятная демографическая ситуация в Украине сопровождается неудовлетворительным состоянием основных предикторов здорового старта жизни младенцев, формирования и сохранения их здоровья. В течение последних двух десятилетий отмечается высокий уровень при отрицательной тенденции болезней репродуктивной системы женщин, сохраняется высокая частота сочетания беременности и экстрагенитальных заболеваний. Наблюдается негативная тенденция к увеличению обобщенного объективного критерия здоровья поколения, которое рождается, и социально-экономического благополучия населения — частоты недоношенных, маловесных новорожденных, в том числе с очень малой массой тела при рождении.

Только благодаря внедрению современных медико-организационных технологий с доказанной эффективностью в деятельность службы охраны здоровья матери и ребенка удалось достичь снижения уровня заболеваемости новорожденных с 280,8 на 1000 родившихся живыми в 2000 г. до 172,14 в 2019 г. В то же время вызывает беспокойство увеличение уровня заболеваемости новорожденных болезнями, которые непосредственно влияют на развитие хронических и инвалидизирующих заболеваний на всех этапах жизни, — врожденными пневмониями, сепсисом новорожденных, другими нарушениями церебрального статуса новорожденного, неонатальной желтухой.

По данным оценки динамики общей заболеваемости детей первого года жизни, сохраняется все еще высокий ее уровень при положительной динамике — 2018,8 на 1000 детей в возрасте 1 год в 2000 г. и 1393,1 в 2019 г., темп прироста -30,9% при традиционно лидирующей позиции в уровне и структуре заболеваемости болезней органов дыхания — 810,2 на 1000 детей первого года жизни и 58,15%, отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, — 126,7‰ и 9,06%, болезней кожи и подкожной клетчатки — 63,9‰ и 4,59%, болезней крови и кроветворных органов и отдельных нарушений с привлечением иммунного механизма — 63,0‰ и 4,52%.

Выводы. Положительная динамика заболеваемости детей первого года жизни подтверждается снижением уровня младенческой смертности от максимального ее уровня 11,9 на 1000 родившихся живыми в 2000 г. до 7,0 в 2019 г., темп прироста -41,2% за счет всех ее составляющих при более интенсивном сокращении постнеонатальной смертности с 5,28‰ до 2,57‰, темп прироста -51,3% на фоне увеличения концентрации смертности в неонатальном периоде с 55,9% до 64,5% соответственно.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденные, дети первого года жизни, мало весовые новорожденные, заболеваемость, младенческая смертность.

Вступ

Соціально-економічні та політичні події, що відбуваються в Україні упродовж останніх десятиріч, визначили несприятливу медико-демографічну ситуацію, вплинули на систему охорони здоров'я. У XXI століття Україна вступила з одними з найгірших в Європі показників життєдіяльності і тягарем багатьох соціально-економічних та демографічних проблем [5].

Особливо чутливим до будь-яких змін у суспільстві є дитячий організм. Недарма Конвенцією ООН про права дитини, яка набула чинності для України 27 вересня 1991 року і деталізує особливість піклування та допомоги стосовно життя та здоров'я дитини, визнано право дитини на користування найдосконалішими послугами системи охорони здоров'я та засобами лікування хвороб і відновлення здоров'я [10]. Тому найважливішим медико-соціальним завданням і одним з основних напрямів діяльності МОЗ України та закладів охорони здоров'я на місцях є формування і збереження здоров'я нових народжених поколінь [14]. На поліпшення рівності в задоволенні потреб жінок, дітей і найбільш вразливих верств населення сфокусовано новий документ, заснований на Цілях розвитку тисячоліття ООН (2000 р.), — Цілі сталого розвитку

ООН (2016–2030 рр.), в якому із 17 цілей центральне місце посідає ціль № 3 «Забезпечення здорового способу життя та сприяння благополуччю для всіх у будь-якому віці» [6].

Визначальним як у загальному розвитку дитини, так і у формуванні її здоров'я є перший рік життя — найважливіший етап розвитку, що характеризується особливо високими темпами фізичного, нервово-психічного розвитку, функціонального дозрівання органів і систем [9]. Згідно зі статуттом ВООЗ, «Здоров'я — це не відсутність хвороби як такої або фізичні вади, а стан повного фізичного, душевного і соціального благополуччя» [13].

Показники здоров'я дітей на першому році життя пов'язані з біологічними факторами, такими як народження після вагітності, що перебігала з ускладненнями, недоношеність, стан здоров'я батьків, передусім матері, характер вигодовування, стандартизовані підходи до медичного догляду тощо [2,3]. В Україні доказова уніфікована система заходів щодо формування, збереження і зміцнення здоров'я дітей раннього віку з визначенням термінів та обсягів обов'язкових профілактичних медичних оглядів дітей віком до 3 років, основних принципів догляду з метою розвитку, раціонального вигодовування та харчування, оцінки фізичного та психомоторного

розвитку, цільового консультування батьків регламентована наказом МОЗ України від 20.03.2008 № 149 «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [7].

Мета дослідження — вивчити стан і тенденції змін основних показників здоров'я дітей першого року життя за період 2000–2019 рр.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз захворюваності дітей першого року життя, малюкової смертності протягом останніх 20 років у розрізі окремих патологічних станів. Інформаційною базою дослідження стали дані державної і галузевої статистики за 2000–2019 рр. Застосовано методи системного підходу, статистичної обробки даних, епідеміологічного аналізу графічного зображення.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження предикторів старту здорового життя новонароджених і здоров'я дітей першого року життя засвідчило, що упродовж останніх десятиріч в Україні утримується високий рівень при негативній тенденції поширеності розладів менструацій (13,93 на 1000 жінок фертильного віку у 2000 р. і 18,49 у 2017 р., темп приросту 32,7%), запальних хвороб шийки матки (6,85 і 12,5 на 1000 жінок працездатного віку відповідно, темп приросту 82,5%), злоякісних новоутворень тіла матки (21,7 на 1000 жіночого населення у 2000 р. і 30,55 у 2019 р., темп приросту 40,8%), молочних залоз (55,9 і 63,3 відповідно, темп приросту 13,2%), зросла захворюваність вагітних на цукровий діабет у 9,6 раза (0,08% — у 2000 р., 0,77% — у 2019 р.), хвороби щитоподібної залози — на 10,2% (8,51% і 9,88% відповідно), хвороби системи кровообігу — на 31,2% (5,6% і 7,61% відповідно), хвороби сечостатевої системи — на 12,2% (12,8% і 1,38% відповідно). Наразі, незважаючи на позитивну тенденцію, у кожній четвертій вагітній відмічається анемія, яка є маркером як соціально-економічного благополуччя країни, так і гіпоксії плода і має прямий помірний зв'язок із рівнями перинатальної смертності — $r=+0,4$.

Негативна тенденція частоти гінекологічної патології, злоякісних новоутворень жіночих статевих органів, зростання екстрагенітальних захворювань вагітних закономірно впливають на стан плода, для якого материнський організм є зовнішнім середовищем,

що повністю забезпечує внутрішньоутробний розвиток. У свідомо патологічних умовах зростання плід має підвищений ризик розвитку патології і під час пологів, і в постнатальному житті [8].

Українським є здоровий старт життя кожної дитини. Вагоме значення для формування і збереження здоров'я немовлят має стан фізичного розвитку, який залежить від великої кількості факторів, є об'єктивним за своєю природою і може визначатися на рівні популяції. Саме тому число народжених дітей з малою масою тіла (<2500 г) експерти ВООЗ вважають об'єктивним критерієм стану здоров'я немовлят та соціально-економічного благополуччя населення. Для маловагових новонароджених характерне не лише зниження маси та інших параметрів тіла, але й морфологічні, фізіологічні, метаболічні особливості та особливості неврологічного, соматичного й імунного статусу. Тому ці діти становлять групу високого ризику захворюваності, зокрема геморагічної хвороби новонароджених, реалізації перинатальних інфекцій, найвищого ризику віддалених несприятливих наслідків, у тому числі інвалідизації. Діти, що народилися з малою масою тіла, помирають у 25–30 разів частіше порівняно з дітьми з нормальною масою тіла і становлять від 55% до 65% кількості померлих на першому році життя [1,11].

За даними аналізу, показники частоти маловагових дітей в Україні залишаються високими і мають незначну тенденцію до збільшення — з 5,39% у 2000 р. до 5,78%, у 2019 р., темп приросту 7,3%. При цьому зміна структури народжених дітей за масою тіла супроводжується стабільною дисоціацією числа маловагових дітей і недоношених — число маловагових у цей час перевищує число недоношених на 10,3%. Такий український несприятливий факт означає, що частина доношених дітей мають при народженні масу тіла <2500 г, тобто народжуються із синдромом затримки внутрішньоутробного росту плода, що, своєю чергою, зумовлює високий рівень захворюваності дітей і зростання рівня дитячої інвалідності, оскільки саме цей контингент дітей обумовлює хронічні патологічні стани на наступних етапах розвитку дитини.

За даними ДУ «Центр медичної статистики МОЗ України», у цілому по Україні частота народжених хворими і захворілих новонароджених залишається високою при позитивній динаміці. Так, частота народжених хворими і

захворілих новонароджених із масою тіла при народженні ≤ 1000 г зменшилася з 280,8 на 1000 народжених живими у 2000 р. до 201,97 у 2006 р. (темپ приросту -28,1%), а частота народжених хворими і захворілих новонароджених із масою тіла при народженні ≤ 500 г — з 185,48 у 2007 р. до 172,14 у 2019 р. (темп приросту -7,2%). Відповідно індекс здоров'я новонароджених становив 72,0% у 2000 р., 79,85% — у 2006 р., 81,4% — у 2007 р., 82,8% — у 2019 р. Позитивна динаміка частоти народжених хворими і захворілих новонароджених характерна як для доношених — 246,01 на 1000 доношених новонароджених у 2000 р. і 136,84 у 2019 р. (темп приросту -44,4%), так і для недоношених — 856,03 на 1000 недоношених новонароджених із масою тіла при народженні ≤ 1000 г у 2000 р. та 799,54 у 2006 р. (темп приросту -6,6%), 812,21 на 1000 недоношених новонароджених із масою тіла при народженні ≤ 500 г у 2007 р. і 810,06 у 2019 р. (темп приросту -0,3%).

У цілому за весь період спостереження при загальній позитивній динаміці частоти народжених хворими і захворілих новонароджених рівень захворюваності за окремими патологічними станами був неоднозначним — скоротилася частота внутрішньочерепної родової травми (темп приросту -98,8%), внутрішньотрубною гіпоксії і асфіксії (-87,6%), сповіль-

неного росту та недостатності живлення плода (-71,9%), гематологічних порушень (-67,3%), гемолітичної хвороби, обумовленої ізоімунізацією (-27,4%), внутрішньошлуночкових і субарахноїдальних крововиливів (-14,3%), синдрому респіраторного розладу та інших респіраторних станів (-8,9%). Тривожною є негативна динаміка тяжких інвалідизуючих хвороб — сепсису новонароджених (темп приросту 722,2%), природженої пневмонії (71,7%), інших порушень церебрального статусу (51,9%), неонатальної жовтяниці (40,1%), (табл. 1).

У структурі захворюваності новонароджених в Україні у 2019 р. провідне місце посіла неонатальна жовтяниця (25,3%), друге — інші порушення церебрального статусу новонароджених (16,4%), третє — розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді (15,9%), четверте — природжені аномалії, деформації та хромосомні порушення (15,25%), п'яте — сповільнений ріст, недостатність живлення плода (12,05%). Оскільки органи та системи недоношеного новонародженого характеризуються морфофункціональною незрілістю, у структурі їх захворюваності переважають розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді (39,9%), інші порушення церебрального статусу новонароджених (27,4%), неонатальна жовтяниця (22,6%), внутрішньоматкова гіпоксія

Таблиця 1

Динаміка захворюваності новонароджених на окремі хвороби, Україна, на 1000 народжених живими з масою тіла при народженні ≤ 1000 г (2000, 2006 рр.), з масою тіла при народженні ≤ 500 г (2007–2019 рр.)

Найменування захворювань	2000	2006	2007	2010	2015	2019	Темп приросту 2000–2019 рр., %
Природжені аномалії, деформації та хромосомні порушення	30,73	21,84	22,33	22,33	24,02	26,26	-14,5
Сповільнений ріст та недостатність живлення плода	73,67	54,02	50,41	28,55	20,79	20,68	-71,9
Родова травма	34,76	24,18	23,17	н/д	17,64	19,46	-44,0
у т.ч. внутрішньочерепна родова травма	0,86	0,08	0,11	0,06	0,03	0,01	-98,8
Внутрішньоматкова гіпоксія і асфіксія в родах	111,67	63,62	51,78	26,56	18,61	13,85	-87,6
Розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді	25,7	н/д	н/д	н/д	21,91	27,54	7,2
у т.ч. синдром респіраторного розладу та інші респіраторні стани	16,45	14,38	15,89	10,92	12,09	14,97	-8,9
Природжені пневмонії	3,18	3,95	4,07	4,39	4,38	5,46	71,7
Інфекції, специфічні для перинатального періоду	8,63	4,76	4,06	5	6,64	10,5	21,7
Сепсис новонароджених	0,09	0,09	0,18	0,18	0,37	0,74	722,2
Внутрішньошлуночкові й субарахноїдальні крововиливи	2,23	1,54	1,95	1,53	1,97	1,91	-14,3
Гемолітична хвороба, обумовлена ізоімунізацією	11,29	8,06	6,57	6,83	7,76	8,2	-27,4
Неонатальна жовтяниця, обумовлена надмірним гемолізом, іншими причинами	н/д	н/д	н/д	н/д	31,11	43,65	40,1*
Гематологічні порушення	3,64	1,57	1,48	1,17	1,19	1,64	-67,3
Інші порушення церебрального статусу новонародженого	н/д	н/д	н/д	51,9	23,05	28,23	51,9**

Примітки: * — 2019/2015 рр., %; ** — 2019/2010 рр., %.

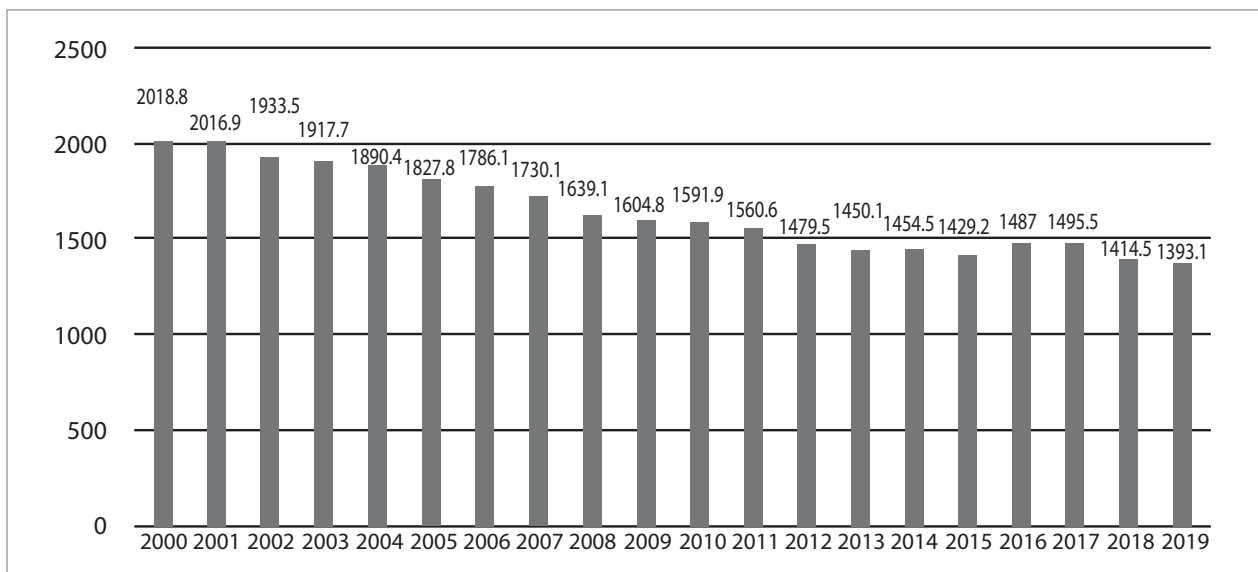


Рис. 1. Динаміка захворюваності дітей першого року життя, Україна, 2000–2019 рр., на 1000 дітей відповідного віку

та асфіксія (13,7%), сповільнення росту та недостатність харчування плода (11,8%).

Така структура захворюваності новонароджених викликає занепокоєння, оскільки неонатальна жовтяниця спричиняє розвиток розумової відсталості дітей і патології нервової системи, інші порушення церебрального статусу новонародженого безпосередньо впливають на розвиток таких захворювань, як дитячий церебральний параліч, епілепсія, мінімальна мозкова дисфункція; вроджена і спадкова патологія займає значну питому вагу серед причин інвалідизації дітей. Так, за даними ДУ «Центр медичної статистики МОЗ України», у 2019 р. інвалідами стали 74,8 на 10 000 дітей перших двох років життя, з них 43,0 із приводу природжених аномалій, деформацій та хромосомних порушень, 12,5 з приводу хвороб центральної нервової системи.

Важливою умовою, що забезпечує адекватне дозрівання різних органів і тканин, оптимальні параметри фізичного, психомоторного, інтелектуального розвитку, стійкість немовлят до несприятливих факторів за рахунок розвитку імунної системи, а також формування активного і пасивного імунітету є їх раціональне вигодовування [4]. Основою досягнення найвищого рівня фізичного здоров'я та психоемоційного розвитку немовлят є грудне і особливо виключно грудне вигодовування. Тому підтримка грудного вигодовування є головним напрямом Глобальної стратегії щодо годування дітей грудного та раннього віку, прийнятої 55-ю Всесвітньою асамблеєю ВООЗ у 2002 р. у Женеві.

Демонструючи відповідальність і послідовність у виконанні міжнародних зобов'язань, Україна підтримала та приєдналася до виконання Глобальної стратегії щодо вигодовування грудних дітей та дітей раннього віку, а також відповідних подальших резолюцій Всесвітніх асамблей охорони здоров'я з цих питань [12].

У ході виконання заходів Глобальної стратегії Україна досягла позитивної динаміки частоти дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні. За даними офіційної статистики МОЗ України, частка дітей, що закінчили грудне вигодовування у 3 місяці, становила у 1990 р. 47,3%, у 2000 р. – 50,1%, у 2011 р. – 27,5%, у 2014 р. – 27,30%, у 2019 р. – 27,45%, а частка дітей, що закінчили грудне вигодовування у 6 місяців, – 70,0%, 61,5%, 52,6%, 54,91% і 56,28% відповідно. Слід зазначити, що дані державної статистики не включають даних, рекомендованих ВООЗ і необхідних для розробки стратегії охорони здоров'я дітей, щодо частоти виключно грудного вигодовування при виписці немовлят із пологового стаціонару, у віці 6 місяців та охоплення грудним вигодовуванням дітей, що досягли 1 року життя. У цілому рівень захворюваності дітей першого року життя за останні 20 років зменшився на 30,9% – з 2018,8 на 1000 дітей першого року у 2000 р. до 1393,1 у 2019 р. (рис. 1).

Динаміка загальної захворюваності дітей першого року життя мала нелінійний характер – зниження з 2018,8‰ у 2000 р. до 1450,7‰ (темپ приросту -28,1%), з подальшим зростанням до 1495,4‰ у 2017 р. (темپ при-

Таблиця 2

Захворюваність серед дітей першого року життя в Україні за основними класами хвороб (на 1000 дітей відповідного віку)

Найменування класу хвороб (за МКХ-10)	2000	2005	2010	2015	2019	Темп приросту 2000–2019рр., %
Усі захворювання, у тому числі:	2018,8	1827,8	1591,9	1429,2	1393,1	-30,9
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	56,1	45,7	35,04	33,6	31,4	-44,0
Хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму	136,3	123,2	85,21827	69,3	63,0	-53,8
Хвороби нервової системи та органів чуття	*	89,4	72,87	62,2	57,65	-41,5**
Хвороби ока та його придаткового апарату	45,2	56,8	53,32	51,8	47,42	4,9
Хвороби вуха та соскоподібного відростка	41,0	38,8	28,89	26,2	26,5	-35,4
Хвороби органів дихання	980,9	901,1	872,92	793,1	810,02	-17,4
Хвороби органів травлення	67,8	66,9	58,73	54,44	53,55	-21,0
Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді	343,8	246,8	157,43	133,1	126,17	-63,3
Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії	57,1	49,3	44,95	44,98	38,3	-32,9

Примітки: * – дані, не передбачені звітними формами; ** – темп приросту 2005–2019 рр., %

росту 3,1%) і скороченням до 1393,1‰ у 2019 р. (темپ приросту -6,8%).

Зниження рівня захворюваності цього контингенту дітей відбулося за рахунок зменшення від усіх класів хвороб, за винятком хвороб ока та його придаткового апарату (темپ приросту 4,9%). Найінтенсивніше знизився рівень захворюваності на окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, – 343,8‰ у 2000 р і 126,17‰ у 2019 р. (темп приросту -63,3%), хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму – 136,3‰ і 63,3‰ (темп приросту -53,8%), деякі інфекційні та паразитарні хвороби –

56,1‰ і 31,4‰ (темп приросту -44,0%) відповідно (табл. 2).

Усе ще високий рівень захворюваності дітей першого року життя у 2019 р. зумовлений високим рівнем хвороб органів дихання (810,02‰) та окремих станів, що виникають у перинатальному періоді (126,17‰), які посіли провідні місця у структурі захворюваності дітей першого року життя. Загалом у структурі захворюваності дітей першого року життя у 2019 р. перше місце посіли хвороби органів дихання (58,1%), друге – окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (9,06%), третє – хвороби шкіри та підшкірної клітково-

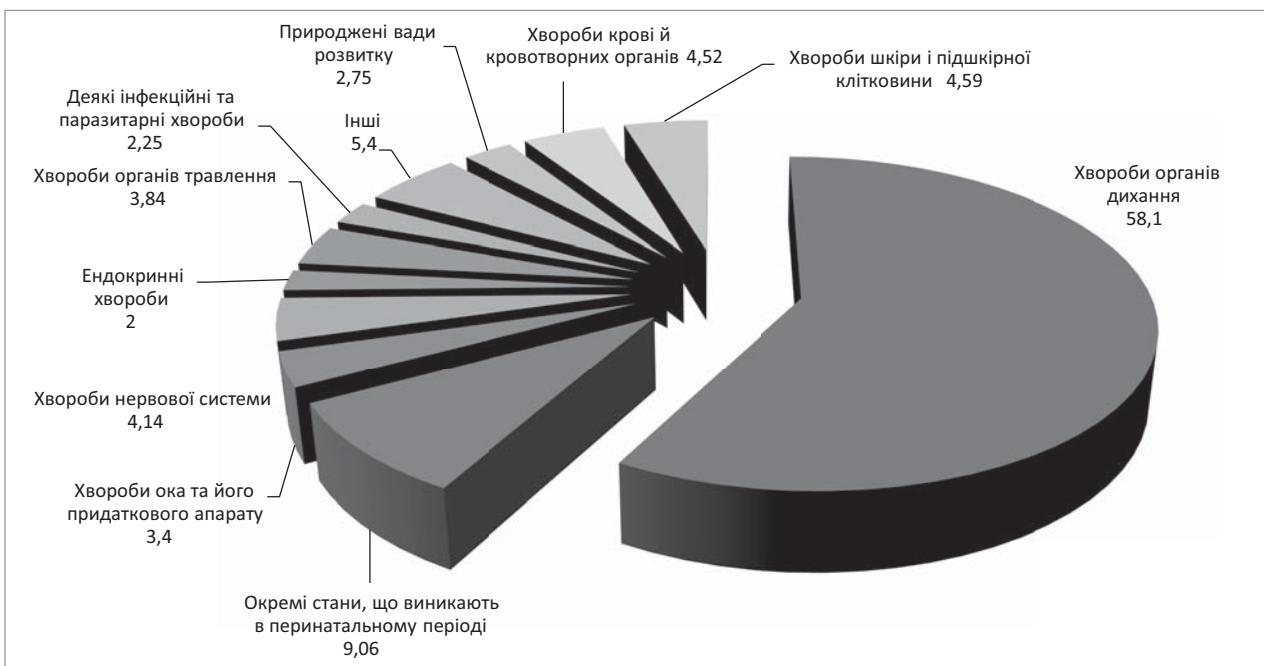


Рис. 2. Структура захворюваності дітей першого року життя за деякими класами хвороб у 2019 р. (%)

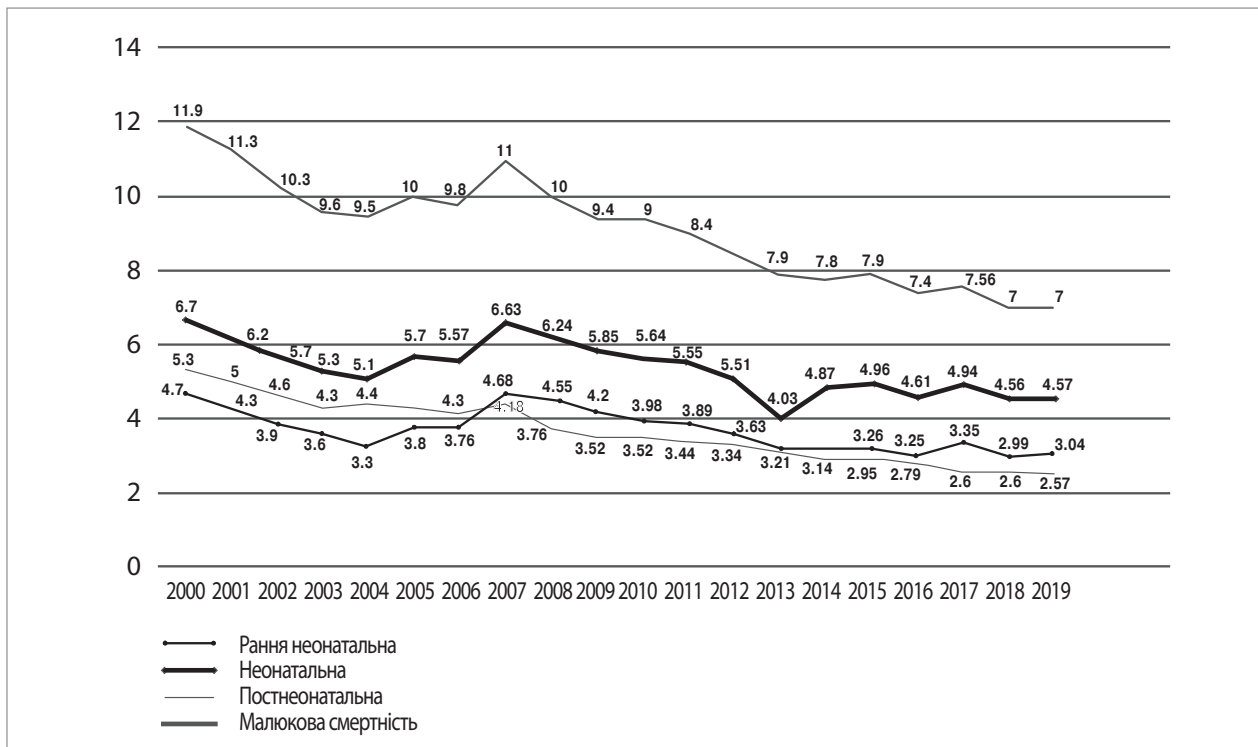


Рис. 3. Динаміка коефіцієнта малюкової смертності та її складових, Україна, 2000-2019 рр., на 1000 народжених живими

вини — 4,59%, четверте — хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму — 4,52%, наступні місця — хвороби нервової системи, ока та його придаткового апарату, а також хвороби органів травлення (рис. 2).

Позитивна динаміка захворюваності дітей першого року життя підтверджується позитивною тенденцією малюкової смертності, рівень якої знизився з 11,9‰ у 2000 р. до 7,0‰ у 2019 р., темп приросту -41,2%, при двофазній динаміці показників — зниження, упродовж 2000–2006 рр. з 11,9‰, до 9,8‰, темп приросту -17,6%, зростання у рік переходу України на критерії ВООЗ стосовно перинатального періоду, живонародженості і мертвонародженості до 11,0‰ з подальшим зменшенням до 7,0‰ у 2019 р. Скорочення коефіцієнта малю-

кової смертності відбулося за рахунок зменшення як неонатальної смертності з 6,65‰ у 2000 р. до 4,57‰ у 2019 р., темп приросту -31,3%, у т.ч. ранньої неонатальної з 4,71‰ до 3,04‰, так і постнеонатальної смертності з 5,28‰ у 2000 р. до 2,57‰ у 2019 р., темп приросту -51,3% (рис. 3).

У розвинених країнах зниження рівня малюкової смертності упродовж останніх десятиріч супроводжувалося збільшенням концентрації смертності в неонатальному періоді. Аналогічна ситуація склалася в Україні. За період спостереження частка малюкових втрат у неонатальному періоді збільшилася з 55,9% у 2000 р. до 64,5% у 2019 р. Зниження рівня малюкової смертності упродовж XXI століття (від максимального її рівня за весь період 11,9 на 1000 народжених живими

Таблиця 3

Динаміка смертності дітей першого року життя за основними причинами, Україна, 2000–2019 рр., на 10 000 народжених живими

Причина смерті	2000	2005	2010	2015	2019	Темп приросту 2000–2019 рр., %
Стани, що виникають у перинатальному періоді	46,3	42,0	48,2	41,8	38,4	-17,1
Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії	34,7	28,1	21,8	19,3	17,2	-50,4
Хвороби органів дихання	7,8	4,6	2,9	2,8	2,5	-67,9
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	6,0	4,7	2,7	2,2	1,7	-71,7
Зовнішні причини захворюваності та смертності	8,7	8,1	5,2	4,4	3,1	-64,4

у 2000 р. до 7,0 у 2019 р.) відбулося переважно за рахунок причин, які можна попередити зусиллями сфери охорони здоров'я.

Максимально знизився рівень малюкової смертності від інфекційних та паразитарних хвороб — з 6,0 до 1,7 на 10 000 народжених живими, темп приросту -71,7%. хвороб органів дихання — з 7,8 до 2,5 відповідно, темп приросту -67,9%, зовнішніх причин захворюваності та смертності — з 8,7 до 3,1 відповідно, темп приросту -64,4%. Меншою мірою знизився рівень смертності від природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій — з 34,7 до 17,2 відповідно, темп приросту -50,4%. Лише на 17,1% зменшилася смертність від окремих станів, що виникають у перинатальному періоді (з 46,3 до 38,4 відповідно), (табл. 3).

Ключовими причинами смертності дітей першого року життя упродовж усього періоду спостереження залишалися окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (46,3–38,4 на 10 000 народжених живими), природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (34,7–17,2 відповідно), зовнішні причини захворюваності та смертності (8,7–3,1 відповідно). У структурі смертності дітей першого року життя у 2019 р. провідні місця посіли окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (54,3%), природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (24,7%), зовнішні причини захворюваності та смертності (4,5%).

Висновки

Несприятлива демографічна ситуація в Україні супроводжується незадовільним станом основних предикторів здоров'я дітей першого року життя. Відмічається високий рівень при негативній тенденції хвороб репродуктивної системи — приріст запальних хвороб шийки матки на 82,5%, розладів менструацій на 32,7% за 2000–2017 рр., злоякісних новоутворень тіла матки (приріст на 40,8%), молочних залоз (приріст на 13,2%), шийки матки (приріст на 5,06%) за 2000–2019 рр. Надзвичайно серйозною проблемою в сучасній Україні є зростання рівня захворюваності вагітних на цукровий діабет (за 2000–2019 рр. у 9,6 раза), хвороби системи кровообігу (на 31,2%), сечостатевої системи (на 12,2%) щитоподібної залози (на 10,2%).

Уже вступаючи в життя, немовлята мають низку захворювань. Високою залишається

частота маловагових новонароджених (5,39% — у 2000 р., 5,78% — у 2019 р.), народжених хворими і захворілих новонароджених (280,8 на 1000 народжених живими — у 2000 р., 172,14 — у 2019 р.), попри позитивну динаміку (темп приросту -38,7%). Викликає занепокоєння негативна динаміка тяжких інвалідизуючих хвороб — сепсису новонароджених (темп приросту 722,2%), природженої пневмонії (71,7%), інших порушень церебрального статусу (51,9%), неонатальної жовтяниці (40,1%).

Проведена оцінка динаміки загальної захворюваності дітей першого року життя свідчить про високий її рівень при позитивній динаміці (2018,8 на 1000 дітей першого року життя — у 2000 р., 1393,1 — у 2019 р., темп приросту -30,9%). Зниження захворюваності дітей першого року життя відбулося від усіх класів хвороб, за винятком захворювань ока та його додаткового апарату. У 2019 р. традиційно лідируючу позицію в рівні і структурі захворюваності посіли хвороби органів дихання (810,2 на 1000 дітей першого року життя і 58,15%), окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (126,7 на 1000 дітей першого року життя і 9,06%), хвороби шкіри і підшкірної клітковини (63,9 на 1000 дітей першого року життя і 4,59% відповідно), хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму (63,0 на 1000 дітей першого року життя і 4,52%).

За 2000–2019 рр. знизився рівень малюкової смертності від максимального її рівня 11,9 на 1000 народжених живими у 2000 р. до 7,0 у 2019 р., темп приросту -41,2%. Це відбулося переважно за рахунок усіх її складових при інтенсивнішому скороченні постнеонатальної смертності з 5,28‰ до 2,57‰, темп приросту -51,3%, на тлі збільшення концентрації смертності в неонатальному періоді з 55,9% до 64,5% відповідно.

У 2019 р. традиційно ключовими причинами смертності дітей віком першого року життя були окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (38,4 на 10 000 народжених живими і 54,3% у структурі малюкової смертності), природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (17,2 на 10 000 народжених живими і 24,7%), а також зовнішні причини захворюваності та смертності (3,1 на 10 000 народжених живими і 4,5%).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Altynbayeva GB, Bozhbanbaeva NS, Adilbekova IM, Zheksenul SS. (2017). Modern ideas about the birth of children with low weight, assessment of their development. *Bulletin of KazNMU*. 1: 185–187. [Алтынбаева ГБ, Божбанбаева НС, Адильбекова ИМ, Жексенгул СС. (2017). Современные представления о рождении детей с малым весом, оценка их развития. *Вестник КазНМУ*. 1: 185–187]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-predstavleniya-o-rozhdenii-detey-s-malym-vesom-otsenka-ih-razvitiya/viewer>.
- Antipkin YuG, Volosovets OP, Maidannik VG, Beresenko VS et al. (2018, April 11). Status of child population health — the future of the country (part 1). *Child's health*. 13 (1): 1–11. [Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС та інші. (2018, 11 квітня). Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 1). *Здоров'я дитини*. 13 (1): 1–11]. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059.
- Baranov AA, Albitsky YuU, Ivanova AA, Terletskaia RN, Kosova SA. (2012). Trends and the health status of the child population of the Russian Federation. *Russian Pediatric Journal*. 6: 4–9. [Баранов АА, Альбицкий ВЮ, Иванова АА, Терлецкая РН, Косова СА. (2012). Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации. *Российский педиатрический журнал*. 6: 4–9].
- Fedortsiv OE, Mudryk VM, Vorontsova TO. (2014). Influence of prevalence and duration of breastfeeding on the incidence of children in the first year of life. *Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology*. 1: 32–34. [Федорців ОЕ, Мудрик УМ, Воронцова ТО. (2014). Вплив поширеності та тривалості грудного вигодовування на захворюваність дітей першого року життя. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 1: 32–34]. URL: file:///C:/Users/UserOk/Desktop/appatg_2014_1_11.pdf.
- Knyazevych VM. (2008). Development of the national health care system: status, prospects and ways of development. *Eastern Europe Journal of Public Health*. 3 (3): 23–37. [Князевич ВМ. (2008). Розвиток національної системи охорони здоров'я: стан, перспективи та шляхи розбудови. *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*. 3 (3): 23–37].
- Ministry of Economic Development and Trade of Ukraine. (2017). Sustainable Development Goals: Ukraine. National report: 174. [Міністерство економічного розвитку і торгівлі України. (2017). Цілі сталого розвитку: Україна. Національна доповідь: 174]. URL: http://un.org.ua/images/SDGs_NationalReportUA_Web_1.pdf.
- Ministry of Health of Ukraine. (2008). On approval of the Clinical Protocol of medical care for a healthy child under 3 years of age. Order of the Ministry of Health of Ukraine of 20.03.2008, № 149. [МОЗ України. (2008). Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років. Наказ МОЗ України від 20.03.2008, № 149]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0149282-08#Text>.
- Slabky GO, Gaborets YuYu, Dudina OO. (2018). Characteristics of morbidity of children in the first year of life. *Ukraine. The health of the nation*. 3: 84–87. [Слабкий ГО, Габорець ЮЮ, Дудіна ОО. (2018). Характеристика захворюваності дітей першого року життя. *Україна. Здоров'я нації*. 3: 84–87].
- Ukrainian Institute for Strategic Studies of the Ministry of Health of Ukraine. (2017). Annual report on the state of health of the population, the sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine. *Kiev*: 458. [Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України. (2017). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. Київ: 458].
- UNGA. (1989). Convention on the Rights of the Child. United Nations General Assembly resolution № 44/25, 1989, November 20. [ООН. (1989). Конвенція про права дитини. Резолюція ООН № 44/25 від 20 листопада 1989 року]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_021#Text.
- Vishnubhakt V, Olshefsky A. (2010). Perinatal periods of risk analysis. *Delaware Health and Social Services. Division of Public Health. Center for Family Health Research and Epidemiology*: 49. URL: <https://dhss.delaware.gov/dhss/dph/chca/files/perinatalrisk082010.pdf>.
- WHO. (2002, April 16). Global Strategy for Infant and Young Child Nutrition. *Proceedings of the 55th World Health Assembly of WHO*. Geneva. URL: https://www.who.int/nutrition/publications/gi_infant_feeding_text_rus.pdf.
- World Health Organization. (2010). Global recommendations on physical activity for health. Geneva. URL: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/global-PA-recs-2010.pdf>.
- Znamenskaya TK. (2011). The main problems and directions of development of neonatology at the present stage of development of medical care in Ukraine. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 1 (1): 5–9. [Знаменская ТК. (2011). Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине. *Неонатология, хирургия та перинатальная медицина*. 1 (1): 5–9].

Відомості про авторів:

Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. 484-18-71. <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Дудіна Олена Олександрівна — к.мед.н., ст.н.с., пров.н.с. науково-організаційного відділення ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. 483-92-59. <http://orcid.org/0000-0001-9828-976X>.

Марушко Тетяна Лемарівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. 483-92-59. <http://orcid.org/0000-0001-5139-882X>.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2020 р.; прийнята до друку 09.09.2020 р.

УДК 616.995.42-07/-08-053.2

Н.В. Банадыга, І.О.Рогальський

Практичні аспекти хвороби Лайма у дітей

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 33-38. doi 10.15574/SP.2020.109.33

For citation: Banadyha NV, Rogalsky IO. (2020). Practical aspects of Lyme disease in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 33-38. doi 10.15574/SP.2020.109.33

Хвороба Лайма набуває особливого значення в період весна-осінь, попри те, що її клінічні прояви можуть бути протягом року. Обізнаність практичних лікарів із даною проблемою є недостатньою, потребує поповнення знань щодо діагностики та лікування. У педіатричній практиці факт укусу дитини іксодовим кліщем, що переносить збудника лайм-бореліозу, окрім того ще й бабезіозу, анаплазмозу, нерідко залишається не поміченим. А тому, батьки звертаються за медичною допомогою лише тоді, коли у дітей з'являються проблеми зі здоров'ям, нерідко думка про хворобу Лайма навіть не виникає. Хвороба Лайма має широкий поліморфізм клінічних симптомів, характеризується мультисистемними ураженнями, циклічністю перебігу — все це ускладнює діагностичний пошук. Труднощі полягають ще й у тому, що відсутні вітчизняні клінічні рекомендації. У даній публікації наведені підходи до діагностики, лікування, профілактики хвороби Лайма з огляду досвіду експертів різних країн. Проаналізовані сучасні підходи до двоетапної лабораторної діагностики, тактики ведення пацієнта з моменту укусу, лікування на різних стадіях лайм-бореліозу. Звернена увага на необхідність проведення епідеміологічних досліджень в Україні, запровадження освітніх програм із метою запобігання хвороби. Залишається не достатньо вивченим диференційований підхід до лікування хвороби Лайма у дітей із врахуванням вікових аспектів, супутньої патології, безпеки тривалої антибактеріальної терапії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Лайма, діти, діагностика, лікування, профілактика.

Practical aspects of Lyme disease in children

N.V. Banadyha, I.O. Rogalsky

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine

Lyme disease is especially important in the spring-autumn period, despite the fact that its clinical manifestations may be throughout the year. Awareness of general practitioners with this problem is insufficient, it requires additional knowledge about diagnosis and treatment. In pediatric practice, the fact of a child being bitten by an Ixodes mite that carries the causative agent of Lyme borreliosis, in addition to babesiosis, anaplasmosis, often goes unnoticed. Therefore, parents seek medical help only when various problems arise, often the thought of Lyme disease does not even arise. Lyme disease has a wide polymorphism of clinical symptoms, is characterized by multisystem lesions, cyclical course — all this complicates the diagnostic search. The difficulty also lies in the fact that there are no domestic clinical recommendations. This publication presents approaches to the diagnosis, treatment, prevention of Lyme disease based on the experience of experts from different countries. Modern approaches to two-stage laboratory diagnostics, tactics of patient management from the moment of bite, treatment at different stages of Lyme borreliosis are analyzed. Attention is paid to the need for epidemiological research in Ukraine and the beginning of educational programs to prevent the disease. The differentiated approach to the treatment of Lyme disease in children due to age aspects, concomitant pathology, safety of long-term antibacterial therapy should be studied more. No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Lyme disease, children, diagnosis, treatment, prevention.

Практические аспекты болезни Лайма у детей

Н.В. Банадыга, И.О. Рогальский

Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗО Украины, Украина

Болезнь Лайма приобретает особую важность в период весна-осень, в то же время ее клинические симптомы могут наблюдаться на протяжении года. Осведомленность практических врачей с этой проблемой низкая, требует улучшения знаний диагностики и лечения. В педиатрической практике факт укуса ребенка иксодовым клещом, который является переносчиком возбудителя лайм-боррелиоза, а также бабезиоза, анаплазмоза, часто остается незамеченным. Поэтому, родители обращаются за медицинской помощью только тогда, когда появляются разные проблемы, зачастую мысль о болезни Лайма даже не возникает. Болезнь Лайма имеет широкий полиморфизм клинических симптомов, характерны мультисистемные поражения, цикличность течения — все это усложняет диагностический поиск. Трудности заключаются и в том, что отсутствуют отечественные клинические рекомендации. В этой публикации упомянуты подходы к диагностике, лечению, профилактике болезни Лайма с учетом опыта экспертов разных стран. Приведен анализ современных подходов к двухэтапной лабораторной диагностике, тактике ведения пациента с момента укуса, лечения разных стадий лайм-боррелиоза. Обращено внимание на необходимость проведения эпидемиологических исследований в Украине, внедрение образовательных программ с целью предупреждения заболевания. Остается не достаточно изученным дифференциальный подход к лечению болезни Лайма у детей с учетом возрастных аспектов, сопутствующей патологии, безопасности длительной антибактериальной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: болезнь Лайма, дети, диагностика, лечение, профилактика.

У структурі інфекційних хвороб останні два десятиліття вирізняється Лайм-бореліоз або хвороба Лайма (ХЛ), яку почали діагностувати не так давно. ХЛ відноситься до трансмісивних інфекцій, яка зумовлена спірохетами ряду *Borrelia* (переважно *Borrelia burgdorferi*), переносниками яких є іксодові кліщі. Попри те, що реєстрація ХЛ в Україні розпочалась не так давно, з 2000 року, не всі випадки виявляються своєчасно, однак кількість хворих не може не турбувати. Зокрема, за даними центру громадського здоров'я МОЗ України [12] у 2019 році було зареєстровано 4 482 випадки ХЛ, серед яких: 833 випадки у жителів сільської місцевості, 492 — у дітей

віком до 17 років. Лише за три місяці 2020 року в Україні зафіксовано вже 236 випадків ХЛ. Безумовно, що в силу того, як зростає обізнаність медиків із даною проблемою, покращуються можливості лабораторної діагностики, кількість виявлених хворих збільшується. До прикладу досвід Канади: за період 2009–2013 років кількість випадків діагностованої ХЛ збільшилась більше, а ніж у чотири рази, при цьому лише у 2012–2013 роках — кількість хворих подвоїлась [9,10]. Стосовно дітей, то найбільш вразлива категорія віком від 5 до 14 років. Впродовж останніх років ми почали детально займатися ХЛ у дітей Тернопільської області. Як з'ясувалося, знання лікарів, що стосуються

ХЛ (клінічні прояви, диференційний діагноз, методи лабораторної діагностики, терапія) є недостатніми. Саме тому, були здійснені виїзди в райони області, проведені переривчасті курси для лікарів-педіатрів та загальної практики — сімейної медицини, виступи на радіо, виданий інформаційний бюлетень. Все це було націлено на підвищення обізнаності та запровадження єдиних підходів до ведення даної патології. Попередній результат цієї роботи нас втішив, а саме: суттєво зросла частота звернень до сімейних лікарів пацієнтів із підозрою ХЛ та подальшого їх направлення на обстеження. Зокрема: у 2015 році з приводу підозри звернулося — 47 дітей, у 2016 році — 46, у 2017 — 56, 2018 — 62, 2019 — 87 осіб (м. Тернопіль). За таких обставин важливим є вже те, що створена адекватна професійна настороженість, далі — питання раціональної клінічної та лабораторної діагностики, лікування.

Труднощі клінічної діагностики зумовлені тим, що досить часто укуси кліща на тілі дитини був непоміченим, що пояснюється вмістом анестезуючої речовини у секреті іксодового кліща. Беручи до уваги те, що ХЛ має широкий поліморфізм клінічних симптомів, характеризується мультисистемними ураженнями, циклічністю перебігу, доцільно пригадати основні положення.

Оскільки ХЛ — «молоде» захворювання у людській популяції, то й практичний досвід щодо виявлення і лікування його в різних державах має певні відмінності. Спробуємо проаналізувати досвід та рекомендації основних асоціацій/організацій, а саме Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA), Міжнародної організації з хвороби Лайма та асоційованих хвороб (ILADS), клінічних рекомендацій Канади та гайдлайн Національного інституту охорони здоров'я Великобританії (NICE). Саме ці настанови вміщують основні підходи до лікування ХЛ [4,8,10,13].

Слід зазначити, що всі оприлюднені клінічні рекомендації вміщують єдиний підхід до трактування клінічних симптомів [1,3,9,11]. ХЛ циклічне захворювання при якому розрізняють ранню локалізовану стадію; ранню дисеміновану; пізню стадію — саме ХЛ. Прояви ранньої локалізованої стадії виникають в проміжку від 1 до 30 днів із моменту укусу кліща. Здебільшого виникають зміни на шкірі — у вигляді мігруючої еритеми (МЕ), проте приблизно у 1/3 хворих МЕ не спостерігається. У місці укусу кліща виникає червона папула з чіткими краями, надалі гіперемія розширюється, а в цен-

трі шкіра стає блідою. Розміри МЕ можуть бути різними, надалі можливі гіперпігментація та лущення шкіри. У дитячому віці локалізація МЕ здебільшого: ділянки голови та шиї, кінцівки, спина; рідше — живіт та аксілярні зони. Водночас є прояви інтоксикаційного синдрому різної вираженості (підвищення температури тіла, головний біль, слабкість, болі в суглобах, м'язах). Важливим ознаками МЕ, що дозволяють диференціювати з іншими дерматологічними проблемами, є відсутність сверблячки та печії.

Надалі можливий розвиток ранньої дисемінованої стадії (через 3–10 тижнів після укусу). Вона маніфестує шкірними проявами (множинні мігруючі еритеми, лімфоцитами), неврологічними (параліч сьомої пари черепномозкових нервів, менінгіт, мієліт), серцево-судинними (міокардит, атріовентрикулярна блокада), кістково-м'язовими (артралгії, осалгії, міалгії); ураженнями очей (кон'юнктивіт, увеїт), інтоксикаційним синдромом.

Пізня стадія ХЛ представлена Лайм-артритом, неврологічними симптомами (енцефалопатії, енцефаліту, енцефаломієліту, менінгоорадикулоневриту, паралічем лицевого нерва).

Поглиблений аналіз перебігу ХЛ серед жителів Канади встановив не лише регіони з високою ймовірністю укусів інфікованими кліщами, але привернув увагу клініцистів до того, що 55% хворих виявляються з ознаками пізньої стадії і лише — 40% осіб звертаються у ранній стадії ХЛ [4].

Зважаючи на все вище наведене експерти звертають увагу лікарів на наступні обставини. **Присутність у дитини гарячки, нитливості, нездужання, припухлості слинних залоз — є приводом до виключення ХЛ. Водночас, скарги на біль в шиї, наявні мігруючий артрит, міозит, головні болі, стомлюваність, парестезії, когнітивні порушення — потребують виключення ХЛ.**

За умови відсутності даних про місце та час укусу кліща при наявності клінічних симптомів, ХЛ виключити не можливо. Однак, нерідко присутність змін із боку різних систем, не розглядаються в аспекті ймовірної ХЛ. Саме тому **експерти NICE наголошують на симптомах тривоги:** поодинокі або множинні симптоми ураження систем і органів, а саме [8]:

— неврологічні: параліч лицевого нерва, менінгіт, мононеврит, радикулопатії, нейропсихічні розлади;

— нестійкий артрит одного або декількох суглобів, що може мати мігруючий характер;

- серця: AV – блокада, кардит;
- очей: увеїт, кератит;
- шкірні: лімфоцитоза, хронічний атрофічний акродерматит.

Оновлені рекомендації IDSA, AAN та ACR (2019) акцентують увагу на необхідності лабораторного тестування хворих менінгітом, радикалу невритом, мультиплексною моно-невропатією, гострим невритом черепно-мозкових нервів. У той же час, не потребують рутинного обстеження на ХЛ діти зі затримкою розвитку, порушеннями психіки та поведінки [13].

Таким чином, присутня характерна клінічна симптоматика потребує в подальшому підтвердження результатами лабораторного дослідження. Виняток складає ME, яка потребує розпочати антибактеріальну терапію, без серологічного дослідження, оскільки здебільшого хворі серонегативні [1,4,8]. У всіх інших випадках рекомендовано є двоетапна діагностика. Більшість експертів [5,13] вважають, що при підозрі на ХЛ спершу визначають титр специфічних антитіл у крові. Метод є високочутливим для хворих без шкірних проявів хвороби. На першому етапі методом імуноферментного аналізу (ELISA) або імунофлюоресцентного тесту (ІФА) визначають рівень IgM, IgG. У випадку позитивного IgM та відсутності антитіл класу IgG, обстеження методом ІФА/ELISA необхідно повторити через 2 тижні. Якщо й тоді, IgG не визначатимуться, то тест вважається хибно негативним [8].

Однак, виявлення позитивних титрів антитіл не завжди є критерієм саме ХЛ. Важливо пам'я-

тати, що вони можуть бути позитивними при деяких вірусних інфекціях (Ебштейн–Барр, вітряна віспа), захворюваннях, що спричинені іншими спірохетами (лептоспіроз, сифіліс), аутоіммунними хворобами (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит) [1]. Проведення серологічного обстеження при підозрі на ХЛ, з отриманими позитивними або сумнівними результатами ELISA/ІФА є мотивацією до другого рівня обстежень – виконання імуноблоту (IgG і IgM – при тривалості симптомів до 4 тижнів). Останній дозволяє виділяти низку борелійних антигенів, що характеризуються різною специфічністю (табл. 1). Позитивним тест вважають тоді, коли визначаються IgM трьох антигенів, IgG – в п'яти із десяти тестів. Найчутливішим антигеном для виявлення IgM є OspC. За умови позитивного результату імуноблоту та наявній клінічній симптоматиці, діагностують ХЛ.

Алгоритм двоетапного лабораторного тестування добре викладений у рекомендаціях NICE-2018 [8]. Однак, при отриманні негативного результату (незалежно від результату ELISA), а клінічні симптоми утримуються, слід розглянути альтернативні діагнози, або застосувати додаткові дослідження в залежності від клінічної маніфестації (біопсія тканин, дослідження синовіальної, спинномозкової рідини), порадитися із вузькими спеціалістами.

Однак, двоетапність серологічного дослідження постійно піддається поглибленому аналізу, що стало підґрунтям до окремих припущень. Зокрема, Elizabeth L. Maloney висло-

Таблиця 1

Специфічність антигенів при проведенні імуного блотингу

Група	Антиген	Специфічність
83 kDa	мембранний протеїн, р83	продукт деградації р100, висока специфічність
75 kDa	термолабільний протеїн, р75	неспецифічний
62 kDa	термолабільний протеїн, р62	неспецифічний
57/59 kDa	р57 і р59	неспецифічний
50 kDa	р50	неспецифічний
47 kDa	р47	ймовірно, родова специфічність
43 kDa	р43	неспецифічний
41 kDa	флагелін, р41	родова специфічність, перехресна до інших спірохет
39 kDa	Vmp A, р39	висока специфічність
36 kDa	р36	не визначена специфічність
34 kDa	Osp B, р34	зовнішній протеїн B, висока специфічність
32 kDa	р32	неспецифічний
31 kDa	OspA, р31	зовнішній протеїн A, висока специфічність
29 kDa	р29	ймовірно специфічний
28 kDa	р28	неспецифічний
25 kDa	OspC, р25	зовнішній протеїн C, висока специфічність
21/22 kDa	р21/22	висока специфічність
18 kDa	р18	ймовірно специфічний
27 kDa	р17	недостатньо досліджений

влює думку про те, що серологічна діагностика ХЛ є не точною. Недостатня чутливість методу ELISA та імуноблоту сприяє зниженню ефективності двоетапного тестування в клінічних умовах [7]. Водночас, Центр з контролю та профілактики захворювань в США діагностики ХЛ зазначає, що двоетапна стратегія добре працює в епідеміологічних аспектах. Позитивні результати двоетапного серологічного тестування у пацієнта, що не лікувався, але мав ознаки ХЛ – можуть підтвердити діагноз, тоді як негативні – не виключають ХЛ [3,8]. Ймовірно надалі активізуються методи діагностики із використанням біопсії тканин, дослідження інших біологічних рідин (синовіальна, спинномозкова), а не лише сироватки крові.

Принагідно згадати і те, що тривалий час існувала дискусія щодо можливого дослідження іксодових кліщів на предмет їх інфікованості. Раніше були проведені такі дослідження, зокрема, в Канаді, дозволили створити карти епідеміологічного ризику ХЛ. Це стало мотивацією до проведення специфічної антибактеріальної профілактики, накопичена інформація щодо регіональних особливостей поширення зон інфікованих кліщів, доступна населенню і це суттєво покращує первинну профілактику ХЛ. Такої ж стратегії притримуються експерти NICE, IDSA, ILADS. Однак, немає нічого сталого (раз і на завжди), з плином часу переглядаються підходи. Слід зазначити, що та велика робота, яка була здійснена у Канаді є неоціненим досвідом, що демонструє обсяг епідеміологічних досліджень та конкретне практичне його застосування [14]. Однак, більшість держав не мають аналогічних карт епідситуації, серед них і Україна.

Стосовно проблеми ХЛ саме у дітей, то існують реальні ризики. По-перше, ми не володіємо інформацією щодо резервуарів іксодових кліщів та частоти їх інфікованості, оскільки такі дослідження не проводилися. По-друге, за сезон високої активності кліщів (травень – листопад) дитина може зазнати укусів неодноразово і це очевидно з досвіду. Тому вважається обґрунтованим дослідженням кліщів на предмет інфікованості *Borrelia Burgdorferi* методом полімеразно-ланцюгової реакції. Окрім того, кліщі можуть переносити бабезіоз, анаплазмоз. З огляду на все вище згадане, в сучасних умовах дослідження кліщів можна обґрунтувати необхідність цілеспрямованої антибактеріальної профілактики.

Узагальнюючі існуючі напрацювання, слід наголосити, що **діагноз ХЛ потребує узгодженості клінічних симптомів та результатів специфічного лабораторного обстеження.**

ності клінічних симптомів та результатів специфічного лабораторного обстеження.

Наступним, що потребує коментаря – є підходи до специфічної профілактики у різних країнах світу. Існують чіткі параметри, що визначають потреби призначення антибактеріальної терапії з профілактичною метою. Більшість професійних асоціацій зазначають, що **антибактеріальні препарати доцільно застосовувати при умові:**

- наявного укусу кліща іксодованого;
- це відбулося на високо ендемічній території;
- кліщ був прикріплений більше 36 годин.

Перегляд рекомендацій Американської асоціації інфекційних хвороб, Американської академії неврології та Американського товариства ревматології (2019) залишили потребу застосування антибіотиків у перші 72 години після видалення кліща та визначили критичною поширеність *Borrelia Burgdorferi* у регіональних кліщах більше 20% [13]. Такої ж позиції притримуються експерти більшості держав світу. А от стосовно вибору антибіотику для профілактики ХЛ, існує дискусія і до тепер. Зокрема, рекомендації IDSA, ILADS на користь доксицикліну, який призначають дітям у дозі 4.4 мг/кг/добу. Важливим є досвід Канади, де створені карти поширення зон проживання інфікованих кліщів, встановлений ризик ХЛ, й з врахуванням часу від моменту укусу, розмірів видаленого кліща, запропонований алгоритм антибактеріальної профілактики [15]. Такий підхід індивідуалізує профілактичну тактику, при цьому антибіотиком вибору є доксициклін, із наступним спостереженням за дитиною впродовж 30 днів. Однак, у більшості держав Європи, в тому числі в Україні, доксициклін не використовують для лікування дітей перших 12 років життя. Водночас, питання доксицикліну залишається предметом обговорення доцільності його місця у схемах лікування ХЛ. Попри те, лікувальні схеми складені на різні прояви ХЛ, що обґрунтовує вибір препарату, шлях введення, тривалість застосування. Для прикладу, розглянемо підходи до ведення МЕ в дітей (табл.2).

В рекомендаціях NICE [8], ILADS [4] врахований віковий аспект вибору антибіотика. Зокрема, дітям молодшим 8–9 років, препаратом першого вибору є – амоксицилін; у старших – доксициклін. Саме тут і залишаються протиріччя використання доксицикліну в педіатрії. Європейські держави застосовують його в дітей, старших 12 років, а рекомендації Американської академії педіатрії свідчать на користь призна-

Таблиця 2

Антибактеріальна терапія мігруючої еритеми в дітей у клінічних рекомендаціях

ILADS (2014)	Canada (2018)	NICE (2018)	IDSA (2019)
<p>Діти, молодші 8 років: <i>per os</i> амоксцилін 50 мг/кг/добу; альтернатива: цефуруксим 20–30 мг/кг/добу, тривалість 4–6 тижнів; азитроміцин – 10 мг/кг у першу добу, далі – 5–10 мг/кг на добу, 21 день.</p> <p>Діти, старші 8 років: доксциклін 4 мг/кг/добу</p>	<p><i>Per os:</i> амоксцилін 50 мг/кг/добу, 14 днів; доксциклін 4,4 мг/кг/добу, 10 днів</p>	<p>Діти, молодші 9 років: <i>per os</i> амоксцилін 30 мг/кг/добу, 21 день; альтернатива: азитроміцин – 10 мг/кг/добу, 17 днів</p> <p>Діти 9–12 років: <i>per os</i> доксциклін 5 мг/кг в перший день, далі – 2,5 мг/кг альтернатива: амоксцилін 30 мг/кг/добу, 21 день; або азитроміцин 10 мг/кг/добу, 17 днів</p> <p>Діти старші 12 років: доксциклін 200 мг/добу, 21 день, альтернатива: амоксцилін по 1 г тричі на добу, 21 день, азитроміцин 500 мг на добу, 17 днів</p>	<p><i>Per os:</i> доксциклін 4,4 мг/кг/добу 10 днів, амоксцилін 50 мг/кг/добу, 14 днів цефуруксим 30 мг/кг/добу, 14 днів азитроміцин 10 мг/кг/добу, 7 днів</p>

чення доксицикліну в підтвердженому випадку ХЛ, не залежно від віку дитини [6]. Протокол лікування МЕ, запропонований канадськими експертами передбачає можливий вибір між амоксициліном та доксицикліном (без врахування віку дитини) [14]. За таких обставин лікар має можливість врахувати індивідуальні особливості організму дитини, супутню патологію. Аналогічні схеми лікування інших стадій ХЛ оприлюднені вище згаданими організаціями.

Висновки

Існуючі підходи до діагностики та лікування ХЛ не є остаточними. Експерти наголошують на важливості динамічного аналізу ефективності існуючих протоколів. Навіть останній

проект клінічних рекомендацій, який мав широке професійне обговорення не може претендувати, як уніфікований для всіх. Заслугують на продовження епідеміологічні дослідження з метою запровадження ефективної профілактики. Залишається не достатньо вивченим диференційований підхід до лікування ХЛ у дітей із врахуванням вікових аспектів, супутньої патології, безпеки тривалої антибактеріальної терапії. Вбачається перспективним запровадження освітніх програм з метою інформування населення та покращення рівня професійної обізнаності лікарів першого контакту з питань діагностики та лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Banadyha NV. (2019). Lyme Disease in Children: Current State of the Problem. *Pediatrics Eastern Europe*. 7(2): 374–384.
- Banadyha N, Rogalsky I, Komorovsky R. (2019). A Case of Diagnosis of Lyme Disease in the Absence of a Tick Bite. *Pediatrics and Neonatology*.60(6): 693–694. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.06.0>.
- Bransfield RC, Aidlen DM, Cook MJ, Javia S. (2020). A Clinical Diagnostic System for Late-Stage Neuropsychiatric Lyme Borreliosis Based upon an Analysis of 100 Patients. *Healthcare*. 8: 13. <https://doi.org/10.3390/healthcare8010013>.
- Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. (2014). Evidence Assessments and Guideline Recommendations in Lyme Disease: The Clinical Management of Known Tick Bites, Erythema Migrans Rashes and Persistent Disease. <https://www.ilads.org/patient-care/ilads-treatment-guidelines/>.
- Horowitz RI, Lacout A, Marcy PY, Perronne C. (2017). To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect*. 24(2): 210. doi: 10.1016/j.cmi.2017.09.015.
- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA. (2018). American Academy of Pediatrics. Lyme disease. Red Book: report of the Committee of Infections Diseases: American Academy of Pediatrics. 515–523. <https://redbook.solutions.aap.org/chapter.aspx?sectionid=189640125&bookid=2205>.
- Maloney EL. (2020). Applying Basic Concepts in Laboratory Testing to Serologic Testing for Lyme Disease. <https://lymediseaseassociation.org/about-lyme/lyme-tbd-testing/current-lyme-disease-testing-by-elizabeth-maloney-md/>.
- National Institute for Health and Care Excellence (UK). (2018). NICE guideline 95: Lyme disease. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>
- Scott JD, Clark KL, Anderson JF, Foley JE, Young MR, Durden LA. (2017). Lyme Disease Bacterium, *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato, Detected in Multiple Tick Species at Kenora, Ontario, Canada. *Journal of Bacteriology and Parasitology*. 8:1. doi: 10.4172/2155–9597.1000304.
- Scott JD, Pascoe EL, Sajid MS, Foley JE. (2020). Monitoring of Nesting Songbirds Detects Established Population of Blacklegged Ticks

- and Associated Lyme Disease Endemic Area in Canada. *Healthcare*. 8: 59. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040269>.
11. Shor S, Green C, Szantyr B, Phillips S, Liegner K, Burrascano Jr, Bransfield R, Maloney EL. (2019). Chronic Lyme Disease: An Evidence-Based Definition by the ILADS Working Group. *Antibiotics*. 8: 269. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040269>.
12. <https://phc.org.ua/news/za-tri-misyaci-2020-go-roku-v-ukraini-zafiksovano-236-vipadkiv-khvorobi-layma>.
13. <https://medvestnik.ru/content/news/IDSA-AAN-ACR-razrabotali-rekomendacii-po-kleshevomu-borreliozu.html>
14. <https://kingwestmedical.ca/documents/CHEO-Lyme-Disease-July2018.pdf>.
15. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/lyme-disease/risk-lyme-disease.html#a3>

Відомості про авторів:

Банадига Наталія Василівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії ФПО Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>

Рогальський Ігор Олегович — к.мед.н., доц., зав. каф. медичного права Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

Стаття надійшла до редакції 11.05.2020 р., прийнята до друку 04.09.2020 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID id».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-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 616.74-009-008.9: 547.458.6]-056.7-053.3-07-08

I.Ю. Авраменко, Н.С. Косминіна

Хвороба Помпе: діагностика та сучасні підходи до терапії

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 39-44. doi 10.15574/SP.2020.109.39

For citation: Avramenko IU, Kosmylnina NS. (2020). Pompe disease: diagnostics and contemporary approaches of therapy. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 39-44. doi 10.15574/SP.2020.109.39

Наведено клінічний випадок дитини з інфантильною формою хвороби Помпе (ХП). У віці 5 місяців дівчинка захворіла на гострий бронхіт і виявлений дільничним педіатром нижній систолічний шум над поверхнею серця при аускультатії став причиною скерування до кардіолога. При ехокардіографії діагностовано гіпертрофічну кардіоміопатію і дитина госпіталізована для подальшого клінічного обстеження. Зі слів матері, до цього ніяких проявів хвороби не спостерігалось. Проведено консультацію невролога та генетика. Враховуючи незначно знижений м'язовий тонус, підвищені рівні трансаминаз і виявлену гіпертрофічну кардіоміопатію, вирішено провести додаткове генетичне обстеження. Виявлено патогенний варіант с.1447G>A (p.Gly483Arg) у гені GAA в гомозиготному стані і поставлено клінічний діагноз: Хвороба Помпе, інфантильна класична форма. Через місяць після встановлення діагнозу розпочато довену замісну терапію людською рекомбінантною α -глюкозидазою. За 18 місяців лікування стан дитини задовільний, не зафіксовано небажаних побічних ефектів від ферментозамісної терапії, натомість суттєво зменшилось лізосомальне глікогенне навантаження в серцевій тканині (за даними ехокардіографії). Хвороба Помпе — рідкісне генетичне захворювання, яке важливо своєчасно діагностувати. На сьогодні надзвичайно актуальним є усвідомлення лікарями своєчасності направлення в спеціалізовані центри для необхідного генетичного сканування дітей при підозрі на ХП. Діагностика ХП передбачає виявлення характерної симптоматики, підтвердження діагнозу на підставі виявленого низького рівня α -глюкозидази в крові пацієнта. Призначення специфічної терапії при ХП дозволяє зупинити прогресування хвороби та суттєво покращити якість і тривалість життя таких хворих.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Помпе, діагностика, лікування

Pompe disease: diagnostics and contemporary approaches of therapy

I.U. Avramenko, N.S. Kosmylnina

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The article presents a clinical case of a child with an infantile form of Pompe disease. At the age of 5 months, the girl became ill with acute bronchitis and the gentle systolic murmur over the surface of the heart detected by the district pediatrician during auscultation was the reason for referral to a cardiologist. Echocardiography diagnosed hypertrophic cardiomyopathy and the child was hospitalized for further examination. The mother did not complain. Given the slightly reduced muscle tone, elevated levels of transaminases and hypertrophic cardiomyopathy, and after consultation with a neurologist and geneticist, it was decided to conduct a genetic examination. A pathogenic variant of p.1447G>A (p.Gly483Arg) was detected in the GAA gene in a homozygous state and a clinical diagnosis was made: Pompe disease, infantile classical form. One month after diagnosis, pre-existing human recombinant α -glucosidase replacement therapy was initiated. During 18 months of treatment, the child's condition was satisfactory, no adverse side effects from enzyme replacement therapy were recorded, but lysosomal glycolytic load in the heart tissue was significantly reduced (according to echocardiography).

Pompe disease is a rare genetic disease that is important to diagnose in a timely manner. Today, it is extremely important for doctors to understand the timeliness of referral to specialized centers for the necessary genetic scanning of children with suspected CP. Diagnosis of CP involves the detection of characteristic symptoms, confirmation of the diagnosis based on the detected low level of α -glucosidase in the patient's blood. The appointment of specific therapy for CP can stop the progression of the disease and significantly improve the quality and life expectancy of such patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Pompe disease, diagnosis, treatment

Болезнь Помпе: диагностика и современные подходы к терапии

И.Ю. Авраменко, Н.С. Космынина

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Представлен клинический случай ребенка с инфантильной формой болезни Помпе. В возрасте 5 месяцев девочка заболела острым бронхитом и обнаруженный участковым педиатром нежный систолический шум над поверхностью сердца при аускультации стал причиной направления к кардиологу. При эхокардиографии диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия и ребенок госпитализирован для дальнейшего обследования. Мать не высказывала никаких жалоб. Учитывая незначительно сниженный мышечный тонус, повышенные уровни трансаминаз, выявленную гипертрофическую кардиомиопатию и после консультации невролога и генетика решено провести генетическое обследование. Обнаружен патогенный вариант с.1447G>A (p.Gly483Arg) в гене GAA в гомозиготном состоянии и поставлен клинический диагноз: Болезнь Помпе, инфантильная классическая форма. Через месяц после постановки диагноза начата внутривенная заместительная терапия человеческой рекомбинантной α -глюкозидазой. За 18 месяцев лечения состояние ребенка удовлетворительное, не зафиксировано нежелательных побочных эффектов от ферментозаместительной терапии, зато существенно уменьшились лизосомальные гликогенные нагрузки в сердечной ткани (по данным эхокардиографии).

Болезнь Помпе — редкое генетическое заболевание, которое важно своевременно диагностировать. На сегодня чрезвычайно актуальным является осознание врачами своевременности направлення в специализированные центры для необходимого генетического сканирования детей при подозрении на ХП. Диагностика ХП предполагает выявление характерной симптоматики, подтверждение диагноза на основании обнаруженного низкого уровня α -глюкозидазы в крови пациента. Назначение специфической терапии при ХП позволяет остановить прогрессирование болезни и существенно улучшить качество и продолжительность жизни таких больных.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: болезнь Помпе, диагностика, лечение

Вступ

Хвороба Помпе (ХП) (дефіцит кислотної мальтози, накопичення глікогену II типу, дефіцит лізосомальної альфа-глюкозидази) — нервово-м'язова, аутомно-рецесивна метаболічна хвороба лізосомального зберігання, спричинена дефіцитом кислотної альфа-глюкозидази (GAA) — ферменту, який розщеплює глікоген у кислому середовищі лізосоми й кодується геном GAA. Пацієнти з ХП мають низьку або відсутню активність ферментів GAA та не можуть розщеплювати глікоген. Надлишок глікогену накопичується і зберігається в серці, скелетних м'язах та інших тканинах, викликаючи прогресуючі симптоми ХП. Втрата м'язової структури та м'язової сили пояснюється прогресивним збільшенням заповнених глікогеном лізосом у міжміофібрилярному просторі з подальшим розривом лізосоми, нагромадженням цитоплазматичного глікогену та зміщенням міофібрил.

Хвороба Помпе була названа на честь нідерландського патологоанатома Дж. Помпе, який уперше в 1932 році описав летальний випадок дівчинки 7 місяців із мультисистемним ураженням: кардіоміопатією, дихальною та печінковою недостатністю у поєднанні з прогресуючою генералізованою м'язовою слабкістю. Доктор Помпе сформував уявлення про основну біологію хвороби — масивне вакуолярне зберігання глікогену практично у всіх тканинах. Того ж 1932 року були описані подібні випадки.

Через десятиліття прорив фундаментальної науки сприяв відкриттю метаболічного шляху глікогену та нової клітинної органели, лізосоми. Лізосомальний фермент кисла α -глюкозидаза, яка відсутня при ХП, була відкрита бельгійським біохіміком Анрі-Гері Герсом у 1963 році. Крім того, доктор Герс передбачив, що хвороби нагромадження (lysosomal storage diseases — LSD) можуть бути пояснені відсутністю інших лізосомальних ферментів, тим самим ініціюючи їх пошук. На сьогодні існує більше 60 хвороб лізосомального нагромадження [2].

Ген GAA, що кодує α -глюкозидазу, локалізований на довгому плечі 17 хромосоми (17q25.2–q25.3), складається з 20 екзонів і має розмір 20 Кб. Ідентифіковано більш 350 мутацій даного гена, які зафіксовано в Центрі хвороби Помпе університету ім. Еразма в Роттердамі, Нідерланди. Цей Центр допомагає визначити мутації гена GAA, що вказує на прогно-

зовану важкість кожного варіанту. Сотні мутацій були описані в гені GAA на хромосомі 17 q25. Переважно мутації зустрічаються у одній сім'ї або невеликій популяції, а більшість пацієнтів — це складові гетерозиготи. Проте, відомо, що не всі варіанти послідовностей у гені GAA (SNP — single nucleotide polymorphism) асоційовані з хворобою. Деякі з них відповідають за псевдодефіцит, пов'язаний із низьким рівнем активності GAA, але не з клінічними проявами захворювання. Тому порівняно висока частота псевдодефіциту в популяціях може збільшити хибно позитивні результати скринінгу новонароджених [5].

Поширеність ХП залежить від етнічної приналежності та географії, а також від форми захворювання. Швидко прогресуюча інфантильна форма має приблизну частоту 1:138 000 серед осіб кавказького походження, 1:50 000 серед осіб китайського походження, і 1:14 000 серед осіб африканського походження, також було зазначено високу поширеність захворювання в арабських популяціях. Наразі вважається, що сумарна частота ХП складає 1:40000.

ХП має широкий клінічний спектр із різним віком виникнення, виразністю симптомів, швидкістю прогресування хвороби і класифікується на три різні підтипи: доросла, юнацька та інфантильна форми.

Переважає більшість пацієнтів із ХП — дорослі. У них дане захворювання має тривалий латентний період, і пацієнти доживають до старості. Зниження м'язової сили та слабкість розвиваються у віці 30–40 років, але ураження серця мінімальне. Повільно прогресує слабкість тазового поясу, параспінальних м'язів та діафрагми, що призводить до втрати моторної активності та дихальної функції. Більшість пацієнтів обмежуються інвалідними візками. Дихальна слабкість м'язів є головною причиною смертності.

При юнацькій формі захворювання спостерігається гіпотонія й слабкість м'язів кінцівок та тулуба. Моторний розвиток затримується, а міопатія носить більш поступовий характер. Ураження серця відсутнє. Такі пацієнти, зазвичай, помирають від дихальної недостатності.

Класична інфантильна форма ХП — це найбільш агресивна форма, яка маніфестує в період новонародженості або ж у ранньому дитячому віці (до 12 міс.). Глікоген при даній формі накопичується в скелетних м'язах, печінці, міокарді, м'язах язика. Рідше аномальні відкладення глікогену можуть зустрічатися в м'я-

зовому шарі судинної стінки, визначаючи розвиток аневризми і мальформацій, а також у клітинах центральної і периферичної нервової системи. При огляді у педіатра мати скаржить на те, що дитина погано набирає вагу, втомлюється під час годування, малоактивна, відстає в розвитку, не може утримувати голову, завжди тримає рот відкритим, язик збільшений, часті закрепи, іноді блювота. У подальшому спостерігається м'язова гіпотонія, ознаки дихальної та серцевої недостатності (як наслідок гіпертрофічної кардіоміопатії): блідість шкіри, акроціаноз, гіпергідроз, прискорене дихання, участь допоміжної мускулатури в акті дихання, деформація грудної клітки за типом «серцевого горба», розширення меж відносної серцевої тупості, послаблення периферичної пульсації, гепатомегалія, периферичні набряки. У фізичному розвитку діти відстають від однолітків, проте психічний розвиток не порушений. Підгрупа пацієнтів із подібними клінічними симптомами на першому році життя, але менш вираженою кардіоміопатією (та відсутністю обструкції відтоку лівого шлуночка) презентують неklasичну інфантильну форму ХП. Якщо при виявленні перших ознак не провести вчасно діагностику та не розпочати лікування, то діти з ХП гинуть ще протягом першого року життя.

Слід враховувати, що достатня інформованість та настороженість лікаря щодо ХП, за сукупності характерних симптомів, полегшує діагностику. Жодне зі стандартних клінічних досліджень, які використовуються в діагностиці нервово-м'язових хвороб, не є абсолютно інформативним при ХП. Рівень креатинфосфокінази (КФК) підвищується в 2–5 разів, але може бути і нормальним. Часто підвищені інші ферменти, такі як амінотрансфераза (AST), аланін-амінотрансфераза (ALT) та лактатдегідрогеназа (LDH). Більшість пацієнтів із ХП мають підвищений рівень тетрасахариду глюкози в сечі (Glc4), який у немовлят вище, ніж у дорослих. Цей тест може бути корисним для підтвердження діагнозу та для контролю ефективності лікування. Електроміографія (ЕМГ) виявляє лише первинні ознаки м'язового ураження. Виявлення на електрокардіограмі (ЕКГ) збільшення амплітуди QRS, скорочення інтервалу PQ змушує припустити наявність кардіоміопатії, яку достовірно підтверджує ехокардіографія. Як і при всіх інших міопатіях, зниження форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ) при спірометрії, а також сили

діафрагми вказує на рестриктивну дихальну недостатність. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) скелетних м'язів — є інформативним методом дослідження при ХП. МРТ в T1-режимі дозволяє легко оцінити трофіку м'язів і виявити специфічні ділянки фіброзно-жирової дегенерації, що характерно для м'язової дистрофії. Дослідження м'язового біоптату при ХП довгий час вважалося основним методом діагностики. При визначенні активності кислої фосфатази гістоферментативним методом, біопсія виявляє вакуольну міопатію лізосомальної природи, а також накопичення глікогену [13].

На даний час «золотим» стандартом лабораторної діагностики ХП є визначення активності GAA у лейкоцитах (для діагностики беруть очищені лімфоцити) або культурі фібробластів за допомогою природних або синтетичних субстратів у кислому середовищі, з додаванням інгібіторів МГА (акарбози) [11]. При дотриманні обов'язкових методологічних умов, ферментативна активність GAA у дитини з ХП, повинна бути нижче 1%. Як правило, ступінь зниження активності GAA менш виражена у підлітків та дорослих з цим захворюванням. Сучасні методи молекулярної біології дозволяють передбачити ступінь тяжкості хвороби, яка корелює із залишковим рівнем активності ферменту.

Сьогодні можлива також пренатальна діагностика за допомогою ферментативного аналізу або ДНК-аналізу ворсин хоріона, отриманих між 10–12 тижнем гестації.

Крім того, останніми роками розроблений і широко застосовується на практиці метод визначення активності GAA у сухій плямі крові (СПК). Проте цих програм недостатньо для вирішення проблем діагностики ХП, особливо якщо перші ознаки захворювання виникають у дорослому віці й воно має легкий перебіг. При ХП існує кореляція «генотип — фенотип», тому важливим є молекулярний аналіз гена GAA.

Затримка діагностики при ХП — досить поширене явище, інколи діагноз встановлюють майже через десять років з моменту виникнення перших симптомів захворювання [12]. Пілотні програми неонатального скринінгу, розробка яких триває (а подекуди — США, Тайвань — вони вже впроваджені в клінічну практику), сприятимуть своєчасній діагностиці ХП [16]. Проте програми масового неонатального скринінгу не вирішують питання діагностики ХП у вже наявних хворих різного віку, які залишаються поза межами масового неонатального скринінгу.

До появи ферментної замісної терапії (ФЗТ) лікування ХП було симптоматичним. У 2006 році замісна терапія ферментами α -глюкозидази стала комерційно доступним варіантом. Рекомендована позитивна ФЗТ рекомбінантної людської кислоти α -глюкозидази пацієнтам із підтвердженим діагнозом ХП. ФЗТ дозволяє зберегти життя пацієнтам із ХП, покращує його якість та уповільнює прогресування хвороби. Ранній початок терапії дуже важливий, тому що дозволяє домогтися кращих клінічних результатів. Доведено, що застосування ФЗТ при інфантильній формі хвороби зменшує смертність на 99%, а необхідність у інвазивній вентиляції легенів — на 92%. Своєчасне призначення терапії α -глюкозидазою викликає зворотній розвиток кардіоміопатії у пацієнтів з інфантильною формою ХП, покращує показники м'язової сили, рухової активності та стабілізує стан дихальної системи. Однак відповідь на ФЗТ прогресивно знижується через 3–5 років її застосування. Поглинання α -глюкозидази відбувається за допомогою катіонезалежного маннозного 6-фосфатного (СІ-М6Р) рецептора з подальшим транспортуванням ферменту в лізосому. На фоні ФЗТ лізосомальне глікогенне навантаження у серцевій тканині суттєво зменшується, але в інших тканинах, включаючи скелетну мускулатуру, цей ефект є незначним. Лише 1% внутрішньовенно введеної α -глюкозидази потрапляє в скелетну мускулатуру. Ймовірно повторна активація рецептора СІ-М6Р призводить до його насичення, десенсибілізації та нарешті резистентності, що може вимагати збільшення дози ФЗТ. Окрім цього, МРТ мозку та нейропсихологічні тести виявили зміни білої речовини та різний ступінь зниження когнітивних функцій при тривалій ФЗТ у дітей із класичною інфантильною формою ХП [7]. Ці дані підкреслюють ще одне обмеження ФЗТ — неможливість рекомбінантного ферменту перетнути гематоенцефалічний бар'єр [10].

Також цей вид терапії є дуже дорогим, і приблизно у 1% пацієнтів спостерігалися важкий анафілактичний шок та/або зупинка серця, пов'язані з інфузійним лікуванням. У деяких випадках фермент може визначатися організмом як чужорідний і розвивається стійка імунна відповідь. Практично у всіх пацієнтів з ХП виробляються антитіла до екзогенного білка, але вплив імунної відповіді особливо згубний у дітей із класичною інфантильною формою зах-

ворювання, які зовсім не синтезують ендогенно кислоти α -глюкозидазу. У цих пацієнтів, яких називають негативними перехресно реагуючими на імунологічний матеріал (cross-reactive immunologic material, CRIM-негативними), фіксуються високі титри антитіл, що часто призводить до смерті, незважаючи на застосовану терапію [9]. Було запроваджено декілька протоколів щодо індукції толерантності у CRIM-негативних пацієнтів. Найбільш поширеною є комбінація ритуксимабу з метотрексатом з внутрішньовенним або без внутрішньовенного введення імуноглобуліну. Додавання бортезомібу до імуномодуючої терапії у групі дітей із інфантильною формою та встановленою імунною відповіддю, пов'язаною з погіршенням стану, мало позитивний клінічний ефект [1].

Фізичні вправи та дієта є важливими незалежними та інтерактивними детермінантами балансу білка у пацієнтів із ХП [3]. Важливо зазначити, що стимулюючий ефект є більшим при застосуванні білків на основі молока, аніж рослинних (наприклад, сої). Перевага молока й яєчного білка над рослинними зумовлена більш високою біологічною цінністю перших, які містять більш збалансований набір незамінних амінокислот. Тому дієтотерапія з високим вмістом білка, збагачена амінокислотами (аланін, лейцин) допомагає зменшити катаболізм м'язового білка [15].

Фізичне навантаження також сповільнює прогресування ХП. Аномальні та функціонально змінені з віком мітохондрії, ймовірно, залишаються у скелетних м'язах, незважаючи на будь-який вид терапії, особливо зважаючи на нездатність ФЗТ повністю відновити лізосоми та автофагічний дефект у м'язах. Отже, ці порушення в клітинному енергетичному обміні можуть стати додатковою перешкодою для довготривалого ефекту лікування, а користь від лікувальної фізкультури є очевидною [14].

На сьогодні дослідження ГАА залишаються актуальними, а альтернативні підходи знаходяться на доклінічній та клінічній стадіях. Наприклад, сучасні підходи включають модифікацію гліканів на ГАА для поліпшення його поглинання лізосоמוю, додавання інсуліноподібних міток фактору росту II для поліпшення поглинання, генна терапія з використанням адено-асоційованих вірусних векторів, фармакологічна реакція з маломолекулярними стабілізаторами та комбінована терапія з використанням як ферментної заміни, так і фармакологічного підходу.

Але тут виникає ще багато запитань. Зокрема, щодо генної терапії ХП і безпеки та ефективності повторного введення вірусних векторів [6]. Необхідно визнати, що будь-який тип вектор-опосередкованої генної терапії є «підходом до трансплантації генів». А це призводить до стратегії імунодепресії одночасно з початком лікування.

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

Клінічний випадок дитини з інфантильною формою ХП

Христина М. народилася від II вагітності (термін гестації 38 тижнів), II фізіологічних пологів, вага при народженні 3300 г. Старша сестра — здорова. Відомо, що батьки кровні родичі у III поколінні. У віці 5 місяців дівчинка захворіла на гострий бронхіт. Виявлений дільничним педіатром ніжний систолічний шум над поверхнею серця при аускультатії став причиною скерування до кардіолога. При ехокардіографії (ЕХОКГ) діагностовано гіпертрофічну кардіоміопатію, і дитина госпіталізована для подальшого обстеження.

Стан дитини розцінено як середньоважкий, стабільний. Вага 5,1 кг. Помірна м'язова гіпотонія, великий язик. Периоральний ціаноз, SpO₂ 97%, частота дихальних рухів 32/хв. Аускультативно в легенях пuerильне дихання. Серцеві тони ритмічні, непостійний систолічний шум 1/6 над верхівкою серця, ЧСС — 135/хв, чітка пульсація на периферичних артеріях. Печінка пальпується на 1,0 см нижче краю реберної дуги. Набряків немає.

Лабораторні обстеження: загальний аналіз крові та сечі, іонограма, сечовина, креатинін, білірубін, загальний білок у межах норми. Підвищений рівень трансаміназ; АЛТ 148 Од/л, АСТ 224 Од/л.

ЕКГ. Ритм синусовий, 130/хв, лівограма, гіпертрофія лівого шлуночка, елевация сегмента ST у відведеннях V1-V4.

ЕХОКГ. Потовщений міокард обох шлуночків. КДР лівого шлуночка 1,8 см. Товщина міжшлуночкової перетинки 1,2 м. Товщина задньої стінки лівого шлуночка 1,1 см. Градієнт тиску у вихідному тракті лівого шлуночка 7 мм рт. ст. Коронарні артерії відходять типово, по 0,2 см. Аортальний клапан тристулковий без обмеження відкриття стулок. Атріовентрикулярні

клапани без змін. Гіпертрофія міокарду правого шлуночка до 0,7 см. Легенева артерія 1,3 см, гілки по 0,6 см. ФВ 60%. Висновок: Гіпертрофічна кардіоміопатія, симетрична форма.

Рентгенографія органів грудної клітки. Судинний рисунок згущений по медіальних відділах. Тінь серця різко збільшена. КТІ 60%.

Враховуючи незначно знижений м'язовий тонус, підвищені рівні трансаміназ та виявлену при ЕХОКГ гіпертрофічну кардіоміопатію, вирішено провести генетичне обстеження. Виявлено патогенний варіант с.1447G>A (p.Gly483Arg) у гені GAA в гомозиготному стані й поставлено клінічний діагноз: ХП, інфантильна класична форма.

Через місяць після встановлення діагнозу розпочато довенну замісну терапію людською рекомбінантною α -глюкозидазою (Myozyme; Sanofi Genzyme, Cambridge, MA) в дозі 20 мг/кг/кожен 2 тижень.

За 18 місяців специфічного лікування стан дитини задовільний. Не відстає у фізичному, моторному і психо-мовному розвитку від однолітків. При ЕХОКГ спостерігається суттєва позитивна динаміка — товщина міокарду лівого шлуночка зменшилась до 0,6 см.

Обговорення

У віці 5 місяців дитина була направлена на консультацію до кардіолога, що стало причиною діагностики ХП. Вік захворювання та гіпертрофічна кардіоміопатія свідчать про класичну інфантильну форму захворювання. Зі слів матері, до цього ніяких проявів хвороби не спостерігалось. Дівчинка вигодовувалась грудним молоком, не відставала у фізичному та моторному розвитку. І лише у віці 7 місяців під час чергового огляду педіатр звернув увагу на відкритий рот, збільшений язик та незначну м'язову гіпотонію. Тому, якби не супутнє респіраторне захворювання, ХП була б діагностована досить пізно, що могло б мати негативні наслідки навіть при адекватно проведеній терапії. Звичайно, клінічні симптоми в поєднанні з підвищеним рівнем трансаміназ та виявленою при ЕХОКГ гіпертрофічною кардіоміопатією наштовхнули нас на думку про ХП. У зв'язку з обмеженими лабораторними можливостями ми не визначили активність GAA у лейкоцитах чи фібробластах, тому CRIM-статус дитини залишається невизначеним. Однак задовільний ефект від лікування може опосередковано вказувати на CRIM-позитивний. За 18 місяців лікування не зафіксовано небажаних побічних ефектів від ФЗТ, натомість суттєво зменши-

лось лізосомальне глікогенне навантаження в серцевій тканині (за даними ЕХОКГ).

У нещодавно проведеному дослідженні повідомлялось про покращення результатів у чотирьох пацієнтів, які отримували частіше та більш високі дози препарату (40 мг/кг/тиждень) замість рекомендованих на даний момент 20 мг/кг/кожен другий тиждень [9]. У 2017 р. групою авторів проведено аналіз результатів ФЗТ при інфантильній формі ХП і не знайдено відмінностей щодо покращення функції міокарду при різних дозах α -глюкозидази [4]. У 2013 р. проведено дослідження, в якому лікування α -глюкозидазою в дозі 20 мг/кг/тиждень мало позитивний ефект у дітей з CRIM-негативним статусом. У іншому дослідженні було зроблено висновок, що лікування дітей із класичною інфантильною формою ХП α -глюкозидазою у вищій дозі 40 мг/кг/щотижня, як правило, добре толерується пацієнтами та подовжує термін життя з кращою моторною активністю та без необхідності ШВЛ у порівнянні з лікуванням α -глюкозидазою в дозі 20 мг/кг/через тиждень. Однак, враховуючи клінічний ефект ФЗТ в нашій пацієнтки та обмежені фінансові можливості держави, збільшення дози препарату на даний момент вважаємо недоцільним. Дівчинка активна, виконує дихальні вправи. У харчуванні дитини

переважають молочні продукти та яєчний білок. Проводиться суплементція вітаміну Д у віковій профілактичній дозі.

На основі літературних даних та власного досвіду вважаємо, що попри можливу похибку, необхідно запроваджувати скринінгові обстеження новонароджених з метою своєчасного виявлення ХП. Якомога раніше розпочате лікування інфантильної класичної форми захворювання має надзвичайно важливе значення, оскільки будь-яка затримка діагностики може суттєво змінити результати лікування.

Висновок

Хвороба Помпе — рідкісне генетичне захворювання, яке важливо своєчасно діагностувати. На сьогодні надзвичайно актуальним є усвідомлення лікарями своєчасності направлення в спеціалізовані центри для необхідного генетичного сканування дітей при підозрі на ХП. Діагностика ХП передбачає виявлення характерної симптоматики, підтвердження діагнозу на підставі виявленого низького рівня α -глюкозидази в крові пацієнта. Призначення специфічної терапії при ХП дозволяє зупинити прогресування хвороби та суттєво покращити якість і тривалість життя таких хворих.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Banugaria SG, Prater SN, McGann JK. (2013). Bortezomib in the rapid reduction of high sustained antibody titers in disorders treated with the raparic protein: lessons learned from Pompe disease. *Genet Med.* 15(2): 123–131. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.110>.
- Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J. (2012). Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol.* 54 (8): 497–507.
- Bell KE, Snijders T, Zulyniak M. (2017). A whey protein-based multi-ingredient nutritional supplement stimulates gains in lean body mass and strength in healthy older men: A randomized controlled trial. 12(7): 28–35. doi: 10.1371/journal.pone.0181387.
- Chen M, Zhang L, Quan S. (2017). Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 11(2): 33–42. doi: 10.1002/14651858.CD011539.pub2.
- Chien YH, Lee NC, Chen CA. (2015). Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. *J. Pediatr.* 166(4): 985–991 e1–2. doi:10.1016/j.jpeds.2014.10.068.
- Colella P, Sellier P, Costa Verdera H. (2018). AAV Gene Transfer with Tandem Promoter Design Prevents Anti-transgene Immunity and Provides Persistent Efficacy in Neonate Pompe Mice. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 12: 85–101.
- Ebbink BJ, Poelman E, Aarsen FK. (2018). Classic infantile Pompe patients approaching adulthood: a cohort study on consequences for the brain. *Dev Med Child Neurol.* 60(6): 579–586. doi:10.1111/dmcn.13740
- Gelder CM, Hoogveen-Westerveld M, Kroos MA. (2015). Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J InheritMetab Dis.* 38(2): 305–314. doi:10.1007/s10545-014-9707-6.
- Gelder CM, Poelman E, Plug I. (2016). Effects of a higher dose of α -glucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. *J InheritMetab Dis.* 39(3): 383–390. doi:10.1007/s10545-015-9912-y.
- Kohler L, Puertollano R, Raben N. (2018). Pompe Disease: From Basic Science to Therapy *Neurotherapeutics.* 15: 928–942. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0655-y>.
- Leslie N, Tinkle B. (2015). Glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Gene Reviews. Neuromuscular Disord.* 7(25): 548–553.
- Levesque S, Auray-Blais C, Gravel E. (2016). Diagnosis of late-onset Pompe disease and other muscle disorders by next-generation sequencing. *Orphanet. J. Rare Dis.* 11(2): 8–9.
- Preisler N, Lukacs Z, Vinge L. (2013). Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol. Genet. Metab.* 3(110): 287–289.
- Schoser B. (2019). Pompe disease: what are we missing? *Ann Transl Med.* 7(13): 292. | <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.05.29>.
- Tarnopolsky MA, Nilsson MI. (2019). Nutrition and exercise in Pompe disease. *Ann Transl Med.* 7(13): 282. doi: 10.21037/atm.2019.05.52.
- Yang C, Liu H, Hsu T. (2014). A large-scale nationwide newborn screening program for Pompe disease in Taiwan: towards effective diagnosis and treatment. *Am. J. Med. Genet. A.* 1(164): 54–61.

Відомості про авторів:

Авраменко Ірина Юріївна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-7812-6602>.

Косминіна Неля Станіславівна — к.мед.н., асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-0422-7002>.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2020 р., прийнята до друку 08.09.2020 р.

УДК 616-053.2:616.74-002:616-039.5

**М.Й. Рейтмаєр, А.Б. Волосянко,
О.Б. Синоверська, Л.Я. Іванишин, Ю.І. Алексеєва**

Дебют і перебіг рідкісного ювенільного дерматоміозиту. Частина II: клінічний аналіз із порівняльно-аналітичним оглядом літератури

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 45-51. doi 10.15574/SP.2020.109.45

For citation: Raitmeyer MY, Volosyanko AB, Synoverska OB, Ivanyshyn LYa, Alekseieva YI. (2020). Debut and course rare of juvenile dermatomyositis. Part II: clinical analysis with comparative analytical review of the literature. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 45-51. doi 10.15574/SP.2020.109.45

У першій частині статті описано рідкісний випадок дебюту і перебігу ювенільного дерматоміозиту. У другій частині проведено порівняльно-клінічний аналіз результатів власного спостереження з іншими аналогічними повідомленнями.

Основна увага зосереджена на атипичних варіантах початку захворювання, зокрема ознаках вираженого інтоксикаційного синдрому, геморагічно-некротичного висипу, анасарки, ураження ротової порожнини у вигляді стоматиту та виразково-некротичного глоситу. Показано труднощі ранньої діагностики хвороби на тлі відстроченої маніфестації патогномічних шкірних проявів та відсутності достовірних ознак міопатичного синдрому. Визначено клініко-лабораторні особливості аміопатичного ювенільного дерматоміозиту зі стійким ураженням шкіри. Представлено три диференційовані плани-рекомендації фахівців Північноамериканського альянсу дитячого артриту та ревматологічних досліджень у педіатрії стосовно лікування хворих, у котрих ніколи не було ураження м'язової тканини та тих, у кого клінічні прояви міопатії спостерігалися тільки в перші місяці хвороби. Простежено сучасні тенденції досягнень та прогалин щодо класифікації, діагностики та лікування різних форм ювенільного дерматоміозиту. На основі огляду та аналізу наукових публікацій висвітлено можливі прогностичні наслідки аміопатичної форми захворювання у дітей.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Ключові слова: ювенільний дерматоміозит, ювенільний аміопатичний дерматоміозит, атипичний перебіг, виразково-некротичний глосит, анасарка, псоріаз, лікування.

Debut and course rare of juvenile dermatomyositis.

Part II: clinical analysis with comparative analytical review of the literature

M.Y. Raitmeyer, A.B. Volosyanko, O.B. Synoverska, L.Ya. Ivanyshyn, Y.I. Alekseieva

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The first part of the article describes a rare case of the onset and course of juvenile dermatomyositis. In the second part the comparative clinical analysis of results under supervision with other similar reports is carried out.

The main attention is focused on atypical variants of the onset of the disease, in particular signs of severe intoxication syndrome, hemorrhagic-necrotic rash, anasarca, lesions of the oral cavity in the form of stomatitis and ulcerative-necrotic glossitis. The difficulties of early diagnosis of the disease on the background of delayed manifestation of pathognomonic skin signs and the absence of reliable features of myopathic syndrome are shown. Clinical and laboratory characteristics of amyopathic juvenile dermatomyositis with persistent skin lesions have been defined. There are three differentiated plans-recommendations of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance for the treatment of patients who have never had muscle damage and those who have had clinical manifestations of myopathy only in the first months of the disease. Current trends in achievements and gaps in the classification, diagnosis and treatment of various forms of juvenile dermatomyositis have been observed. On the basis of scientific publications the possible prognostic consequences of the amyopathic form of this disease in children are highlighted.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of participating institution.

The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: juvenile dermatomyositis, juvenile amyopathic dermatomyositis, atypical course, ulcerative necrotic glossitis, anasarca, psoriasis, treatment.

Дебют и течение редкого ювенільного дерматоміозита.

Часть II: клинический анализ со сравнительно-аналитическим обзором литературы

М.И. Рейтмаер, А.Б. Волосянко, О.Б. Синоверська, Л.Я. Іванишин, Ю.И. Алексеєва.

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

В первой части статьи описан редкий случай дебюта и течения ювенільного дерматоміозита. Во второй части выполнен сравнительно-клинический анализ результатов собственного наблюдения с другими аналогичными сообщениями.

Основное внимание сосредоточено на атипичных вариантах начала заболевания, в частности признаках выраженного интоксикационного синдрома, геморагически-некротической сыпи, анасарки, поражения ротовой полости в виде стоматита и язвенно-некротического глоссита. Показано трудности ранней диагностики болезни на фоне отсроченной манифестации патогномичных кожных проявлений и отсутствии достоверных признаков миопатического синдрома. Обозначены клинико-лабораторные особенности амиопатического ювенільного дерматоміозита с устойчивым поражением кожи. Представлены три дифференцированные плана-рекомендации специалистов Североамериканского альянса детского артрита и ревматологических исследований в педиатрии по лечению больных без поражения мышечной ткани и тех, у кого клинические проявления миопатии наблюдались только в первые месяцы болезни. Прослежены современные тенденции достижений и пробелов в классификации, диагностике и лечении различных форм ювенільного дерматоміозита. На основе обзора и анализа научных публикаций освещены возможные прогностические последствия амиопатической формы этого заболевания у детей.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей, ребёнка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ювенільный дерматоміозит, ювенільный амиопатический дерматоміозит, атипичное течение, язвенно-некротический глоссит, анасарка, псоріаз, лечение.

У першій частині статті описано клінічний випадок рідкісного дебюту і перебігу ювенільного дерматоміозиту (ЮДМ). Його визначальними рисами стали:

- початок захворювання, який характеризувався клінічними проявами вираженої інтоксикації, стоматиту, виразково-некротичного глоситу, анасарки, поліартриту та на один місяць відстрочених типових уражень шкіри;
- хронічний аміопатичний перебіг ЮДМ (ЮДМам) впродовж семи років спостереження;
- приєднання через два роки простої форми псоріазу (psoriasis vulgaris).

Описаний клінічний випадок потребував вирішення одразу кількох важливих діагностично-лікувальних питань. В основному вони стосувалися:

- труднощів ранньої діагностики;
- проблеми стійкої резистентності шкірних проявів ЮДМ до базисного протиревматичного лікування, швидкого рецидиву виразково-некротичного ураження язика у випадку його відміни; відсутності апробованих та узгоджених схем лікування таких випадків;
- коморбідності з псоріазом.

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

Труднощі ранньої діагностики. Результати масштабних аналітичних досліджень засвідчують факт запізнілої діагностики ЮДМ практично у всіх регіонах світу: навіть у випадку гострого початку встановлення діагнозу може тривати кілька місяців, а при поступовому — і кілька років [8,28,34]. У першому випадку найчастішими причинами відстроченої діагностики є нетипові клінічні прояви раннього ЮДМ з домінуванням ознак неспецифічної інтоксикації чи патологічних змін зі сторони інших органів і систем, у другому — повільне наростання проксимальної м'язової слабкості дає час для адаптації та залишається малопомітним як для дітей, так і для батьків. Звичайно, що вирішального значення ці фактори набувають тільки за умови відсутності властивих для цього захворювання шкірних уражень.

У описаній клінічній картині мала місце одна з таких діагностичних ситуацій. Доміну-

вання впродовж перших чотирьох тижнів хвороби ознак інтоксикації, геморагічного висипу з некротичними елементами, афтозного стоматиту та виразково-некротичного глоситу потребувало чимало часу та зусиль на диференційну діагностику — верифікувати ЮДМ за умови відсутності ураження шкіри та міопатичного синдрому, на той час, було вкрай проблематично.

Слід зазначити, що у науковій літературі описані численні випадки первинних патологічних змін при ЮДМ у ротовій порожнині, зокрема телеангіоектазії ясен, виразково-афтозного стоматиту, гінгівіту [7,35]. Відомо також і про випадок кальцинозу язика, проте про можливість виразково-некротичного глоситу не повідомлялось [22].

Разом з тим, виникнення виразок можливе у більш дистальних відділах шлунково-кишкового тракту, зокрема в шлунку, тонкому і товстому кишечнику [3,37,43]. Фігурує також повідомлення про двобічні виразки голосових зв'язок у дорослого пацієнта з двомісячною історією аміопатичного дерматоміозиту (ДМа) [41]. Як правило, це відбувається у гострій фазі захворювання. Деяка аналогія з наведеними вище випадками є і в нашому клінічному описі: з одного боку, виразково-некротичний глосит у хворого виник у гострому періоді хвороби, а з іншого — ЮДМ протікав у нього без будь-яких ознак проксимального м'язового ураження.

Стосовно міопатичного синдрому, то прискіпливий діагностичний пошук у цьому напрямі все-таки проводився. Клінічно визначити слабкість м'язів чи їхню болючість у хворого було непросто: перешкодою цьому були вік пацієнта (5 років і 10 місяців), виражена інтоксикація з лихоманкою, набряклість підшкірно-жирової клітковини та запальні зміни у суглобах. Водночас, до цілеспрямованих досліджень спонукали ознаки системного запального процесу та результати окремих біохімічних та імуноферментних досліджень: найбільша увага була звернена на підвищення рівня гострофазних показників та збільшення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) — одного з ключових ферментів, оцінка якого (окрім іншого) є складовою для визнання факту запальної міопатії [1]. Особливо турбувало збільшення концентрації антинуклеарних антитіл, що давало вагомі підстави думати про існування якоїсь невідомої аутоімунної патології.

У цьому контексті до уваги брався також недеструктивний артрит гомілково-ступневих, колінних та ліктьових суглобів. Річ у тому, що

на той час великі багатонаціональні когортіві дослідження клінічної картини ЮДМ встановили можливість ураження суглобів (артриту/артралгії) у 20–98% таких хворих [20,31,37]. Однак, нормальні показники електроміограми (ЕМГ) та креатинфосфокінази (КФК), отримані у хворого, не давали підстав вважати цей діагноз вірогідним. Саме тому біопсія м'язів, результат якої є одним з визначальних критеріїв дерматоміозиту (ДМ) А. Бохана та Дж. Петера, не проводилася через відсутність прямих ознак ураження м'язової тканини (за винятком підвищеного рівня АЛТ) [4,5].

Дійсно, як і на початку захворювання, так і подальше семирічне спостереження не виявило у пацієнта будь-яких лабораторно-інструментальних змін проксимальних м'язів кінцівок та шиї, що помітно вирізнялося з класичної клінічної картини ЮДМ. У науковій літературі такий перебіг хвороби знайшов свою назву як «аміопатичний». Цей термін вперше було запропоновано американським вченим Пірсоном у 1979 р. для опису рідкісного захворювання шкіри в дорослих, що має такі ж шкірні симптоми, як і класичний ДМ, проте не має міопатичного синдрому [29]. У окрему ж нозологічну одиницю аміопатичний перебіг ДМ було офіційно виокремлено тільки через 25 років (2004 р.). Це сталося на 119 міжнародному конгресі Європейського нейромускульного центру (European Neuromuscular Centre (ENMC)) [13]. Тоді було визнано, що це такий ДМ, який характеризують типові для хвороби зміни шкіри за відсутності об'єктивної слабкості, нормальних лабораторних показників «м'язових» ферментів та нормальної ЕМГ, а м'язова біопсія, якщо вона зроблена, не розкриває будь-якого іншого фенотипу хвороби.

У 2017 р. експерти Європейської ліги проти ревматизму та Американської колегії ревматологів (EULAR/ACR) розглянули класифікацію ДМ та ЮДМ спільно й також виокремили аміопатичний ДМ з-поміж інших ідіопатичних запальних міопатій та визнали його фенотипічну самостійність як у дітей, так і в дорослих, проте не дійшли висновку щодо діагностичних критеріїв цієї форми захворювання [19]. Важливим є те, що прийняті рекомендації дозволяють діагностувати ДМ чи ЮДМ (ЮДМам) у пацієнтів із патогномонічним шкірним висипом без урахування даних біопсії м'язів: вона рекомендована тільки тим, у кого є клініко-лабораторні ознаки ідіопатичного міопатичного синдрому [19].

Завершуючи короткий огляд перебігу ЮДМ без ураження мускулатури та порівнюючи його з отриманими нами даними, відкритим залишається важливе питання: враховуючи все-таки наявність у пацієнта стійкого, здатного до рецидиву, запально-некротичного ураження язика, то — це ЮДМ аміопатичний, ЮДМ гіпоаміопатичний (враховуючи підвищену активність АЛТ у дебюті захворювання [21,32]), чи це якийсь інший фенотип хвороби? З деякою аналогією в цьому сенсі можна розглядати повідомлення норвезьких ревматологів та кардіологів про ізольоване порушення зі сторони іншого поперечно-посмугованого м'язового органу — серця: у 59 пацієнтів з тривалістю хвороби від 2-ох до 38-ми років (медіана спостереження — 16,8 років) та високою активністю на її початку з подальшим переважанням шкірних уражень без м'язової участі, виявлено достовірно більшу, у порівнянні з контрольною групою, кількість осіб із ознаками систолічної та діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка [39].

Ще одним рідкісним клінічним проявом, який виник у хворого на третьому тижні захворювання, була помірна тотальна набряклість підшкірно-жирової клітковини. Симптом, який нагадує анасарку, при ЮДМ є доволі рідкісним і за поодинокими науковими спостереженнями діагностується тільки на початкових етапах цієї хвороби [2,25,38,46]. Основні висновки, здійснені за результатами цих спостережень, є неоднорідними, проте у двох основних напрямках вони принаймні акцентовані: з одного боку, генералізований набряк у дебюті ЮДМ є предиктором тяжкого перебігу захворювання і вимагає негайної та агресивної терапії [2,25,38,46], а з іншого — такий прояв за відсутності очевидних причин його розвитку та типових шкірних проявів можна розглядати як ймовірну додаткову діагностичну ознаку захворювання [2,38]. У цілому, описане клінічне спостереження підтвердило наведені припущення: покращення загального стану хворого вдалося досягти лише за допомогою використання високих доз системних глюкокортикоїдів і метотрексату, а їхнє тривале використання у подальшому не призвело до повної ремісії хвороби. Водночас, навіть володіючи відповідними знаннями про можливість набряку підшкірно-жирової клітковини в дебюті ЮДМ, особливо за умови його аміопатичного перебігу та ще й до появи характерних шкірних проявів, запідозрити це захворювання вкрай

складно. Очевидно, таку казуїстичну клінічну маніфестацію можна оцінити тільки ретроспективно й клініцист у таких випадках практично не має шансів коректно верифікувати причину виникнення цього симптому.

Величезних труднощів у ранній діагностиці ЮДМ у нашого пацієнта завдала затримка появи типових шкірних ознак, яка склала приблизно місяць. У цілому, така ситуація при ЮДМ є давно відомою і, як уже згадувалося, вона може тривати кілька років. Так, за даними 55 центрів американської педіатричної ревматології при первинному зверненні до різних спеціалістів та з різних причин, серед тих, кому пізніше було встановлено діагноз ЮДМ, патогномонічний для хвороби висип констатовано тільки у 44% випадків [34].

Разом з тим, виразки шкіри та їхнє наступне рубцювання реєструються доволі часто: за результатами широкомасштабного міжнародного дослідження 490 хворих на ЮДМ (248 – в Європі та 242 – у Латинській Америці) – подібні ураження діагностовано у 195 (44%) пацієнтів [31]. Трохи інші показники, проте з набагато меншою кількістю вибірки, отримано з інших джерел. Наприклад, за даними університетської лікарні м. Осло (Норвегія) ретроспективний аналіз 60-ти хворих із початком захворювання до 18 років (медіана спостереження – 16,8 року), виразки шкіри були у 40% пацієнтів, а накопичувальне утворення рубців чи атрофії шкіри діагностовано у 63% [37]; за даними національного реєстру 151 хворого на ЮДМ у Великій Британії та Ірландії виразки шкіри були у 23% обстежених [20]. Швидше за все, ці розбіжності можна пояснити різною тривалістю хвороби та часом спостереження, а, можливо, і географічно-етнічними особливостями країн, де проводилися дослідження.

Окремо привертає увагу почерговість виникнення висипань у хворого: спочатку вони з'явилися над розгинальними поверхнями колінних та ліктьових суглобів, пізніше – над розгинальними поверхнями п'ясно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів китиць (ознака Готрона), а ще пізніше змінився колір повік (геліотропний висип). Аналогічну послідовність висипу при ЮДМ (у т.ч. ЮДМам) було встановлено спільною групою фахівців у галузі дерматології, педіатрії та ревматології зі штату Пенсільванія (США) [30]. Важливим є те, що автори дослідження також констатували в таких випадках і псоріатичний висип, який діагностовано ними у 25% обсте-

жених хворих. Таким чином, ці дані відразу за трьома вагомими ознаками – послідовністю виникнення висипу, наявністю псоріазу та діагностованим ЮДМам цілком співпадають з перебігом хвороби в описаному нами випадку.

Сітчасте ліведо, яке маніфестувало на початку хвороби й продовжує утримуватися до цього часу, належить до нечастого клінічного прояву ЮДМ. Поодинокі свідчення у науковій літературі вказують на можливість його появи в дебюті захворювання чи при виникненні ускладнень, а іноді – і на прогностично тяжчий перебіг захворювання [10,33]. У цілому, ці дані також співпадають з перебігом хвороби в описаному випадку та опосередковано підтверджують наведене нами спостереження.

Дані про можливість виникнення в дебюті ЮДМ геморагічного петехіально-екхімозного висипу (з поодиноким некрозом) на тілі в доступній нам літературі не знайдено.

Проблема стійкої резистентності шкірних проявів ЮДМ до базисного протиревматичного лікування. Власне, стійкість шкірних проявів ЮДМ, постійне існування ліведо, швидке відновлення виразок шкіри з наступним утворенням рубців на тлі безперервного протиревматичного лікування стало однією з найбільших проблем у виборі тактики ведення пацієнта. З цією метою було навіть запропоновано короткочасну (близько 5 місяців) комбінацію лікарських засобів із застосуванням підтримуючої дози метилпреднізолону (4 мг на добу), метотрексату (0,4 мг/кг один раз на тиждень) та, рекомендованого у випадках значного ураження шкіри, гідроксихлорохіну (5 мг/кг один раз на добу) [8,40], однак це не призвело до істотного клінічного покращення. У нашому випадку найефективнішим терапевтичним засобом виявилось збільшення дози метилпреднізолону до 0,75–1,0 мг/кг залежно від інтенсивності висипу впродовж 1–2 місяців із наступним середнім темпом зменшенням дози до підтримуючої.

Взагалі, проблема відсутності ефективних схем лікування ЮДМ зі стійкими шкірними проявами без клінічно значимого ураження м'язів є широко відомою, вона часто обговорюється, проте нині єдиної думки з цього приводу немає [14,17,40,44]. Опубліковані у 2010 р. аналітичні дані стосовно лікування ювенільного ЮДМ на всій території Північної Америки [40] показують, що у випадку торпідного аміопатичного перебігу хвороби переважна більшість опитаних американських та канадських лікарів

застосовували високі дози глюкокортикоїдів (вище 1,5 мг/кг) та середні дози метотрексату (від 10 до 20 мг/м²/тиждень). При цьому близько двох третин респондентів користувалися комбінацією цих препаратів у поєднанні з гідроксихлорохіном, а одна третина застосовувала гідроксихлорохін у вигляді монотерапії.

У 2017 р. фахівці північноамериканського альянсу дитячого артрити та ревматологічних досліджень в педіатрії (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, CARRA), приймаючи до уваги те, що:

- стійкий висип є важливим для пацієнта та часто призводить до порушення його психосоціального статусу через зміну зовнішнього вигляду, постійну загрозу посилення болю, зниження функціональних можливостей, тощо;
- на даний час відсутні загальноприйняті ефективні методики лікування ЮДМ з переважним шкірним ураженням.

Розглянули та прийняли три консенсусні клінічні плани медикаментозного лікування одразу для двох підгруп хворих, в яких захворювання на даний час протікає без залучення м'язової тканини, тобто аміопатичної, клінічно аміопатичної та гіпоаміопатичної форми ЮДМ [14,17]. До першої підгрупи ввійшли пацієнти, в яких у дебюті хвороби практично не було міопатичного синдрому, а тільки специфічні ураження шкіри; до другої — пацієнти, у яких були поєднані ознаки ураження м'язів і шкіри, вони отримали певний курс протиревматичного лікування, що призвів до повного (чи майже повного) нівелювання проявів міопатичного синдрому, але у них утримувалися стійкі шкірні прояви більше 3-ох місяців.

У результаті, для хворих на ЮДМ першої підгрупи консорціум CARRA планом А рекомендує використання тільки гідроксихлорохіну 5 мг/кг/добу (максимум 400 мг); планом В — гідроксихлорохіну в тій же дозі та метотрексату 0,15–1 мг/кг (максимум 40 мг) один раз на тиждень, а планом С — гідроксихлорохіну, метотрексату в тих же дозах та кортикостероїдів у перерахунку для преднізолону 1–2 мг/кг/добу (максимум 60 мг) [17].

Водночас, для пацієнтів другої підгрупи план А передбачає застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 2 г/кг (максимум 70 г), потім кожні 2 тижні 3 рази, пізніше — щомісяця; план В — мікофенолат мофетил 10 мг/кг/добу (максимум 1500 мг); а план С — циклоспорин не менше 3 мг/кг/добу

(більш високі дози можуть застосовуватися на розсуд лікуючого лікаря з відповідним моніторингом артеріального тиску та функції нирок) [14]. На початку лікування лікар може обрати будь-який план лікування, враховуючи при цьому тяжкість шкірних уражень. У подальшому він обирає план В або С залежно від торпідності хвороби до пропонованої ним терапії. Щоправда, необхідний термін, у який слід проводити зміну медикаментозної терапії не зазначений і таким чином залишається невідомим скільки він може тривати.

Слід наголосити — авторами консенсусного рішення бралися до уваги тільки легкі форми ЮДМ з типовими шкірними проявами без супутньої ліподистрофії, кальцинозу, виразок шкіри та клінічного ураження внутрішніх органів [14,17], а зазначені рекомендації відображають тільки можливі підходи до лікування такого ЮДМ і не повинні вважатися стандартом.

Згідно викладених рекомендацій описаний хворий належить до першої підгрупи та отримує лікування з використанням двох препаратів (план В). Застосування у нього трьох препаратів (план С) впродовж 5 місяців не призвело до значимого покращення і було відмінене. Зважаючи на виключну стійкість ураження шкіри та схильність до періодичного загострення хвороби на тлі практично безперервної базисної терапії, виникає як мінімум два запитання: чи дійсно зазначені CARRA терапевтичні підходи є ефективними у всіх випадках будь-яких форм ЮДМ, чи все-таки ізольоване ураження інших поперечно-посмугованих м'язів (наприклад, серця [39]) та, як в описаному в цьому клінічному випадку, ураження язика, належить до іншої, ще більш унікальної форми ЮДМам чи ДМ та потребує якогось іншого, чимось модифікованого терапевтичного підходу.

Коморбідність з псоріазом. Безперечно, клінічна ситуація у хворого ускладнилася коморбідністю ЮДМам з простою формою псоріазу. Спочатку це було зумовлено чисто діагностичною проблемою: поява на третьому році від початку хвороби численних бляшкоподібних сріблястих лускатих висипань, локалізованих на волосистій частині голови, тулубі та кінцівках, які супроводжувалися незначним свербезом, спричинила низку запитань стосовно їхньої оцінки. Річ в тому, що на той час вже було відомо про можливість паралельного перебігу ЮДМ/ЮДМам/ДМ та псоріазу або виникнення при цих захворюваннях псоріазоподібного висипу [6,12,16,30,36]. Ці та

більш пізні наукові повідомлення про подібні випадки [11,23,26,45] наголошують на серйозній проблемі швидкої верифікації діагнозу та неминучій потребі міждисциплінарного підходу у спробі її вирішення. Аналогічна ситуація склалася при диференціації висипу і в нашого хворого: лише тісна співпраця дитячих кардіоревматологів, дерматологів, імунологів та морфологів дозволила констатувати у нього співіснування двох захворювань.

Водночас зі встановленням діагнозу постало питання тактики ведення пацієнта. Слід зазначити, що псоріаз у нього виник на тлі прийому метотрексату, який розглядався і тепер розглядається, як один зі стандартів лікування цієї недуги [18,24]. Очевидно, що мали рацію американські вчені з Чикаго (штат Іллінойс, США), охарактеризувавши коморбідність ЮДМ та псоріазу подвійною неприємністю, зазначивши при цьому виникаючі протиріччя у загальному та медикаментозному лікуванні цих двох захворювань [16]. Питання залишається відкритим до цього часу.

Стосовно прогнозу. Описаний пацієнт не зовсім відповідає деяким літературним даним про відносно сприятливий перебіг та прогноз ЮДМам [9,21]:

- по-перше: його історія хвороби засвідчила, що відмова від базисного протиревматичного лікування неодмінно призводила до швидкого (впродовж одного-двох місяців) відновлення ознак неспецифічної інтоксикації, виразково-некротичного глоситу та шкірних виразок над колінними й ліктьовими суглобами з посиленням інтенсивності типових шкірних проявів

і підвищенням показників гострої фази запального процесу);

- по друге: довгостроковий прогноз залишається невідомим. Існують дані про тяжкі, швидко-прогресуючі ускладнення аміопатичного ДМ зі сторони легень [15,27] та можливість малігнізації у дорослому віці [42]. Окрім того, у частини таких хворих у подальшому розвивається класичний ДМ з усіма ознаками запальної міопатії, а їхня частка може сягати 26% [32].

Висновки

1. Діагностика гострого ювенільного дерматомиозиту з атиповими клінічними проявами та відстроченим ураженням шкіри може стати складним завданням. Її суттєво ускладнюватиме аміопатичний чи гіпоаміопатичний перебіг хвороби.

2. Лікування хворих на ювенільний аміопатичний дерматомиозит зі стійкими шкірними проявами засновано на даних особистого досвіду практичних лікарів та консенсусних рішень експертів — усталених загальноприйнятих міжнародних протоколів на сьогоднішній день не існує.

3. Клініка ювенільного дерматомиозиту, коморбідного з іншими соціально значимими захворюваннями, зокрема псоріазом, є маловідомою, а тактика ведення таких пацієнтів та терапевтичні підходи до їхнього сумісного лікування не розроблені.

4. Довгостроковий прогноз аміопатичної форми ювенільного дерматомиозиту, особливо в поєднанні з іншими імунокомпетентними хворобами, в т.ч. псоріазом, остаточно не з'ясований.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Berehnoy VV, German OB. (2016). Myopathic syndrome in pediatric cardiorheumatology, criteria of differential diagnosis (lecture). *Sovremennaya pediatriya*. 8(80): 84–89. [Бережний В.В., Герман О.Б. (2016). Міопатичний синдром у дитячій кардіоревматології, критерії диференційної діагностики (лекція). *Современная педиатрия*. 8(80): 84–89]. doi: 10.15574/SP.2016.80.84.
- Barsell A, Librizzi J. (2015). A 5-Year-Old Girl with Fatigue, Diffuse Edema, and Weakness. *Pediatr Ann*. 44(11): 475–476. <https://doi.org/10.3928/00904481-20151112-04>.
- Besnard C, Gitiaux C, Girard M et al. (2019). FRI0309 Severe abdominal manifestations in juvenile dermatomyositis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 78: 836. https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/836.1.
- Bohan A, Peter JB. (1975). Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 292: 344–347. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197502132920706?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed.
- Bohan A, Peter JB. (1975). Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 292: 403–407. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197502202920807?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed.
- Cao H, Parikh TN, Zheng J. (2009). Amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis-like skin disease: retrospective review of 16 cases with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 28: 979–984. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1152-9>.
- Dourado MR, Filho TJS, Salo T. (2017). Oral signs in juvenile dermatomyositis. *J Oral Diag*. 2(1). doi: 10.5935/2525-5711.20170027.
- Enders FB, Hofer M. (2011). Juvenile dermatomyositis in Western Switzerland. *Pediatr Rheumatol*. 9(1): 52. doi.org/10.1186/1546-0096-9-S1-P52.
- Gerami P, Walling HW, Lewis J et al. (2007). A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. *BJD*. 157(4): 637–644. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2133.2007.08055.x>.
- Gertner E, Rosenbloom MH. (2016). Susac syndrome with prominent dermatological findings and a prompt response to intravenous immunoglobulin, steroids, and rituximab: a case report. *J Med Case Reports*. 10: 137. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0917-4>.
- Gil B, Merav L, Pnina L et al. (2016). Diagnosis and treatment of clinically amyopathic dermatomyositis (CADM): a case series and literature review. *Clin Rheumatol*. 35: 2125–2130. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2928-8>.
- Haroon M, Devlin J. (2009). Gottron's papule in amyopathic dermatomyositis mimicking psoriasis. *Clin Rheumatol*. 28: 1245–1246. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1244-6>.

УДК 616.233-002-007.271-08:615.835.1+615.322

**Л.С. Овчаренко, А.О. Вертегел, Т.Г. Андрієнко,
І.В. Самохін, О.В. Кряжев, Д.М. Шелудько**

Особливості терапії секреторно-евакуаторних порушень при гострих бронхітах у дітей з порушенням функції зовнішнього дихання

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 52-58. doi 10.15574/SP.2020.109.52

For citation: Ovcharenko LS, Verthehel AA, Andrienko TG, Samokhin IV et al. (2020). Features of the treatment of secretory evacuation disorders in acute bronchitis in children with impaired respiratory function. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 52-58 doi 10.15574/SP.2020.109.52

Мета: підвищення ефективності та безпеки терапії секреторно-евакуаторних порушень бронхів при гострих бронхітах із порушенням функції зовнішнього дихання у дітей шляхом використання медикаментозного засобу з мінімальним впливом на серцево-судинну систему.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 60 дітей віком від 6 до 11 років. Сформовано 2 групи спостереження (по 30 дітей у кожній): 1-а група — діти, що отримують Бронхипрет® протягом 10 днів при гострих бронхітах з порушенням функції зовнішнього дихання; 2-а група — діти, які не одержують Бронхипрет® при гострих бронхітах із порушенням функції зовнішнього дихання.

Результати. У групі пацієнтів, що приймали Бронхипрет®, на додаток до більш швидкої клінічної динаміки, за даними спірографії, мало місце поліпшення параметрів функції зовнішнього дихання, що характеризують обструктивний компонент перешкоди повітряному потоку. Після терапії Бронхипретом відзначалася нормалізація показників функціонування автономної нервової системи і переважання ейтонії на фоні зниження числа реєстрації парасимпатикотонії.

Висновок. Хороша переносимість і безпечність Бронхипрету протягом 7-денного застосування в пацієнтів у віці 6–11 років дозволяє рекомендувати цей препарат як високоефективний засіб терапії секреторно-евакуаторних порушень бронхів при гострому бронхіті у дітей.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, бронхіт, спірографія, лікування, чебрець, плющ

Features of the treatment of secretory evacuation disorders in acute bronchitis in children with impaired respiratory function

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

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

Objective: to increase the efficiency and safety of the treatment of the bronchi secretory-evacuation disorders in acute bronchitis with impaired respiratory function in children by using a medication with minimal effect on the cardiovascular system.

Materials and methods. Under observation were 60 children aged 6 to 11 years. 2 observation groups were formed (30 children in each group): 1st group — children receiving the Bronchipret® for 10 days with acute bronchitis with impaired respiratory function; 2nd group — children who do not receive the Bronchipret in acute bronchitis with impaired respiratory function.

Results. In the group of patients taking Bronchipret®, in addition to faster clinical dynamics, according to spirometry, there was an improvement in the parameters of the external respiration function, characterizing the obstructive component of the obstruction of the air flow. After therapy with Bronchipret®, normalization of the functioning of the autonomic nervous system and the predominance of eutonia were observed against the background of a decrease in the number of registration of parasympathicotonia.

Conclusion. The good tolerance and safety of Bronchipret® during 7-day use in patients aged 6–11 years allows us to recommend this drug as a highly effective treatment for bronchi secretory-evacuation disorders in acute bronchitis in children.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of participating institution.

The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, bronchitis, spirometry, treatment, thyme, ivy

Особенности терапии секреторно-эвакуаторных нарушений при острых бронхитах у детей с нарушением функции внешнего дыхания

Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андрієнко, І.В. Самохін, А.В. Кряжев, Д.Н. Шелудько

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Цель работы: повышение эффективности и безопасности терапии секреторно-эвакуаторных нарушений бронхов при острых бронхитах с нарушением функции внешнего дыхания у детей путем использования медикаментозного средства с минимальным влиянием на сердечно-сосудистую систему.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 6 до 11 лет. Сформированы 2 группы наблюдения (по 30 детей в каждой): 1-я группа — дети, получающие Бронхипрет® в течение 10 дней при острых бронхитах с нарушением функции внешнего дыхания; 2-я группа — дети, не получающие Бронхипрет® при острых бронхитах с нарушением функции внешнего дыхания.

Результаты. В группе пациентов, принимавших Бронхипрет®, в дополнение к более быстрой клинической динамике, по данным спирометрии, имело место улучшение параметров функции внешнего дыхания, характеризующих обструктивный компонент препятствия воздушному потоку. После терапии Бронхипретом отмечалась нормализация показателей функционирования автономной нервной системы и преобладание ейтонии на фоне снижения числа регистрации парасимпатикотонии.

Выводы. Хорошая переносимость и безопасность Бронхипрет® на протяжении 7-дневного применения у пациентов в возрасте 6–11 лет позволяет рекомендовать данный препарат в качестве высокоэффективного средства терапии секреторно-эвакуаторных нарушений бронхов при остром бронхите у детей.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Ключевые слова: дети, бронхит, спирометрия, лечение, тимьян, плющ

При гострих бронхітах у дітей запальний процес, який виникає у відповідь на контакт з інфекційним патогеном, призводить до активації епітеліальних та ендотеліальних клітин, гранулоцитів, макрофагів, моноцитів, нерідко Т-лімфоцитів, у результаті якого виникає надлишковий синтез прозапальних медіаторів та цитокінів, підсумком чого є порушення нейрорегуляторних механізмів внаслідок парасимпатичної гіперреактивності з формуванням бронхіальної обструкції [5].

Найважливішими холінергічно-зумовленими патофізіологічними компонентами гострої бронхообструкції у дітей є запалення, набряк слизової оболонки бронхів, гіперсекреція бронхіального слизу та бронхоспазм, що викликають порушення бронхіальної прохідності й альвеолярної вентиляції. Фізіологічно роль ваготонії в іннервації бронхів складається з активації М1-холінорецепторів, які забезпечують передачу парасимпатичних імпульсів до периферичних нервових закінчень; стимуляції М2-холінорецепторів, що призводять до значного зниження виділення ацетилхоліну, в такий спосіб захищаючи дихальні шляхи від надлишкового впливу парасимпатичної системи на гладку мускулатуру та слизові залози бронхів; активації М3-холінорецепторів, які підвищують бронхіальний тонус та секрецію залоз, а також розвиток набряку слизової оболонки бронхів [10].

Таким чином, велике значення в розвитку бронхообструкції відіграють нейрорефлекторні механізми, основою яких є функціонування вегетативної нервової системи [9]. Вегетативні ефекти в дітей по-різному представлені в різних органах, схильні до генералізації, дуже лабільні, швидко переходять із однієї системи в іншу (гіпертонус парасимпатичної системи змінюється переважанням симпатичної системи). Переважання ваготонії в дітей веде до звуження бронхів, вазодилатації, посилення потовиділення, надлишкової перистальтики та підвищення тону органів травлення, що клінічно проявляється пастозністю, розвитком набряків і гіперпродукцією густого секрету, гастроєзофагеальним рефлюксом, дискінезією кишечника, також призводить до розвитку бронхообструкції [3]. Ваготонія формує дисбаланс між бронхоконстрикцією та бронходилатацією, створюючи основу для схильності до розвитку рефлекторного кашлю та бронхоспазму, а також гіперреактивності бронхів [4].

У гострий період бронхітів у дітей парасимпатична гіперреактивність, інтоксикація, гіпер-

термія негативно відображаються на стані функціонування серцево-судинної системи. Це особливо несприятливо для пацієнтів, які мали будь-які кардіологічні порушення (навіть функціональні) ще до початку перебігу бронхіального захворювання [9].

Ситуація значно погіршується в умовах ятрогенного втручання, коли до загального кардіонавантаження додаються побічні вазо- і кардіоактивні ефекти лікарських засобів, які так чи інакше обов'язково призначаються при гострих бронхітах — інгаляційних чи системних бета-2-агоністів та альфа-адреноміметиків. У цих умовах, кардіопатологічні дії комплексу «хвороба + ліки» суттєво посилюються і стають небезпечними для здоров'я та життя пацієнта [7].

У зв'язку з цим, при терапії гострих бронхітів із порушенням функції зовнішнього дихання в дітей надається перевага використанню медикаментозних засобів лікування із мінімальним впливом на серцево-судинну систему. В якості такого лікарського засобу був вибраний Бронхипрет® (Bionogica SE), використовувався у формі сиропу для перорального застосування, в 100 мл якого міститься 15 г екстракту трави чебрецю (*Herba Thymi*) рідкого, 1,5 г екстракту листя плющу (*Hederae helix*).

Мета роботи: підвищення ефективності та безпеки терапії секреторно-евакуаторних порушень бронхів при гострих бронхітах із порушенням функції зовнішнього дихання в дітей шляхом використання медикаментозного засобу з мінімальним впливом на серцево-судинну систему.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебувало 60 дітей у віці від 6 до 11 років, які хворіють на гострий бронхіт протягом 1–2 днів. Після проходження скринінгу пацієнти рандомізувались на 2 рівнозначні групи (основну та групу порівняння) методом конвертів у співвідношенні 1:1 (основна група : група порівняння). Випадковим способом сформовані 2 групи спостереження (по 30 дітей у кожній): 1-а група (основна) — діти, що отримують Бронхипрет® протягом 10 днів у комплексній терапії секреторно-евакуаторних порушень бронхів при гострих бронхітах з порушенням функції зовнішнього дихання; 2-а група (група порівняння) — діти, які не отримують Бронхипрет® у комплексній терапії секреторно-евакуаторних порушень бронхів

при гострих бронхітах з порушенням функції зовнішнього дихання. Для них призначали амброксол згідно з протоколом для лікування гострого бронхіту. Крім того, допускалося використання парацетамолу в якості антипіретика за потреби.

Показання для застосування Бронхіпрету: наявність секреторно-евакуаторних порушень бронхів при гострих бронхітах із порушенням функції зовнішнього дихання в дітей. Бронхіпрет® (*Bionorica CE*) використовувався у формі сиропу для перорального застосування, в 100 мл якого міститься 15 г екстракту трави чебрецю (*Herba Thymi*) рідкого, 1,5 г екстракту листя плюща (*Hederae helicis*). Допоміжні речовини: сироп мальтитний, калію сорбат, кислоти лимонної моногідрат, вода очищена. Режим дозування: по 4,3 мл – 3 рази на добу, 7 днів спостереження.

Діти в групах спостереження були рівномірно розподілені за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю хвороби й супутніми патологіями. Клінічний метод складався з оцінки анамнезу, фенотипової характеристики дитини, загальноклінічних методів обстеження.

Динаміка тяжкості бронхіту оцінювалася за шкалою BSS (0–20 балів) сумарно за добу за такими симптомами: кашель, мокрота, хрипи при аускультатії, біль у грудях при кашлі, задишка (0–4 бали за симптом).

Визначення стану функцій зовнішнього дихання проводилось на спірографічному комплексі «Спірком» («ХАІ медика», Україна).

Дослідження функціонування вегетативної нервової системи проводилось у динаміці шляхом визначення вихідного вегетативного тону за модифікованою методикою з використанням електрокардіографічного комплексу

Таблиця 1

Виразеність симптомів гострого бронхіту за шкалою BSS у залежності від застосування Бронхіпрет® на 4 і 7 добу терапії

Ознака	1-а доба		4-а доба		7-а доба	
	Групи дітей (n=30)					
	1	2	1	2	1	2
Середній рівень BSS	8,3	8,3	5,0	6,2	2,1	3,5

«Кардіолаб» та програми «ЕКГ – контроль» («ХАІ медика», Україна). У вивченні вихідного вегетативного тону враховувалися показники варіабільності серцевого ритму та показники активності регуляторних систем із поправкою на вік дитини.

Кров для дослідження біохімічних показників (калій, натрій, іонізований кальцій) брали з кубітальної вени, зранку натщесерце.

Для статистичного опрацювання отриманих результатів використовувався кутовий критерій Фішера – (при співставленні двох вибірок за частотою повторюваності ефекту) та критерій U Манна–Уїтні.

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

Результати дослідження

Динаміка симптомів гострого бронхіту за шкалою BSS у залежності від застосування Бронхіпрет® на 4 і 7 добу терапії представлена у табл. 1.

Наведені дані демонструють, що клінічна симптоматика гострого бронхіту за шкалою BSS, яка включає в себе оцінку кашлю, мокро-

Таблиця 2

Кількість дітей зі зниженими показниками функцій зовнішнього дихання на 7-му добу терапії Бронхіпретом

Ознака	1-а доба		7-а доба	
	Групи дітей (n = 30)			
	1	2	1	2
ЖЄЛ	16 (53,3%)	15 (50,0%)	0* ^Δ	6 ^Δ (20,0%)
ФЖЄЛ	18 (60,0%)	17 (56,7%)	0* ^Δ	7 ^Δ (23,3%)
ОФВ1	15 (50,0%)	16 (53,3%)	0* ^Δ	6 ^Δ (20,0%)
Індекс Тиффно ОФВ1/ЖЄЛ x100	16 (53,3%)	16 (53,3%)	0* ^Δ	6 ^Δ (20,0%)
ПШВ	15 (50,0%)	16 (53,3%)	0 ^Δ	4 ^Δ (13,3%)
МОШ50	16 (53,3%)	15 (50,0%)	0 ^Δ	5 ^Δ (16,7%)
МОШ75	18 (60,0%)	18 (60,0%)	1* ^Δ	7 (23,3%)

Примітки: * – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 2-ї групи (p<0,05); ^Δ – достовірність відмінностей у порівнянні з вихідними показниками (p<0,05).

Скорочення: ЖЄЛ – життєва ємність легень; ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень; ОФВ – об'єм форсованого видиху; ПШВ – пікова швидкість видиху; МОШ – миттєва об'ємна швидкість.

Таблиця 3

Динаміка показників, що характеризують стан вегетативної регуляції в дітей груп спостереження в процесі терапії Бронхипретом

Ознака	1-а доба		7-а доба	
	Групи дітей (n = 30)			
	1	2	1	2
mRR (мс)	662±30,3	662±32,3	685±19,0 ^Δ	667±28,1
BAP (мс)	276±32,9	275±31,1	256±12,0 ^{*Δ}	287±29,9
SDNN (мс)	60±8,0	61±7,6	57±7,7	63±7,5
RMSSD (мс)	53±9,2	52±8,9	51±9,1	55±7,1
pNN50 (%)	29±5,8	29±5,6	29±6,5	29±4,4
AMo (%)	38±6,5	38±4,8	40±5,2	32±6,7
IH(SI)	122±30,5	129±29,3	145±21,3 ^{*Δ}	128±17,8
TP (мс ²)	3866±861,1	3872±765,2	3553±332,1 ^{*Δ}	403±1012,2
VLF (мс ²)	865±206,0	880±220,9	780±200,5 ^{*Δ}	918±185,7
LF (мс ²)	1337±343,4	1334±219,1	1197±108,2 ^{*Δ}	1525±455,1
HF (мс ²)	1601±460,1	1660±245,4	1499±146,4 ^{*Δ}	1668±435,4
LF/HF	1±0,3	1±0,3	1±0,3	1±0,3
IC	2±0,5	2±0,4	2±0,5	2±0,5

Примітки: * – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 2-ї групи (p<0,05); Δ – достовірність відмінностей у порівнянні з вихідними показниками (p<0,05).

Скорочення: mRR – середня тривалість інтервалів RR; BAP – варіаційний розмах; SDNN – стандартне відхилення величин нормальних інтервалів RR за даний відрізок часу; RMSSD – квадратний корінь з суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів NN (нормальних інтервалів RR); pNN50 (%) – відношення RR-інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мілісекунд; AMo – амплітуда моди; IH (SI) – індекс напруження регуляторних систем; TP – Total power, міцність в діапазоні від 0,003 до 0,40 Гц; VLF – дуже низькочастотні коливання спектральних компонентів варіабельності серцевого ритму; LF – низькочастотні коливання спектральних компонентів варіабельності серцевого ритму; HF – високочастотні коливання спектральних компонентів варіабельності серцевого ритму; LF/HF – симпатовагальний індекс; IC – індекс централізації.

Таблиця 4

Кількість дітей з відхиленнями показників вегетативної нервової системи на 7-у добу терапії Бронхипретом

Ознака	1-а доба		7-а доба	
	Групи дітей (n = 30)			
	1	2	1	2
Ейтонія	7 (23,3%)	8 (26,7%)	19 (63,3%) ^{*Δ}	10 (33,3%)
Парасимпатикотонія	15 (50,0%)	14 (46,7%)	3 (10,0%) ^{*Δ}	12 (40,0%)
Симпатикотонія	8 (26,7%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)

Примітка: * – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 2-ї групи (p<0,05); Δ – достовірність відмінностей у порівнянні з вихідними показниками (p<0,05).

ти, хрипи при аускультатії, біль в грудях при кашлі та задишку, значно швидше та ефективніше купірувалась у групі дітей, які приймали Бронхипрет® вже на 4-ту добу терапії.

Для об'єктивної оцінки клінічної динаміки були проаналізовані параметри функції зовнішнього дихання залежно від застосування Бронхипрет® (табл. 2).

Як видно з представлених даних, у групі пацієнтів, що приймали Бронхипрет®, на додаток до більш вираженої регресії клінічних параметрів мало місце поліпшення об'єктивних показників функції зовнішнього дихання за даними спірографії. Це, в першу чергу, стосувалося параметрів, що характеризують обструктивний компонент перешкоди повітря-

ному потоку. Подібний ефект вказує на більш швидке й ефективне відновлення Бронхипретом секреторно-евакуаторних інструментів бронхіального дерева. Важливо відзначити, що функція зовнішнього дихання на 7-у добу терапії відновилася в усіх пацієнтів основної групи.

Враховуючи те, що пацієнти групи порівняння також отримували мукоактивну терапію амброксолом, але з меншою ефективністю, було припущено, що в цих випадках тільки секретолітичної активності препаратів не достатньо. У цій ситуації, ґрунтуючись на даних спірографії, велике значення мала бронхолітична дія рослинних компонентів Бронхипрету. Діапазон параметрів функції зовнішнього дихання, відновлений у дітей 1-ї групи, дозво-

лив зробити припущення, що Бронхипрет® за рахунок біологічно активних речовин плюща не лише розслабляє гладкі м'язи бронхів, а й патогенетично комплексно впливає на інші компоненти бронхіальної обструкції — гіперсекрецію, набряк і бронхоспазм. Це передбачає його вплив на автономні механізми забезпечення бронхіального тону.

Для оцінки даного ефекту проводилося дослідження стану вегетативної нервової системи в дітей груп спостереження до лікування і на 7 день терапії. Динаміка показників, що характеризують стан вегетативної регуляції в дітей груп спостереження, представлена в табл. 3.

Представлені дані демонструють наявність статистично значущої різниці при порівнянні деяких параметрів функціонування автономних механізмів у дітей груп спостереження, з більш позитивною динамікою у пацієнтів, які отримували Бронхипрет®.

Інтегральним узагальненням отриманих даних було визначення кількості дітей з відхиленнями показників вегетативної нервової системи на 7-у добу терапії Бронхипретом. Дані в динаміці представлені в табл. 4.

Отримані результати демонструють, що у дітей із гострим бронхітом після терапії Бронхипретом період одужання супроводжується нормалізацією показників функціонування вегетативної нервової системи та переважанням ейтонії на фоні зниження числа реєстрації парасимпатикотонії. Ця тенденція демонструє зниження холінергічного впливу в процесі лікування гострого бронхіту з використанням Бронхипрету та пояснює виявлені тенденції щодо швидкого й ефективного купірування клінічних симптомів із відновленням функції зовнішнього дихання.

Протягом 7-денного прийому Бронхипрет (у формі сиропу) і подальшого спостереження випадків побічних реакцій та інших небажаних явищ зареєстровано не було. Контроль метаболічних параметрів, що впливають на функціонування серцево-судинної системи (сироватковий вміст калію, натрію, іонізованого кальцію) у динаміці використання Бронхипрету не виявив їх відхилень. Алергічні реакції на прийом препарату не спостерігалися.

Обговорення

При гострому запаленні бронхіального дерева імунні механізми патологічного процесу завжди асоційовані з елементами його нейроендокринного забезпечення. Цей взаємозв'язок,

що від початку був фізіологічним, в активному періоді захворювання призводить до негативних наслідків як патогенетичних, так і клінічних, за рахунок того що стимуляція імунної системи в цій ситуації пригнічує адренергічну регуляцію, призводячи до посилення холінергічної імпульсації. Враховуючи розвинену парасимпатичну іннервацію бронхів, тоді як симпатичні нервові закінчення в бронхах майже відсутні [1], то дисбаланс двох відділів автономної нервової системи подовжує період клінічних проявів бронхіту та призводить до його більш важкого перебігу за рахунок пошкодження секреторно-евакуаторного апарату. Симпатична нервова система має вплив на холінергічний тонус гладкої мускулатури через адренорецептори, локалізовані в парасимпатичних гангліях і пресинаптичних або постгангліонарних нервах і відіграють важливу роль у регуляції кровотоку в респіраторному тракті й у секреції слизу [1].

Тому, парасимпатична нервова система розглядається в якості домінуючої у формуванні бронхообструкції і, безсумнівно, бере участь у регуляції діаметру дихальних шляхів. Стимуляція блукаючого нерва, у тому числі медіаторами запалення, є причиною вивільнення ацетилхоліну із закінчень холінергічних нервів. Це, у свою чергу, викликає активацію постгангліонарних мускаринових холінергічних рецепторів у клітинах гладкої мускулатури бронхів, підслизових залоз і келихоподібних клітин, викликаючи спазм гладкої мускулатури бронхів і гіперсекрецію слизу в респіраторному тракті [2].

Парасимпатична нервова система є важливою частиною нейрогенного механізму, який контролює тонус гладких м'язів. Стимуляція парасимпатичних нервів призводить до бронхоконстрикції, бронхіальної вазодилатації і гіперсекреції слизових залоз [8].

Важливу роль у формуванні підвищеної реактивності бронхіального дерева і розвитку бронхообструкції відіграють нейрорефлекторні механізми, основою яких є функціонування вегетативної нервової системи. Вегетативні ефекти в дітей раннього віку по-різному представлені в різних органах, схильні до генералізації, дуже лабільні, швидко переходять із однієї системи в іншу (гіпертонус парасимпатичної системи змінюється переважанням симпатичної системи) [10].

Таким чином, перевага ваготонії в дітей призводить до звуження бронхів, вазодилатації, посилення потовиділення, надлишкової пери-

стальтики й підвищення тонусу органів травлення, що клінічно проявляється пастозністю, розвитком набряків і гіперпродукцією густого секрету, гастроезофагеальним рефлюксом, дискінезією кишечника, також ведуть до розвитку бронхообструкції. Отже, ваготонія формує дисбаланс між бронхоконстрикцією і бронходилатацією, провокуючи схильність до розвитку рефлекторного кашлю й рефлекторного бронхоспазму та гіперреактивності бронхів.

Надлишкова продукція слизу підслизовими залозами бронхів — один з патогенетичних механізмів — бере участь у формуванні бронхіальної обструкції. Ці залози іннервуються парасимпатичною нервовою системою, а її подразнення призводить до активації рецептора епідермального фактору росту, який регулює гіперплазію келихоподібних клітин [8], призводить до підвищення тонусу гладкої мускулатури бронхіального дерева та посилення секреції слизу. Активація холінергічних рецепторів на постгангліонарних нервових закінченнях (у пресинаптичній зоні) гальмує подальше вивільнення ацетилхоліну в нейром'язовому синапсі за принципом негативного зворотного зв'язку, що сприяє зниженню тонусу гладком'язових клітин і зменшенню обсягу бронхіального секрету. Доведено, що вірусні інфекції та продукти секреції гранулоцитів здатні викликати дисфункцію холінергічного апарату, наслідком чого є припинення дії холінергічної саморегуляції, а значить, відбувається неконтрольоване посилення парасимпатичної іннервації, що служить одним із механізмів розвитку бронхіальної обструкції [6]. Запальний процес, який виникає у відповідь на контакт з інфекційним патогеном призводить до активації епітеліальних та ендотеліальних клітин, гранулоцитів, макрофагів, моноцитів, нерідко Т-лімфоцитів, у результаті чого виникає надлишковий синтез прозапальних медіаторів та активація нейрогенного запалення, а в підсумку — формування бронхіальної обструкції. В результаті запалення формується збільшення продукції прозапальних цитокінів, підвищення гіперчутливості бронхів, порушення нейрорегуляторних механізмів внаслідок парасимпатичної гіперреактивності [10].

Ми спостерігали це під час дослідження, зареєструвавши переважну парасимпатикотонію у дітей з гострими бронхітами. Важливим було, що після терапії Бронхипретом, у 1-й

групі кількість таких пацієнтів статистично значно зменшилася на 7-у добу, що і зумовило у них більш швидку позитивну клінічну динаміку.

Крім холінергічних рецепторів, у респіраторному тракті знаходяться адренергічні рецептори. Так β_1 -адренорецептори впливають на серце (підвищення сили та швидкості скорочення міокарду), у той час як стимуляція β_2 -адренорецепторів призводить до розслаблення гладкої мускулатури судин і бронхів. β_2 -рецептори є важливими в патофізіології та управлінні бронхіальною обструкцією, оскільки вони опосередковують бронходилатацію, підвищують мукоциліарний кліренс, знижують судинну проникність, зменшуючи одночасно вивільнення ацетилхоліну, медіаторів запалення і нейропептидів [1].

Однак слід враховувати, що використання β_2 -адреноміметиків у дітей може мати негативні кардіотоксичні ефекти, тому необхідно обмежити широке застосування даної групи медикаментозних засобів. При застосуванні Бронхипрету зареєстровано нормалізуючий ефект на автономну регуляцію, з ослабленням парасимпатичної стимуляції, уникаючи небажаного адренергічного впливу, що вказує на практичну безпеку препарату.

Найважливішими патофізіологічними компонентами гострої бронхообструкції, які успішно купірувались у дітей при 7-денному використанні Бронхипрету, були секреторно-евакуаторні порушення, патогенетичною основою яких був набряк слизової оболонки бронхів, гіперсекреція слизу і бронхоспазм, що викликають порушення бронхіальної прохідності й альвеолярної вентиляції.

Висновки

1. Клінічна ефективність застосування Бронхипрету з першого дня клінічних проявів гострого бронхіту на 7-му добу проявилася у вигляді швидкого і ефективного купірування секреторно-евакуаторних порушень бронхів — кашлю, виділення мокротиння, болю в грудях при кашлі, ускладнення дихання, хрипів при аускультатії.

2. У групі пацієнтів, що приймали Бронхипрет[®], на додаток до більш швидкої клінічної динаміки, за даними спірографії, мало місце поліпшення об'єктивних показників функцій зовнішнього дихання, що характеризують обструктивний компонент перешкоди повітряному потоку.

3. У дітей з гострим бронхітом після терапії Бронхипретом період одужання супроводжується нормалізацією показників функціонування вегетативної нервової системи і переважанням ейтонії на фоні зниження числа реєстрації парасимпатикотонії.

4. Лікування гострого бронхіту в дітей з використанням Бронхипрету нормалізує показники вегетативної регуляції та функціонування серцево-судинної системи, що сприяє швидкому й ефективному купіруванню клініч-

них симптомів із відновленням функції зовнішнього дихання.

5. Хороша переносимість і безпечність Бронхипрету протягом 7-денного застосування в пацієнтів у віці 6–11 років дозволяє рекомендувати цей препарат у якості високо-ефективного засобу терапії секреторно-евакуаторних порушень бронхів при гострому бронхіті у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bando H, Toyoda K, Hisa Y. (2016). Autonomic nervous system. Neuroanatomy and Neurophysiology of the Larynx. Springer, Tokyo.: 29–44.
2. Eliseeva TI, Balabolkin II, Oshevenskiy LV, Prahov AV. (2009). Vegetativnaya regulatsiya i variablnost serdechnogo ritma u detey s bronhialnoy astmoy. Diagnosticheskie i prognosticheskie aspekty. Monografiya. N. Novgorod: Izd-vo NNGU: 151. [Елисеєва ТІ, Балаболкін ІІ, Ошевенський ЛВ, Прахов АВ. (2009). Вегетативная регуляция и вариабельность сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой. Диагностические и прогностические аспекты. Монография. Н. Новгород: Изд-во ННГУ: 151].
3. Golden EP, Bryarly MA, Vernino S. (2018). Seronegative autoimmune autonomic neuropathy: a distinct clinical entity. Clinical Autonomic Research. 28(1): 115–123.
4. Hijikata T, Baba E, Shirokane K, Tsuchiya A, Nomura M. (2019). Subarachnoid hemorrhage due to de novo dissecting vertebral artery aneurysm in a patient with Guillain-Barre syndrome. Neurology and Clinical Neuroscience. 7(6): 341–343.
5. Nesterenko ZV. (2017). Recurrent bronchitis as a clinical variant of functional changes of the respiratory system in children. Pediatrician (St. Petersburg). 8(5): 44–48.
6. Ohotnikova OM, Duda LV. (2018). Bronhoobstruksiya u detey: mnogoobrazie prichin, mnogolikost proyavleniy, slozhnost diagnostiki i vyibora individualnoy terapii. Pediatriya. Vostochnaya Evropa. 3: 440–458. [Охотникова ОМ, Дуда ЛВ. (2018). Бронхообструкция у детей: многообразие причин, многоликость проявлений, сложность диагностики и выбора индивидуальной терапии. Педиатрия. Восточная Европа. 3: 440–458].
7. Reißerweber-Hewel H. (2017). Kampo-Medizin: Effektive und differenzierte Therapie bei Bronchitis. Deutsche Zeitschrift fur Akupunktur. 60(4): 46–49.
8. Sebekina OV, Nenashva NM. (2019). Antiholinergicheskie preparaty v terapii bronhialnoy astmy. Astma i allergiya. 1: 43–48. [Себекина ОВ, Ненашева НМ. (2019). Антихолинергические препараты в терапии бронхиальной астмы. Астма и аллергия. 1: 43–48].
9. Strelkova M, Senatorova G. (2018). Clinical and anamnestic features of the course of acute bronchitis in children. Inter collegas. 5(3): 143–147.
10. Yurenev GL, Yureneva-Thorzhevskaya TV. (2014). Bronhoobstruktivnyy sindrom pri ostryyh respiratornyh virusnyh infektsiyah: prichiny i posledstviya. Prakticheskaya pulmonologiya. 1: 22–29. [Юрєнев ГЛ, Юрєнева-Тхоржевская ТВ. (2014). Бронхообструктивный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях: причины и последствия. Практическая пульмонология. 1: 22–29].

Відомості про авторів:

Овчаренко Леонід Сергійович — д.мед.н., проф., засл. діяч науки і техніки України, зав. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДУ «Запорізька МАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, 6-р Вінтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Вертегел Андрій Олександрович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДУ «Запорізька МАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, 6-р Вінтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Андрієнко Тетяна Германівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДУ «Запорізька МАПО МОЗ України».

Адреса: м. Запоріжжя, 6-р Вінтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Самохін Ігор Володимирович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДУ «Запорізька МАПО МОЗ України».

Адреса: м. Запоріжжя, 6-р Вінтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Кряжев Олександр Володимирович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДУ «Запорізька МАПО МОЗ України».

Адреса: м. Запоріжжя, 6-р Вінтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Шелудько Денис Миколайович — к.мед.н. ДУ «Запорізька МАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, 6-р Вінтера, 20.

Стаття надійшла до редакції 15.07.2020 р.; прийнята до друку 08.09.2020 р.

УДК 615.383-053.3:577.161.2.011

М.Є. Маменко, М.Р. Романько

Вплив застосування комбінації *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 із вітаміном D на рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 59-69. doi 10.15574/SP.2020.109.59

For citation: Mamenko ME, Romanko MR. (2020). Effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and vitamin D combination on the level of 25(OH)D in blood serum of young children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 59-69. doi 10.15574/SP.2020.109.59

Пошук оптимальних рівнів вітаміну D і підходів до сапліментатії з метою забезпечення широкого спектра профілактичних ефектів для організму людини залишаються в центрі уваги фахівців усього світу. Один із перспективних напрямів — поліпшення абсорбції вітаміну D у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) шляхом застосування пробіотиків.

Мета — вивчити вплив застосування комбінації *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 із вітаміном D на рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку.

Матеріали та методи. Загалом обстежено 56 дітей віком 1–36 місяців з ознаками порушення функціонування ШКТ. Серед них 45 дітей рандомізовано для участі в порівняльному дослідженні ефективності застосування комбінації 400 МО холекальциферолу і 10⁸ KVO життєздатних бактерій *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (основна група — 24 дитини) та олійного розчину вітаміну D у дозі 500 МО (контрольна група — 21 дитина) протягом 12 тижнів. В усіх дітей на початку і наприкінці дослідження визначено показники кальцієво-фосфорного обміну (25(OH)D, кальцій загальний та іонізований, фосфор неорганічний, лужна фосфатаза) та рівні загального IgE в сироватці крові, оцінено динаміку функціонального стану ШКТ.

Результати. На початку дослідження медіана концентрації 25(OH)D у сироватці крові дітей становила 30,3 нг/мл (23,2–41,2), серед них лише у 53,3±7,4% (24/45) цей показник перевищував 30 нг/мл. Застосування комбінації вітаміну D₃ з *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 дало змогу досягти статистичної різниці медіани концентрації 25(OH)D через 12 тижнів порівняно з аналогічним показником на початку дослідження: 37,4 нг/мл (30,2–52,3) проти 28,3 нг/мл (20,8–42,9), p=0,000. Рівень 25(OH)D в цих дітей перевищував 20 нг/мл, з них 75,0±8,8% (18/24) мали рівень концентрації 25(OH)D понад 30 нг/мл. Використання сапліментів вітаміну D 400 МО у поєднанні з *Lactobacillus reuteri* протягом 12 тижнів дало змогу знизити медіану концентрації загального IgE практично вдвічі — з 64,1 МО/мл (9,2–120,0) до 31,9 МО/мл (6,4–143,6), але зі значним індивідуальним розкидом даних. Комбінація вітаміну D із *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 позитивно впливала на функціональну активність ШКТ у дітей раннього віку, достовірно знижуючи частоту скарг батьків на затримку випорожнень, занепокоєння під час дефекацій у їхніх дітей.

Висновки. Використання сапліментів вітаміну D₃ у дозі 400 МО у поєднанні з пробіотичним штамом *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 позитивно впливає на функціональний стан ШКТ дітей раннього віку та підвищує вміст 25(OH)D у сироватці крові. Ефекти застосування комбінації вітаміну D із *Lactobacillus reuteri* в дітей з обтяженим алергологічним анамнезом потребують подальшого вивчення.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вітамін D, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, діти раннього віку, сапліментатія.

Effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and vitamin D combination on the level of 25(OH)D in blood serum of young children

M.E. Mamenko, M.R. Romanko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Background. The search for optimal vitamin D levels and supplementation approaches to provide a wide range of preventive effects on the human body remains the focus of the world's specialists. One of the promising directions is to improve the absorption of vitamin D in the gastrointestinal tract by using probiotics.

Objective: to study the effect of using a combination of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 with vitamin D on the serum level of 25(OH)D in young children.

Materials and methods. A total of 56 children from 1 to 36 months of age with the signs of functional gastrointestinal disorders were examined; 45 of them were randomized to participate in the comparative efficacy study of using a combination of 400 IU of cholecalciferol and 10⁸ CFU of viable *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 bacteria and an oily vitamin D solution at a dose of 500 IU for 12 weeks. At the start and the end of the study, the indicators of calcium and phosphorus metabolism (25(OH)D, total and ionized calcium, inorganic phosphorus, alkaline phosphatase) and the serum levels of total IgE were determined in all children, and the dynamics of the functional status of the gastrointestinal tract was assessed.

Results. At baseline, the median serum concentration of 25(OH)D in children was 30.3 ng/mL (23.2–41.2); this indicator exceeded 30 ng/mL only in 53.3 ± 7.4% (24/45) of cases. The use of a combination of vitamin D₃ with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 made it possible to reach a statistical difference in the median concentration of 25(OH)D after 12 weeks of use compared to the same indicator at baseline: 37.4 ng/mL (30.2–52.3) versus 28.3 ng/mL (20.8–42.9), p = 0.000. The level of 25(OH)D in all these children exceeded 20 ng/mL; the concentration level of 25(OH)D exceeded 30 ng/mL in 75.0 ± 8.8% (18/24) of these. The use of 400 IU of vitamin D supplements in combination with *L. reuteri* for 12 weeks made it possible to reduce the median concentration of total IgE by almost half — from 64.1 IU/mL (9.2–120.0) to 31.9 IU/mL (6.4–143.6) but with significant individual variability of data. The use of vitamin D supplements in combination with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 had a positive effect on the functional activity of the gastrointestinal tract in young children and significantly reduced the frequency of parents' complaints of stool retention and anxiety during defecation in their children.

Conclusions. The use of vitamin D₃ supplements at a dose of 400 IU in combination with the probiotic strain *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 has a positive effect on the functional status of the gastrointestinal tract in young children and increases the serum level of 25(OH)D. The effects of vitamin D in combination with *L. reuteri* in children with a burdened history of allergies require further study.

Key words: vitamin D; *Lactobacillus reuteri* DSM 17938; young children; supplementation.

Влияние применения комбинации *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 с витамином D на уровень 25(OH)D в сыворотке крови детей раннего возраста

М.Е. Мащенко, М.Р. Романько

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

Поиск оптимальных уровней витамина D и подходов к саплиментации с целью обеспечения широкого спектра профилактических эффектов для организма человека остаются в центре внимания специалистов всего мира. Одно из перспективных направлений — улучшение абсорбции витамина D в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) путем применения пробиотиков.

Цель — изучить влияние применения комбинации *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 с витамином D в дозе 400 МЕ на уровень 25(OH)D в сыворотке крови детей раннего возраста.

Материалы и методы. Обследовано 56 детей в возрасте 1–36 месяцев с признаками нарушения функционирования ЖКТ. Среди них 45 детей рандомизированы для участия в сравнительном исследовании эффективности применения комбинации 400 МЕ холекальциферола и 10⁸ КОЕ жизнеспособных бактерий *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (основная группа — 24 ребенка) и масляного раствора витамина D в дозе 500 МЕ (контрольная группа — 21 ребенка) в течение 12 недель. У всех детей в начале и в конце исследования определены показатели кальциево-фосфорного обмена (25(OH)D, кальций общий и ионизированный, фосфор неорганический, ЩФ) и уровни общего IgE в сыворотке крови, оценена динамика функционального состояния ЖКТ.

Результаты. В начале исследования медиана концентраций 25(OH)D в сыворотке крови детей составила 30,3 нг/мл (23,2–41,2), при этом только в 53,3±7,4% случаев (24/45) данный показатель превышал 30 нг/мл. Применение комбинации витамина D с *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 позволило достичь статистической разницы медианы концентрации 25(OH)D через 12 недель по сравнению с аналогичным показателем в начале исследования: 37,4 нг/мл (30,2–52,3) против 28,3 нг/мл (20,8–42,9), $p=0,000$. Уровень 25(OH)D у этих детей превышал 20 нг/мл, из них 75,0±8,8% (18/24) имели уровень концентрации 25(OH)D более 30 нг/мл. Прием саплиментов витамина D 400 МЕ в сочетании с *Lactobacillus reuteri* в течение 12 недель позволил снизить медиану концентрации общего IgE практически вдвое — с 64,1 МЕ/мл (9,2–120,0) до 31,9 МЕ/мл (6,4–143,6), но со значительным индивидуальным разбросом данных. Применение саплиментов витамина D в комбинации с *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 положительно влияло на функциональную активность ЖКТ у детей раннего возраста, достоверно снижая частоту жалоб родителей на задержку стула, беспокойство во время дефекаций у их детей.

Выводы. Использование саплиментов витамина D в дозе 400 МЕ в комбинации с пробиотическим штаммом *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 положительно влияет на функциональное состояние ЖКТ детей раннего возраста и повышает содержание 25(OH)D в сыворотке крови. Эффекты применения комбинации витамина D с *Lactobacillus reuteri* у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом требуют дальнейшего изучения.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: витамин D, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, дети раннего возраста, саплиментация.

Вступ

Відкриття рецепторів до вітаміну D (VDR, Vitamin D Receptor) у різних органах і тканинах організму людини суттєво змінило уявлення про біологічну роль цього вітаміну. У цей час під традиційною назвою «вітамін D» розуміють групу жиророзчинних сполук, що, завдяки утворенню зі стеринів і механізму реалізації функції шляхом впливу через VDR на геном клітини, належать до числа гормонів. Накопичені людством дані свідчать про те, що дефіцит вітаміну D асоціюється не тільки з порушенням обміну кальцію та фосфору, як вважалося раніше, але й з чисельними негативними впливами на серцево-судинну систему та імунну відповідь, а також з ожирінням, цукровим діабетом, онкологічними захворюваннями тощо [1,2,10,12,18,19].

Вітамін D має частково ендогенне походження, оскільки його окремі метаболіти синтезуються в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання (УФВ), та належить до числа мікронутрієнтів, адже також надходить із продуктами харчування, що містять жири риб'ячого та тваринного походження. Сучасні тенденції здорового способу життя передбачають відмову від вживання жирної їжі та до

обмеження часу перебування під безпосереднім впливом сонячних променів на оголену шкіру. Саме з цих причин дефіцит вітаміну D став світовою проблемою. Не є винятком і Україна. Так, В.В. Поворознюк та співавтори вказують на високу частоту дефіциту вітаміну D серед школярів (до 92%) та дорослого населення країни (до 81%) [16]. Ці дані збігаються з даними ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (Ю.Г. Антипкін, Л.І. Омельченко, Л.В. Квашніна та ін.), які вказують на те, що рівень 25(OH)D у сироватці крові майже 30% клінічно здорових дітей м. Києва віком до 3 років становить <15 нг/мл, що відповідає глибокому дефіциту [11].

Необхідність проведення саплиментації вітаміну D серед дітей раннього віку для профілактики рахіту є загальноновизнаним фактом. Водночас оптимальні рівні концентрації вітаміну D у сироватці крові та норми його щоденного надходження з продуктами харчування для забезпечення чисельних позаскелетних ефектів залишаються предметом жвавої наукової дискусії [6,7,12].

Так, експерти Європейської академії педіатрії (ЕАР) вважають, що даних для визначення рекомендованих рівнів 25(OH)D у сироватці

крові недостатньо, проте підтримують призначення сапліментатції холекальциферолу у дозі 400 МО всім дітям першого року життя. Для дітей більш старшого віку рекомендують враховувати індивідуальні фактори ризику, сезонні коливання сонячного опромінення та розробляти національні рекомендації з урахуванням можливої фортифікації продуктів харчування в країні. Однак зазначають, що для дітей віком від 1 року сумарне надходження мікронутрієнту в організм не має бути <600 МО/добу. В офіційній позиції ЕАР також зазначається, що, відповідно до рекомендацій Європейського органу з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority), верхня межа безпечного надходження має становити 1000 МО/добу для немовлят, 2000 МО/добу — для дітей віком від 1 до 10 років та 4000 МО/добу — для дітей та підлітків віком від 11 до 17 років [5].

Американська академія педіатрії (AAP) також рекомендує проводити сапліментатцію відразу після народження дитині, що знаходиться на грудному вигодовуванні, у дозі 400 МО на добу і зазначає, що сапліментатцію можна не проводити дитині, яка знаходиться на штучному вигодовуванні, за умови, що вона з'їдає достатній об'єм, щоб отримати принаймні 400 МО холекальциферолу на добу. Фахівці цієї організації вважають достатнім для профілактики рахіту рівень 25(ОН)D у сироватці крові >20 нг/мл (>50 нмоль/л), проте вказують, що для досягнення більш широкого спектра позитивних ефектів для організму може знадобитися рівень >30 нг/мл. AAP рекомендує продовжувати сапліментатцію на тому ж рівні старшим дітям та підліткам, якщо вони не отримують регулярно фортифікованих продуктів. Однак експерти визнають, що для дітей із груп ризику (синдроми мальабсорбції, застосування протисудомних препаратів тощо) профілактичної дози 400 МО може бути недостатньо. У таких випадках рекомендують визначати рівень 25(ОН)D та проводити сапліментатцію вищими дозами холекальциферолу з подальшим контролем кожні 3 місяці до нормалізації статусу вітаміну D [20].

Автори Глобальних консенсусних рекомендацій із попередження та лікування рахіту також вважають достатнім рівень 25(ОН)D у сироватці крові >20 нг/мл (>50 нмоль/л) та рекомендують дітям першого року життя давати сапліменти у дозі 400 МО, а дітям від 1 року забезпечувати щоденне надходження на рівні принаймні 600 МО. Сапліментатцію вва-

жають обов'язковою для дітей раннього віку [14].

Проте існують думки, що надходження на такому рівні не є ефективною стратегією подолання дефіциту вітаміну D на популяційному рівні. Зокрема, M.F. Holick та P. Pludowski, при концентрації 25(ОН)D у сироватці крові <20 нг/мл (<50 нмоль/л) рекомендують для новонароджених сапліментатцію в дозі 1000 МО/добу, а для немовлят від 1 місяця та дітей раннього віку — 2000–3000 МО/добу [15].

Цю думку поділяють фахівці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», які вказують на недостатню ефективність використання профілактичної дози 500 МО, рекомендованої попередніми нормативними актами МОЗ України, для профілактики рахіту в дітей перших 3 років життя. На V Конгресі педіатрів України (15–17 жовтня 2008 року) прийнято рекомендації, в яких для дітей цього ж віку профілактичною дозою вітаміну D визначено 1000–2000 МО.

Факторами ризику розвитку дефіциту вітаміну D є не тільки зменшення синтезу в умовах уникання УФВ та недостатнє надходження вітаміну D з їжею, але й такі фактори, як колір шкіри, наявність ожиріння, порушення продукції вітамін-D-зв'язуючого протеїну, функціональний стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ), наявність синдромів мальабсорбції тощо.

Останнім часом накопичуються дані щодо взаємозв'язку між станом мікробіому людини та абсорбцією мікронутрієнтів, зокрема вітаміну D, і навпаки, про вплив дефіциту вітаміну D на функціональний стан ШКТ [11]. Вивчається можливість втручання в ці процеси шляхом застосування пробіотиків.

Так, у 2012 р. групою канадських вчених M.L. Jones, C.J. Martoni & S. Prakash проведено дослідження, в якому показано, що на тлі використання пробіотичного штаму *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 знижувався рівень ліпопротеїнів низької щільності і холестерину, що корелювало зі збільшенням декон'югованих жовчних кислот у сироватці крові. Автори припустили, що порушення абсорбції холестеринних стеринів може призводити до зменшення всмоктування жиророзчинних вітамінів [8]. Але у 2013 р. тією ж групою вчених встановлено, що використання *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 сприяє лише підвищенню рівня 25(ОН)D, тоді як концентрація вітамінів А і Е залишається незмінною [9]. Науковці дійшли

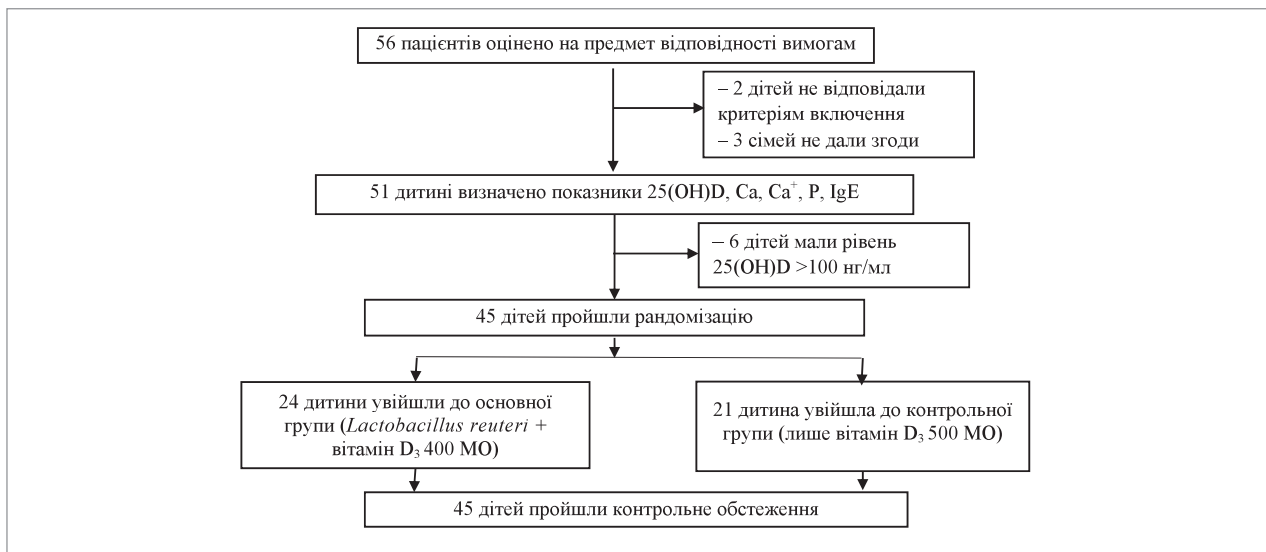


Рис. 1. Дизайн дослідження

висновку, що такий ефект можна пояснити підвищенням активності печінкової 25-гідроксилази або збільшенням синтезу 7-дегідрохолестерину. Дослідження показало, що підвищення абсорбції вітаміну D пов'язане з підвищеною концентрацією іонів водню, або зниженням рН у кишечнику, а не з підвищеною концентрацією кон'югованих жовчних кислот [9].

Сьогодні на ринку присутні комбіновані препарати *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 із вітаміном D, які довели свої переваги над ізольованим використанням цього пробіотичного штаму для профілактики та лікування функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку [17]. Але вплив такої комбінованої добавки на рівень вітаміну D у сироватці крові ще не вивчений.

Мета дослідження — вивчити вплив застосування комбінації *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 із вітаміном D у дозі 400 МО на рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку.

Матеріали та методи дослідження

До проспективного рандомізованого порівняльного дослідження залучено 56 дітей віком 1–36 місяців (рис. 1), батьки яких звернулися по допомогу у зв'язку зі скаргами на порушення функціонування ШКТ у їхніх дітей до Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1. Дослідження проведено після одержання висновку етичної комісії при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Після надання детальної інформації про дослідження та отримання попередньої згоди на участь у ньому серед батьків проведено анкетування за допомогою спеціально розробленого опитувальника, який дав змогу систематизувати інформацію про наявність і характер скарг із боку ШКТ, наявність проявів і факторів ризику виникнення дефіциту вітаміну D, загальних ознак порушень розвитку і стану здоров'я дитини, виключення «червоних прапор-

Таблиця 1

Характеристика досліджуваних дітей за віком, статтю і станом здоров'я, а також за вихідним рівнем 25(OH)D

Показник	Основна група (вітамін D 400 МО+ <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938) (n=24)	Контрольна група (вітамін D 500 МО) (n=21)
Стать		
— жіноча	7 (29%)	7 (33%)
— чоловіча	17 (71%)	14 (67%)
Вік		
— від 0 до 12 міс	5 (21%)	4 (19%)
— від 12 до 24 міс	13 (54%)	12 (57%)
— від 24 до 36 міс	6 (25%)	5 (24%)

ців» органічних і/або запальних захворювань. Загальний огляд, антропометричні вимірювання, оцінка фізичного та нервово-психічного розвитку, інші додаткові дослідження здійснено відповідно до Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років (наказ МОЗ України від 20.03.2008 № 149). Також виконано рутинні обстеження для встановлення відповідності скарг Римським критеріям IV перегляду. Згідно з критеріями включення/виключення, до дослідження не залучено пацієнтів із маніфестними проявами рахіту, дітей, які народилися недоношеними, із затримкою внутрішньоутробного розвитку, вадами розвитку, ознаками імуносупресивних станів, протипоказаннями до застосування препаратів вітаміну D, а також дітей, батьки яких не надали письмової згоди на подальшу участь дітей у дослідженні.

На другому етапі у всіх дітей визначено рівні 25(OH)D, кальцію загального та іонізованого, неорганічного фосфору, лужної фосфатази, рівнів загального IgE. З подальшого дослідження вилучено пацієнтів, в яких концентрація 25(OH)D у сироватці крові перебільшувала потенційно небезпечний рівень 100 нг/мл.

45 осіб, які пройшли відбір, рандомізовано на 2 групи: основна група — 24 дитини, які отримували щодня 5 крапель олійного розчину, що містить 400 МО холекальциферолу і 10^8 КУО життєздатних бактерій *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*Lactobacillus reuteri* Protectis™); контрольна група — 21 дитина, яка отримувала 1 краплю олійного розчину із вмістом 500 МО холекальциферолу (стандартна профілактична доза відповідно до чинних на момент дослідження рекомендацій МОЗ України). Групи були зіставними за віком, статтю і станом здоров'я, а також за вихідним рівнем 25(OH)D (табл. 1).

Батькам запропоновано вести щоденник спостереження за дитиною за спеціально розробленою формою, в якому, крім позначки про застосування сапліментів, відмічалася динаміка скарг із боку ШКТ дитини (частота та інтенсивність), потенційні ознаки інших захворювань.

Контрольні дослідження проведено через 3 місяці (12 тижнів), які за обсягом і методологією відповідали первинному обстеженню.

Результати дослідження опрацьовані статистично за допомогою стандартизованих засобів Microsoft Excel 2010 та пакету прикладних програм Statistica 10.0. Характер розподілу

визначено за критерієм Shapiro-Wilk. Якісні показники у статті наведено у вигляді абсолютних величин та їхніх похибок ($M \pm m$), із них розраховано відносні (%), у форматі n/N , де n — кількість випадків, а N — розмір відповідної групи. Враховуючи асиметричний характер розподілу, описову статистику для кількісних показників наведено у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху — $Me (Q_1-Q_3)$, де Me — медіана, Q_1 і Q_3 — 25 та 75 квартилі відповідно. Порівняння якісних показників проведено за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Кількісні показники оцінено за критерієм Mann-Whitney U — для незалежних груп та критерієм Wilcoxon — для залежних груп. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Наявність різноманітних скарг функціонального характеру з боку ШКТ є типовим явищем для дітей раннього віку. Це пов'язано з анатомічною та функціональною незрілістю власне ШКТ, регуляторних систем організму дитини, несформованістю мікробіому, значною залежністю від факторів навколишнього середовища тощо. У більшості випадків ці проблеми є транзиторними і зникають у міру зростання дитини без додаткових медичних утручань. Але навіть помірні клінічні прояви функціональних порушень із боку ШКТ у дітей раннього віку можуть викликати значну стурбованість у дорослих, які за ними доглядають, та бути приводом для звернення по медичну допомогу.

Батьки дітей, залучених у дослідження, при зверненні до педіатра висловлювали такі скарги в їхніх дітей: болісні дефекації — $28,9 \pm 6,1\%$ (13/56); дефекації 1 раз на 2 доби — $28,9 \pm 6,1\%$ (13/56); тверді випорожнення — $14,3 \pm 4,9\%$ (8/56). У $10,7 \pm 4,2\%$ (6/56) випадків батьки стверджували, що дефекації в дітей були в середньому 2 рази на тиждень та відмічалася більш тривала затримка дефекації в анамнезі. У дітей першого року життя спостерігалися такі симптоми, як зригування — $88,9 \pm 10,5\%$ (8/9). У $5,5 \pm 3,8\%$ (2/36) дітей віком від 1 року випорожнення були неоформленими зазвичай частіше 3 разів на добу. У $40,0 \pm 6,5\%$ (18/56) дітей відмічалася відразу декілька клінічних проявів дисфункції ШКТ.

У більшості дітей скарги за своєю тривалістю, інтенсивністю, частотою не відповідали Римськими критеріями IV, встановити певний діагноз функціональних гастроінтестинальних

розладів було неможливо. Лише у 10,7±4,2% (6/56) дітей була повна відповідь критеріям функціонального закрєпу. Проте всі батьки, що звернулися по допомогу, були стурбовані наявністю клінічних проявів дисфункції з боку ШКТ у дітей.

Аналіз анкетування також показав наявність у більшості дітей факторів ризику розвитку дефіциту вітаміну D. Так, незважаючи на те, що проведення профілактики рахіту та інших станів, пов'язаних із дефіцитом вітаміну D, дітям раннього віку вважається обов'язковим, сапліментацію на момент включення в дослідження отримували лише 40,0±6,5% (18/56) обстежених дітей. Серед дітей першого року життя профілактичні засоби використовувалися частіше – у 66,7±11,1% (12/18) випадків. На другому році життя своїм дітям давали вітамін D 25,0±8,8% (6/24) батьків. Дітям від 2 років у жодному випадку профілактика дефіциту вітаміну D проводилася (0/14).

Крім відсутності сапліментації та нерегулярного застосування добавок, діти мали також інші фактори ризику розвитку дефіциту вітаміну D: у 55,5±6,6% (25/56) випадків вік матері

на момент зачаття становив від 30 років; 28,9±6,1% (13/56) респондентів вказували на наявність хронічних захворювань ШКТ або нирок у мами і/або в дитини; у 82,2±5,1% (37/56) матерів відмічався патологічний перебіг вагітності. Жодна мама не застосовувала сапліментів вітаміну D під час вагітності, однак 40,0±6,5% (18/56) періодично отримували комплекси вітамінів і мінералів, які містили холекальциферол.

Діти, які пройшли перший етап відбору, мали широкий розкид індивідуальних значень рівня 25(OH)D із медіаною 34,6 нг/мл (23,4–47,7). У тих дітей, що на момент дослідження отримували сапліменти вітаміну D (n=18), рівні 25(OH)D були вищими з медіаною 61,76 нг/мл (41,3–124,1) і статистично відрізнялися від аналогічного показника в тих дітей, батьки яких вказували на проведення сапліментації в минулому (n=26), – 28,1 нг/мл (23,1–38,9), p=0,000, та в дітей, які взагалі ніколи не отримували сапліментів (n=7) – 30,1 нг/мл (12,4–33,4), p=0,006. Достовірної різниці між дітьми, батьки яких припинили профілактику рахіту, та тими, які її взагалі не отримували, не було – p=0,290.

Таблиця 2

Показники фосфорно-кальцієвого обміну та рівнів IgE в динаміці

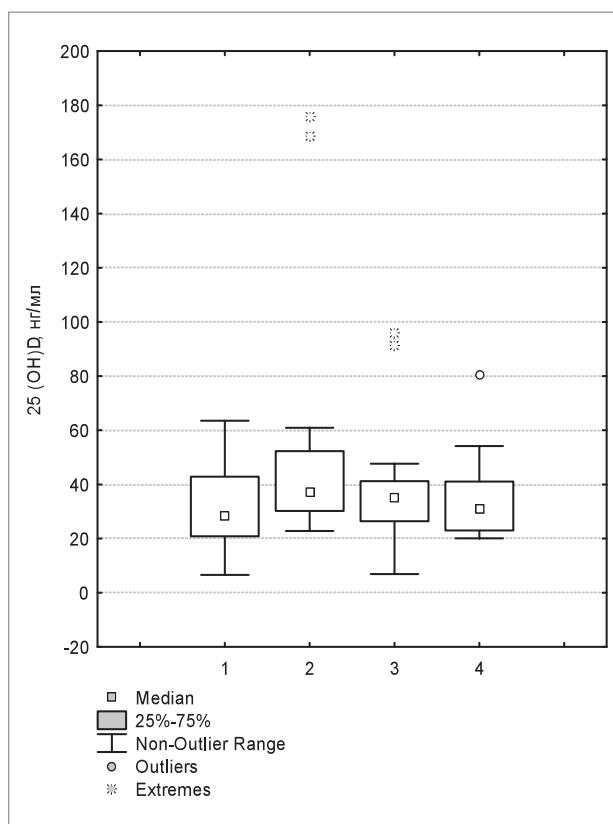
Показник	Me (Q1–Q3)		p1
	основна група (вітамін D 400 МО+ <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938) (n=24)	контрольна група (вітамін D 500 МО) (n=21)	
25(OH)D, нг/мл			
тиж 0	28,3 (20,8–42,9)	35,2 (26,4–41,2)	0,06
тиж 12	37,4 (30,2–52,3)	31,3 (23,0–41,0)	
p2	0,00	0,69	
Кальцій іонізований, ммоль/л			
тиж 0	1,1 (1,0–1,1)	1,0 (1,0–1,1)	0,77
тиж 12	1,0 (1,0–1,1)	1,0 (1,0–1,1)	
p2	0,85	0,85	
Кальцій загальний, ммоль/л			
тиж 0	2,5 (2,4–2,6)	2,5 (2,4–2,6)	0,23
тиж 12	2,5 (2,5–2,6)	2,5 (2,5–2,5)	
p2	0,12	0,60	
Фосфор неорганічний, ммоль/л			
тиж 0	1,8 (1,6–1,9)	1,7 (1,5–1,8)	0,91
тиж 12	1,7 (1,6–2,0)	1,8 (1,6–1,9)	
p2	0,64	0,41	
Лужна фосфатаза, Од/л			
тиж 0	244,0 (212,5–300,5)	231,0 (216,0–254,0)	0,39
тиж 12	259,5 (234,5–312,0)	263,0 (217,0–283,0)	
p2	0,08	0,17	
IgE загальний, МО/мл			
тиж 0	64,1 (9,2–120,0)	10,3 (3,9–28,8)	0,07
тиж 12	31,9 (6,4–143,6)	11,1 (5,9–21,3)	
p2	0,84	0,45	

Із подальшого дослідження вилучали пацієнтів, в яких концентрація 25(OH)D у сироватці крові перебільшувала потенційно небезпечний рівень 100 нг/мл. Таких дітей було 6 віком 1–9 місяців, які на момент скринінгу для участі в дослідженні протягом декількох місяців отримували сапліменти вітаміну D: одна (16,7±15,2%, 1/6) дитина – олійний розчин вітаміну D, інші (83,3±15,2%, 5/6) – водний розчин. Високий рівень 25(OH)D міг спостерігатися як у пацієнтів, які отримували сапліментацію в добовій дозі 1000 МО холекальциферолу (50,0±20,4%, 3/6), так і в тих, що отримували лише 500 МО вітаміну D на добу. П'ятеро з цих дітей перебували на виключно грудному вигодовуванні і лише одна дитина – на штучному. В останньому випадку дівчинка віком 7 міс. отримувала неонатальну формулу з вмістом 0,9 мкг (36 МО) холекальциферолу у перерахунку на 100 мл готової суміші та додатково регулярно отримувала олійний розчин холекальциферолу в дозі 1000 МО.

Медіана концентрації 25(OH)D у сироватці крові дітей, рандомізованих для участі в дослідженні, була на рівні 30,3 нг/мл (23,2–41,2) з індивідуальними коливаннями від 6,59 нг/мл до 96,0 нг/мл. На початку дослідження 22,2±6,2% (10/45) дітей мали рівень 25(OH)D <20 нг/мл, що є недостатнім для профілактики порушень кальцієвого обміну та інших патологічних станів, асоційованих із недостатністю вітаміну D. У 6,7±3,7% (3/45) дітей, рандомізованих для участі в дослідженні, загальний рівень 25(OH)D був навіть <10 нг/мл, що відповідає глибокому дефіциту. Лише у 53,3±7,4% (24/45) дітей цей показник перевищував 30 нг/мл, що є рівнем, який забезпечує широкий спектр профілактичних ефектів. Групи на початку дослідження були зіставними за рівнями 25(OH)D та іншими показниками кальцієво-фосфорного обміну (табл. 2). Незважаючи на те, що середні показники загального та іонізованого кальцію, неорганічного фосфору, лужної фосфатази в групах залишалися в межах вікових норм, вони мали достатньо широкий діапазон індивідуальних коливань. Так, рівень загального кальцію був на початку дослідження зниженим у 4,4±3,1% (2/45) обстежених дітей, кальцію іонізованого – у 55,5±7,4% (25/45), фосфору – у 13,3±5,1% (6/45) пацієнтів, що може свідчити про порушення всмоктування цих мікроелементів у ШКТ як унаслідок неефективної регуляції цих процесів при недостатній забезпеченості

вітаміном D, так і через порушені функції власне ШКТ. Крім того, підвищення рівня лужної фосфатази у 22,2±6,2% (10/45) обстежених дітей свідчило на користь підвищення абсорбції кальцію з кісткової тканини для підтримання гомеостатичного балансу у крові. Існував достовірний середньої сили щільний прямий кореляційний зв'язок між концентрацією 25(OH)D і рівнем загального ($r=0,552$, $p=0,005$) та іонізованого кальцію ($r=0,450$, $p=0,027$).

Контрольні дослідження продемонстрували, що застосування в дітей основної групи комбінації вітаміну D3 у дозі 400 МО з пробіотичним штамом *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 дало змогу досягти статистичної різниці медіани концентрації 25(OH)D через 12 тижнів порівняно з аналогічним показником на початку дослідження: 37,4 нг/мл (30,2–52,3) проти 28,3 нг/мл (20,8–42,9) відповідно ($p=0,000$). Зниження рівня 25(OH)D із 51,37 нг/мл до 39,81 нг/мл на тлі застосування вітаміну D3 у комбінації з *Lactobacillus reuteri* спостерігалось лише в одного хлопчика з групи ризику (4,2±4,1%) (1/24), який до використання досліджуваного препарату приймав вітамін D у дозі



Примітки: 1 – основна група (0 тиж), 2 – основна група (vit D 400 МО + L.reuteri, 12 тиж), 3 – контрольна група (0 тиж), 4 – контрольна група (vit D 500 МО, 12 тиж).

Рис. 2. Рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку залежно від методу сапліментації

1000 МО, тобто зниження було відносним порівняно з досить високим базовим показником. Ще один хлопчик віком 7 місяців продемонстрував несуттєве зниження рівня 25(ОН)D із 47,79 нг/мл до 38,91 нг/мл. Незважаючи на відсутність позитивної динаміки, в обох випадках вдалося утримувати концентрацію метаболіту на рівні, що забезпечує широкий профіль профілактичних ефектів. Постійне застосування комбінації вітаміну D в дозі 400 МО з *Lactobacillus reuteri* протягом 12 тижнів у двох дітей різної статі з однієї родини (двійня віком 15 місяців) сприяло максимальному підвищенню рівня 25(ОН)D у крові: з 63,5 нг/мл до 176,0 нг/мл у хлопчика та з 60,0 нг/мл до 168,5 нг/мл у дівчинки. Під час контрольного дослідження в усіх дітей основної групи рівень 25(ОН)D становив >20 нг/мл, з них $75,0 \pm 8,8\%$ (18/24) обстежених мали концентрацію 25(ОН)D >30 нг/мл.

У дітей контрольної групи, які застосовували олійний розчин чистого вітаміну D у дозі 500 МО, медіана концентрації 25(ОН)D у крові після 12 тижнів сапліментації достовірно не відрізнялася від такої на початку дослідження: 31,3 нг/мл (23,0–41,0) проти 35,2 нг/мл (26,4–41,2) відповідно ($p=0,689$). У $57,1 \pm 10,8\%$ (12/21) пацієнтів цієї групи рівень 25(ОН)D був дещо нижчим, ніж на початку дослідження, але залишався достатнім (>20 нг/мл). Найгірше спрацьовувала сапліментація вітаміном D у дозі 500 МО у дітей, які взагалі почали отримувати добавки холекальциферолу відносно пізно (після 6 місяців життя) та не отримували їх на початку дослідження. У 4 дітей цієї групи ($19,0 \pm 8,6\%$, 4/21), що до початку дослідження мали 25(ОН)D на рівні <20 нг/мл, 12-тижневе застосування холекальциферолу в дозі 500 МО було достатнім для досягнення рівня цього показника в межах 20–30 нг/л. У дітей, які на початку дослідження отримували сапліменти в будь-якій формі, незалежно від дози, але при достатньому вихідному рівні 25(ОН)D у сироватці крові, продовження сапліментації олійним розчином холекальциферолу було достатнім для підтримання 25(ОН)D на рівні >20 нг/мл (рис. 2).

Отже, за час проведення дослідження медіана концентрації 25(ОН)D в основній групі зростає на 32,2%, а у групі контролю знизилася на 11,1%. Хоча статистичної різниці між контрольними показниками груп не досягнуто ($p=0,06$), що можна пов'язати з недостатньою потужністю дослідження, простежено чітку тен-

денцію до поліпшення абсорбції вітаміну D у разі його комбінації з *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Застосування сапліментів вітаміну D у поєднанні з *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 позитивно вплинуло на функціональну активність ШКТ у дітей раннього віку, що взяли участь у дослідженні. Спостерігалася тенденція до пом'якшення консистенції випорожнень та збільшення частоти дефекацій, за рахунок чого зникали скарги на ознаки болісних дефекацій у дітей. Так, батьки, яких на початку дослідження турбувала частота випорожнень у дітей до 3 разів на тиждень, зазначали, що з 8-го тижня спостереження у дітей були випорожнення щодня ($p=0,029$). Вже на 4-му тижні спостереження у дітей цієї групи зменшилася частота болісних дефекацій, і наприкінці 3-го місяця застосування препарату жодна дитина не виявляла ознаки занепокоєння та плачу під час акту дефекації ($p=0,029$). До цієї групи спостереження увійшли 2 дітей із діагнозом «функціональний закреп», у яких на тлі застосування препарату також нормалізувалися випорожнення, але у зв'язку з незначною кількістю спостережень статистичної різниці не досягнуто. Позитивна динаміка спостерігалася в пацієнтів, які на початку дослідження мали зригування та рідкі випорожнення, але через те, що ці діти були віком до року та не мали за додатковими критеріями відповідності певним діагнозам функціональних гастроінтестинальних розладів, не можна впевнено пов'язати цю динаміку із застосуванням препарату, оскільки при спостереженні протягом 12 тижнів ці скарги могли зникнути внаслідок поступового формування функції нижнього стравохідного сфінктера та дозрівання ферментативної активності ШКТ. У пацієнтів контрольної групи, які застосовували тільки вітамін D у дозі 500 МО, достовірна динаміка клінічних проявів гастроінтестинальної дисфункції не спостерігалася, але також протягом дослідження зменшилася частота зригувань. Батьки пацієнтів контрольної групи не відмічали позитивної динаміки характеристик випорожнень (нормалізація частоти випорожнень, пом'якшення консистенції або зникнення занепокоєння під час дефекації).

Сьогодні активно вивчається роль дефіциту вітаміну D у патогенезі різних захворювань, у тому числі патології ШКТ та алергічних захворювань [16]. Існують джерела, що вказують на ефективність застосування *Lactobacillus reuteri* у зменшенні чутливості до алергенів та зниженні рівнів IgE у пацієнтів з алергічним

статусом, зокрема, у дітей з atopічним дерматитом [3,4]. Під час проведеного дослідження проаналізовано алергологічний анамнез пацієнтів та визначено загальний рівень IgE (рис. 3).

У $53,3 \pm 7,4\%$ (24/45) дітей, що увійшли в дослідження, був обтяжений алергоанамнез, серед них $29,2 \pm 9,3\%$ (7/24) мали харчову алергію, у $58,3 \pm 10,1\%$ (14/24) алергічні захворювання були в членів родини дитини, а у $12,5 \pm 6,8\%$ (3/24) спостерігалось поєднання обтяженого особистого та сімейного алергоанамнезу.

Існував певний зв'язок між рівнями IgE, статусом вітаміну D і застосуванням сапліментів, що містять *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

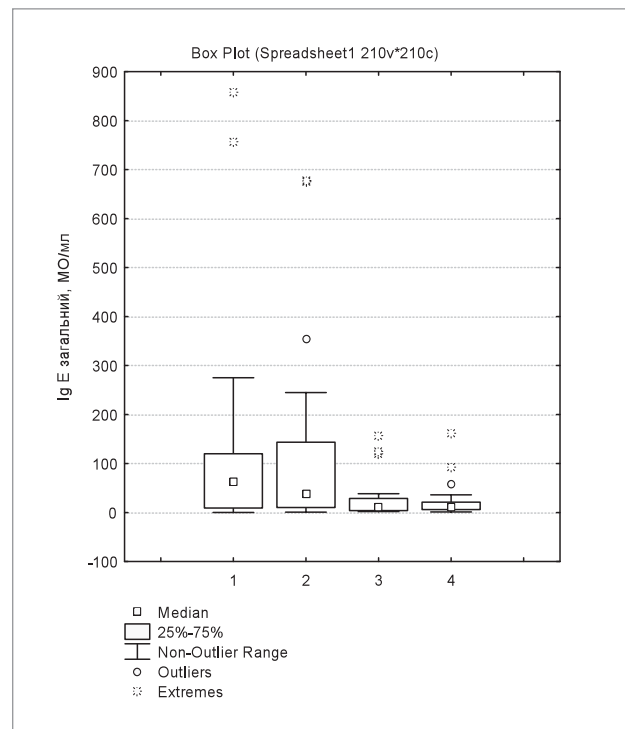
Підвищення рівня загального IgE визначалося у $26,7 \pm 6,6\%$ (12/45) із загального числа дітей, залучених у дослідження. Між рівнем 25(OH)D і рівнем IgE встановлено достовірний середньої сили щільний зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,409$, $p = 0,047$). Усі діти з високими рівнями загального IgE мали на момент первинного обстеження концентрацію 25(OH)D у сироватці крові < 30 нг/мл. Застосування сапліментів вітаміну D в дозі 400 МО у поєднанні з *Lactobacillus reuteri* протягом 12 тижнів дало змогу знизити медіану концентрації загального IgE практично вдвічі — з $64,1$ МО/мл (9,2–120,0) до $31,9$ МО/мл (6,4–143,6), але достовірної різниці не досягнуто через значний розкид даних.

Значно зріс рівень IgE у $16,7 \pm 7,6\%$ (4/24) пацієнтів, які незадовго до контрольного дослідження мали загострення алергічного захворювання. Водночас у $45,8 \pm 10,2\%$ (11/24) дітей спостерігалась виразна позитивна динаміка. Порівняння з групою контролю також не дало змоги зробити остаточних висновків, враховуючи малий обсяг вибірки. Але діти з високими рівнями IgE повільніше реагували на сапліментацію чистим вітаміном D, причому за 12 тижнів спостереження в жодного з цих пацієнтів не вдалося досягти 25(OH)D на рівні > 30 нг/мл.

Висновки

Дефіцит вітаміну D залишається поширеним явищем серед дітей раннього віку. Майже чверть обстежених дітей на початку дослідження мала 25(OH)D на рівні < 20 нг/мл, і ще чверть — у межах 20–30 нг/мл.

Сапліментація є ефективним засобом підвищення рівня 25(OH)D у крові дітей раннього



Примітки: 1 — основна група (0 тиж), 2 — основна група (vit D 400 МО + *L.reuteri*, 12 тиж), 3 — контрольна група (0 тиж), 4 — контрольна група (vit D 500 МО, 12 тиж).

Рис. 3. Рівень загального IgE у сироватці крові дітей раннього віку залежно від методу сапліментації

віку, але тривале використання засобів із високим вмістом холекальциферолу і/або їх комбінація з іншими фортифікованими продуктами можуть в окремих дітей призводити до надмірних рівнів цього показника.

Комбінація вітаміну D з дозі 400 МО з пробіотичним штамом *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 протягом 12 тижнів дала змогу підвищити медіану концентрації 25(OH)D у сироватці крові на $32,2\%$ ($p = 0,000$) та досягти його на рівні > 30 нг/мл у $75,0 \pm 8,8\%$ обстежених.

Застосування сапліментів вітаміну D у поєднанні з *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 позитивно вплинуло на функціональну активність ШКТ у дітей раннього віку, достовірно знижуючи частоту скарг батьків на затримку випорожнень, занепокоєння під час дефекацій в їхніх дітей.

Ефекти застосування вітаміну D у комбінації з *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом і підвищеними рівнями IgE у цьому дослідженні не однорідні та потребують подальшого вивчення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. (2013). Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *European journal of nutrition*. 52 (2): 429–441.
- Bikle DD. (2016). Extraskeletal actions of vitamin D. *Annals of the New York academy of sciences*. 1376 (1): 29.
- Bottcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, Jakobsson T, Bjorksten B. (2008). Low breast milk TGF- β 2 is induced by *Lactobacillus reuteri* supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatric allergy and immunology*. 19 (6): 497–504.
- Cirillo AI, Boccia E, Cirillo Ar et al. (2005, abstract) Effectiveness of *L. reuteri* in patients with atopic dermatitis and cow milk intolerance. Preliminary study. Presented at the Italian Society for Clinical Allergy and Immunology (SIAIC) Congress, Rome, Italy, 4–7 May 2005. Abstract P-08.
- Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, Shamir R. (2017). Vitamin D in European children—statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *European Journal of Pediatrics*. 176 (6): 829–831.
- Holick MF, Chen TC. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 87 (4): 1080S–1086S.
- Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 357 (3): 266–281.
- Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. (2012). Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 66 (11): 1234–1241.
- Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. (2013). Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 98 (7): 2944–2951.
- Kvashnina LV. (2017). Vitamin D v rizni periody dytynstva: shcho my znaiemo, shcho neobkhidno pam'iataty i shcho zabuly – Zdorov'ia Ukrainy. 4 (43): 29–31. [Квашніна ЛВ. (2017). Вітамін D у різні періоди дитинства: що ми знаємо, що необхідно пам'ятати і що забули? Здоров'я України. 4 (43): 29–31].
- Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedon JC. (2011). Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 127 (5): 1087–1094.
- Maidannyk VH. (2017). Vitamin D, imunna systema i profilaktyka hostrykh respiratornykh infektsii. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 11 (4): 38–53. [Майданник ВГ. (2017). Вітамін D, імунна система і профілактика гострих респіраторних інфекцій. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 11 (4): 38–53].
- Miyamoto KI, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, Pike JW. (1997). Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Molecular Endocrinology*. 11 (8): 1165–1179.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Ramos-Abad L. (2016). Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics*. 85 (2): 83–106.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Rudenka E. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 175: 125–135.
- Povorozniuk VV, Pludovski P. (2014). Defitsyt ta nedostatnist vitaminu D: epidemiolohiia, diahnozyka, profilaktyka ta likuvannia. Donetsk: Vydavets Zaslavskiy Olu. [Поворознюк ВВ, Плудовські П. (2014). Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Видавець Заславський ОЮ].
- Savino F, Ceratto S, Poggi E, Cartosio ME, Cordero di Montezemolo L, Giannattasio A. (2015). Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Beneficial microbes*. 6 (3): 245–251.
- Trochoutsou A, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. (2015). Vitamin-D in the immune system: genomic and non-genomic actions. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 15 (11): 953–963.
- Wacker M, Holick MF. (2013). Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 5 (1): 111–148.
- Wagner CL, Greer FR. (2008). Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 122 (5): 1142–1152.

Відомості про авторів:

Маменко Марина Євгенівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: г. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044)-412-16-70. <http://orcid.org/0000-0001-7487-2993>.

Романько Марія Романівна — аспірант каф. педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел.: (044) 201-32-15. <https://orcid.org/0000-0003-1603-9471>.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2020 р.; прийнята до друку 07.09.2020 р.

БіоГая

Lactobacillus reuteri DSM 17938

Експерт серед пробіотиків зі Швеції
для здоров'я родини¹



Ефективність БіоГая підтверджена у 217 клінічних дослідженнях

Довіра 100 країн світу впродовж 30 років

Рекомендовано експертами



Всесвітньою
гастроентерологічною
організацією
WGO²



Європейським
товариством
з педіатрії та інфекційних
хвороб ESPID³



Європейським товариством
з педіатрії, гастроентерології,
гепатології та нутриціології
ESPGHAN³



Американським управлінням
по санітарному нагляду
за якістю харчових продуктів
та медикаментів FDA⁴



Продовольчою та
сільськогосподарською
організацією
ООН FAO⁵



Асоціацію
неонатологів
України⁶

Пробіотики БіоГая містять у своєму складі запатентовані штами *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289.

1. БіоГая — один з пробіотиків, ефективність якого доведена у 217 міжнародних клінічних дослідженнях при різних патологіях травного тракту. 2. Guerner F., Sanders M.E., Eliakim R., et al. Probiotics and prebiotics // World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. — 2017. 3. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio F., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition // European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. — 2014. 4. Generally Recognized as Safe (GRAS) Determination of *Lactobacillus reuteri* Strain DSM 17938 // LLC Port Royal VA. — 2008. 5. <http://www.fao.org/home/> 6. Протокол №3 від 25.09.14 та протокол №02/06 від 02.06.15 згідно з експертними оцінками по харчовим добавкам БіоГая Пріобіотік. Дітячя крапля та БіоГая Протектіс з вітаміном D3. Краплі, проведеними під керівництвом проф. Т.К. Знаменської, президента «Асоціації неонатологів України» на базі відд. неонатології ДУ «ПАІ» НАМН України. Виробник: «БіоГая АБ», Швеція. • 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. Звіти 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 поливничним смаком, таблетки №20: 3/8-4090-64745 від 30.08.17; БіоГая Продентіс, пастилки №30: 3/8-3752-64746 від 17.07.17. DMUA.BG.18.11.03.

Д.В. Мальцев

Бронхомед Бальзам як засіб вибору патогенетичної і симптоматичної терапії гострих запальних хвороб респіраторної системи людини

Науково-дослідний інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 70-74. doi 10.15574/SP.2020.109.70

For citation: Maltsev DV. (2020). Bronchomed Balsam as a Remedy of Choice for Pathogenetic and Symptomatic Therapy of Acute Inflammatory Diseases of Respiratory System in Humans. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 70-74. doi 10.15574/SP.2020.109.70

Патогенетична та симптоматична терапія гострих вірусних інфекцій дихальної системи є наріжним каменем сучасних лікувальних підходів при цій патології. Бронхомед Бальзам — комбінований препарат рослинного походження патогенетичної та симптоматичної дії, що застосовується при застудних захворюваннях дихальних шляхів. Препарат виявляє протимікробну, муколітичну, бронхолітичну, відхаркувальну, протизапальну, заспокійливу та потогінну дію. В оглядовій статті наведено склад препарату в контексті терапевтичних ефектів її компонентів. Особливу увагу приділено анісовій олії, що містить такі активні інгредієнти, як анетол, шикимова кислота та лігнін-карбогідратні-протеїнові комплекси, що володіють протимікробною та імуномодулюючою діями. Обговорено вплив анісової олії на систему оксиду азоту та продукцію гамма-інтерферону, що є важливими компонентами протизапальної та антимікробної дії препарату. Виявлено, що введення комбінованого препарату рослинного походження Бронхомед Бальзам у комплекс лікування пацієнтів із гострими респіраторними вірусними інфекціями дає змогу ефективно купірувати основні симптоми захворювання за відсутності серйозних побічних ефектів, що вказує на терапевтичну ефективність і добру переносимість фітобальзаму. Лікувальний ефект препарату Бронхомед Бальзам обумовлений протизапальною, імуномодулюючою, відхаркувальною й антисептичною дією. Це дозволяє зменшити лікарське навантаження на організм пацієнта й оптимізувати симптоматичне та патогенетичне лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: Бронхомед Бальзам, гострі респіраторні вірусні інфекції, анісова олія.

Bronchomed Balsam as a Remedy of Choice for Pathogenetic and Symptomatic Therapy of Acute Inflammatory Diseases of Respiratory System in Humans

D.V. Maltsev

Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine at the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Pathogenetic and symptomatic therapy of acute viral infections of the respiratory system has been a stumbling block of modern therapeutic approaches for this pathology. Bronchomed Balsam is a combined herbal preparation with pathogenetic and symptomatic action, which is used for colds of the respiratory tract. This preparation has antimicrobial, mucolytic, bronchodilator, expectorant, anti-inflammatory, sedative and diaphoretic effect. This review presents the discussion of the composition of the preparation in the context of therapeutic effects of its components. In the focus of attention is anise oil, which contains such active ingredients as anethole, shikimic acid and lignin-carbohydrate-protein complexes, which have antimicrobial and immunomodulatory effects. Another point discussed is the effect of anise oil on the nitric oxide system and the production of interferon gamma, which are important components of the anti-inflammatory and antimicrobial action of the preparation. It has been established that the inclusion of the combined herbal preparation Bronchomed Balsam in the complex of treatment of patients with acute respiratory viral infections allows to effectively stop major symptoms of the disease (in the absence of serious side effects), which indicates the therapeutic efficacy of and good tolerance of to the phytobalm. The therapeutic effect of Bronchomed Balsam is due to its anti-inflammatory, immunomodulatory, expectorant and antiseptic action. This allows to reduce the drug load on the patient's body and to optimize the symptomatic and pathogenetic treatment of acute respiratory viral infections.

The author declares no conflicts of interest.

Key words: Bronchomed Balsam, acute respiratory viral infections, anise oil.

Бронхомед Бальзам как средство выбора патогенетической и симптоматической терапии острых воспалительных заболеваний респираторной системы человека

Д.В. Мальцев

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины

Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Патогенетическая и симптоматическая терапия острых вирусных инфекций дыхательной системы является камнем преткновения современных лечебных подходов при этой патологии. Бронхомед Бальзам – комбинированный препарат растительного происхождения патогенетического и симптоматического действия, применяется при простудных заболеваниях дыхательных путей. Препарат оказывает противомикробное, муколитическое, бронхолитическое, отхаркивающее, противовоспалительное, успокаивающее и потогонное действие. В обзорной статье представлен состав препарата в контексте терапевтических эффектов ее компонентов. Особое внимание уделено анисовому маслу, содержащему такие активные ингредиенты, как анетол, шикимовая кислота и лигнин-карбогидратный-протеиновые комплексы, обладающие противомикробным и иммуномодулирующим действиями. Обсуждено влияние анисового масла на систему оксида азота и продукцию гамма-интерферона, которые являются важными компонентами противовоспалительного и антимикробного действия препарата. Выведено, что включение комбинированного препарата растительного происхождения Бронхомед Бальзам в комплекс лечения пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями позволяет эффективно купировать основные симптомы заболевания при отсутствии серьезных побочных эффектов, что указывает на терапевтическую эффективность и хорошую переносимость фитобальзама. Лечебный эффект препарата Бронхомед Бальзам обусловлен противовоспалительным, иммуномодулирующим, отхаркивающим и антисептическим действием. Это позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм пациента и оптимизировать симптоматическое и патогенетическое лечение острыми респираторными вирусными инфекциями.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: Бронхомед Бальзам, острые респираторные вирусные инфекции, анисовое масло.

Патогенетична та симптоматична терапія гострих вірусних інфекцій дихальної системи є наріжним каменем сучасних лікувальних підходів при цій патології, зважаючи на обмежене застосування етіотропних засобів. Для успішного одужання без ускладнень важливо раціонально підібрати лікарський засіб, що впливає на патогенез хвороби та чинить виразний симптоматичний ефект. Необхідно забезпечити не тільки протизапальний і відхаркувальний впливи, але й досягнути певного антимікробного ефекту, що дасть змогу знизити вірусне навантаження під час гострого епізоду і зменшити ризик бактеріальних ускладнень у період реконвалесценції. Серед симптоматичних ефектів важливим є досягнення протикашльового, знеболювального, відволікаючого, заспокійливого та бронхолітичного впливів. Для уникнення поліпрагмазії доцільно застосовувати комплексні препарати багатоконпонентного складу, що одночасно чинять збалансовану багатовекторну патогенетичну та симптоматичну терапевтичну дію. Одним із прикладів такого лікарського засобу, запропонованого на фармацевтичному ринку України, є Бронхомед Бальзам. Це комбінований препарат рослинного походження патогенетичної та симптоматичної дії, який застосовується при застудних захворюваннях дихальних шляхів. Препарат завдяки комплексному складу виявляє протимікробну, муколітичну, бронхолітичну, відхаркувальну, протизапальну, заспокійливу та потогінну дію.

Діючі речовини Бронхомед Бальзаму такі: ментол (левоментол), анісова олія та настоянка перцю. При цьому 5 мл розчину Бронхомед Бальзаму містять 1,0 мг ментолу (левоментолу), 0,0035 мл анісової олії та 0,025 мл настоянки перцю. До складу препарату входять допоміжні речовини, які посилюють і розширюють терапевтичні ефекти основних інгредієнтів лікарського засобу, зокрема олія імбиру, олія гвоздикова, олія м'яти перцевої, гліцерин, розчин глюкози, сахароза, трагакант, бензойна кислота, карамель, настоянка бензоїну, толуанський бальзам, 90% етанол та очищена вода.

Анісова олія має відхаркувальні властивості, спазмолітичну, противірусну та антибактеріальну дію. Основними джерелами її є аніс звичайний (*Pimpinella anisum*) та бадьян анісовий, або японський зірчастий аніс (*Illicium anisatum*), що відрізняються за складом компонентів [7].

Сухі плоди анісу звичайного містять 1,2–3,5% (іноді 6%) ефірної олії, 16–28% жирної

олії, до 19% білкових речовин, а також цукор і органічні кислоти. Головні компоненти ефірної олії анісу звичайного – анетол (80–90%) і метилхавікол (10%). Крім того, олія містить анісовий альдегід, анісовий кетон, анісовий спирт, анісову кислоту, α -фелландрен, α -пінен, дипентен, камфен, ацетальдегід та аніскетон. Водночас провідним компонентом олії бадьяну анісового є шикимова кислота, хоча цей компонент міститься у складі *Pimpinella anisum*.

Шикимова кислота – це органічна моноциклічна одноосновна мононенасичена тригідроксимонокарбонова кислота (рис. 1), що є інтермедіатом у метаболічному шляху, який отримав назву шикиматного. Завдяки цьому шикимова кислота є попередником синтезу таких важливих сполук, як феніланінін, тирозин, триптофан, пара-амінобензоат та убіхінон. Уперше її виділив у 1885 р. Йоганн Фредерік Ейкман із насіння бадьяну анісового. З природної шикимової кислоти в ході багатоступінчастого синтезу отримують озельтамівір – активну речовину специфічного медикаменту проти вірусу грипу. Як відомо, озельтамівір пригнічує фермент нейрамінідазу на поверхні вірусних частинок грипу та попереджає таким чином проникнення вірусу в клітини дихальних шляхів та його подальше поширення в організмі. Тому шикимова кислота анісу чинить виразний противірусний вплив, що може бути корисним при гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ).

Анетол – ароматичний ефір, що становить 80–90% хімічного складу анісової олії (рис. 2). Анетол складається з двох ізомерів (цис- і транс-). Найбільше значення має транс-анетол. Транс-

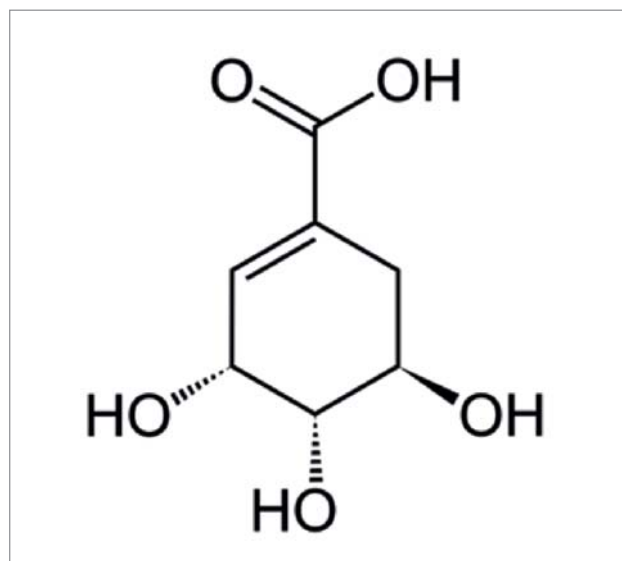


Рис. 1. Зображення молекули шикимової кислоти

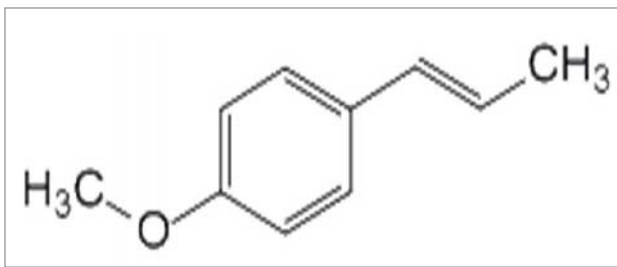


Рис. 2. Зображення хімічної формули анетолу

анетол — рідина, що володіє солодким смаком і специфічним запахом анісу. Має антисептичні, у тому числі протибактеріальні та противірусні, властивості. Також діє як протизапальний, антиалергічний, відхаркувальний, спазмолітичний, судинорозширювальний засіб [8].

Camila Fernanda Esteva^{o-Silva} et al. у спеціально спланованому експериментальному дослідженні показали протизапальні властивості анетолу, що полягали в різкому послабленні хемотаксису лейкоцитів під час гострого запалення, зокрема, у сповільненні міграції клітин у вогнище ураження під впливом таких стимулів, як fMLP, LTB₄ та carrageenan [2]. Натомість Mariam M Al-Omagi et al. в іншому експерименті продемонстрували виразні імуномодулюючі властивості анетолу, що полягали в різкому посиленні проліферативної реакції лімфоцитів на фітогемаглютинін та підвищенні синтезу молекул оксиду азоту макрофагами при стимуляції ліпополісахаридами бактерій [1].

Лігнін-карбогідратні-протеїнові комплекси, що містяться у складі олії *Pimpinella anisum*, чинять виразні імуномодулюючий та противірусний ефекти [4]. Наразі відомі три активні компоненти — LC1, LC2 та LC3, що володіють подібними впливами на вірусну репродукцію та стан імунореактивності організму-хазяїна. Діють як молекулярні шаблони, що активують шаблонрозпізнавальні рецептори клітин природженого імунітету, запускаючи імунну реакцію проти патогенів. Такі комплекси перешкоджають адсорбції вірусних частинок на рецепторах чутливих клітин і чинять пряму інактивуючу дію на вільні віріони вірусів. Продемонстрована їх здатність пригнічувати репродуктивну активність вірусів простого герпесу 1 і 2 типів, цитомегаловірусу, вірусу кору, флавівірусів, коронавірусів. Водночас, відзначається вплив таких комплексів на імунну систему, зокрема, на продукцію прозапального цитокіна інтерлейкіна 1β та антизапального посередника — інтерлейкіна 10.

Крім того, лігнін-карбогідратні-протеїнові комплекси активують синтез mRNA iNOS, що

призводить до залучення системи оксиду азоту (NO), через яку реалізується частина їх терапевтичних ефектів в організмі людини.

Оксид азоту, окрім відомої вазогенної дії, володіє виразними імуномодулюючими властивостями, потенціюючи функціональну активність ряду клітин природженого імунітету та імунокомпетентних клітин. Крім того, NO бере участь у процесах руйнування мікроорганізмів у фаголізосомах макрофагів і нейтрофілів, що є важливими компонентами протибактеріального природженого імунітету організму людини. Зокрема, виразні бактерицидні властивості має похідний NO — пероксинітритний аніон (ONOO⁻). Відомі й прямі протибактеріальні властивості NO. Зокрема, цей агент здатен пригнічувати рибонуклеотидредуктазу бактеріальних клітин, що сповільнює обмін ДНК і, як наслідок, затримує розмноження мікроорганізмів. Крім того, NO сприяє накопиченню двоспіральних пошкоджень (*double stranded breaks*) у молекулах ДНК бактерій, що призводить до дегенерації їх генетичного матеріалу. Цей агент модифікує бактеріальні білки, знижуючи їх функціональну активність, спричиняє окисдацію мембранних ліпідів та втручається у зв'язки між іонами заліза та гемом і сіркою всередині бактеріальних клітин, що доповнює бактеріостатичну дію цієї молекули (рис. 3). NO володіє деякими віруцидними властивостями, сприяючи деструкції віріонів вірусів, однак все ж таки переважають віростатичні ефекти цієї молекули, що реалізуються завдяки пригніченню активності вірусних протеаз і транскрипційних факторів [5].

Оксид азоту є одним із ключових компонентів противірусного ефекту системи інтерферонів організму людини, особливо гамма-інтерферону. Як відомо, гамма-інтерферон — ключовий цитокін, що регулює специфічну клітинну імунну відповідь проти інтрацелюлярних патогенів, до яких належать віруси та деякі види бактерій [9]. Відповідно до цього, Guus F. Rimmelzwaan et al. в експерименті показали здатність NO глибоко пригнічувати репродуктивну активність вірусу грипу в чутливих клітинах, перешкоджаючи розвитку активної інфекції [6].

Ментол, інший основний компонент Бронхомед Бальзаму, чинить спазмолітичну, антисептичну, місцевоанестезуючу дію, сприяє очищенню дихальних шляхів від слизу. Настоянка перцю чинить відволікаючий ефект.

З-поміж допоміжних речовин Бронхомед Бальзаму слід відзначити, що олія імбиру має

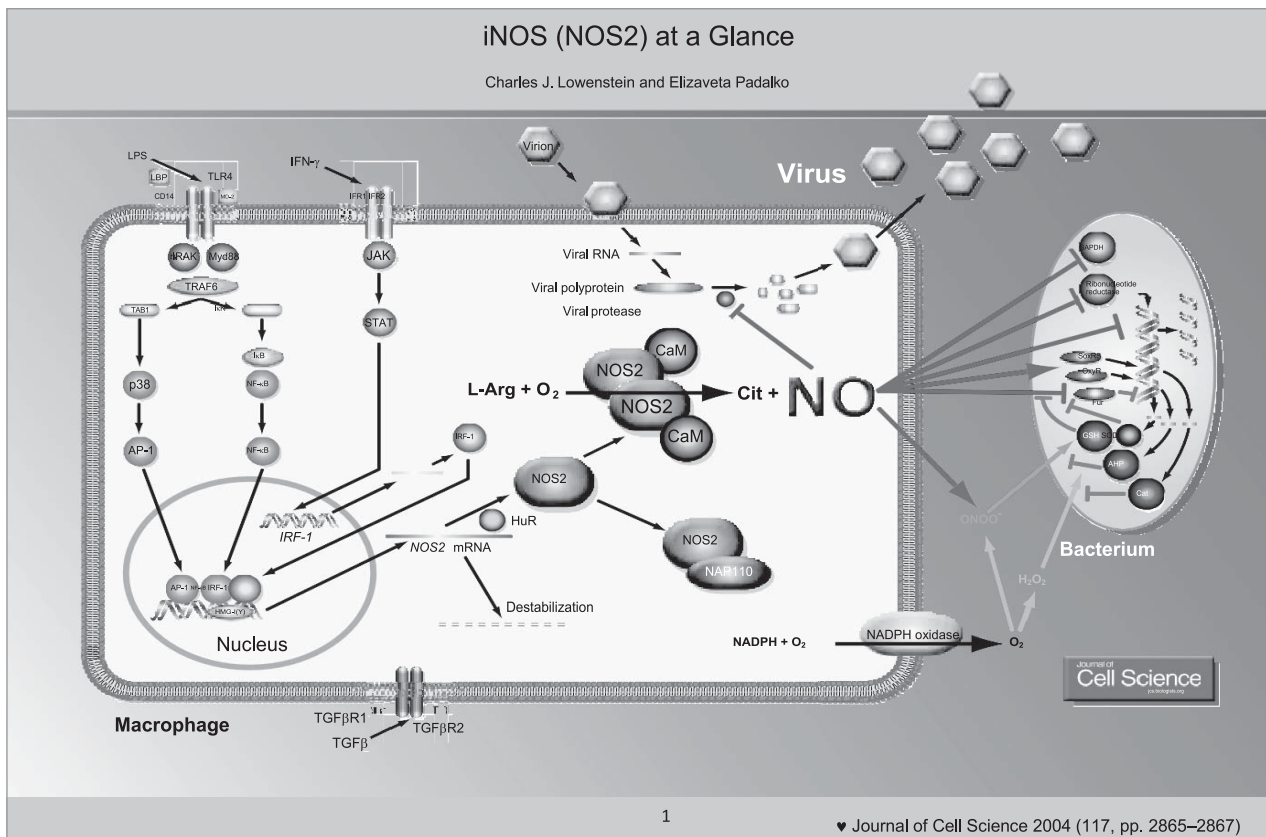


Рис. 3. Система оксиду азоту та її антивірусні й антибактеріальні ефекти (за Lowenstein Charles J.).

знеболювальну, протизапальну, місцевоанестезуючу дію, гвоздикова олія дає спазмолітичний і антисептичний ефекти, а олія м'яти чинить протимікробний і відхаркувальний вплив.

Завдяки багатокомпонентній взаємодоповнюючій терапевтичній дії, основу якої забезпечує висока доза олії анісу, яка містить шикимову кислоту, анетол та лігнін-карбогідратні-протейнові комплекси та індукує систему NO і продукцію гамма-інтерферону, Бронхомед Бальзам має суттєві переваги перед іншими засобами патогенетичної та симптоматичної терапії ГРВІ в людей, поєднуючи протизапальні, імуномодулюючі та протимікробні ефекти.

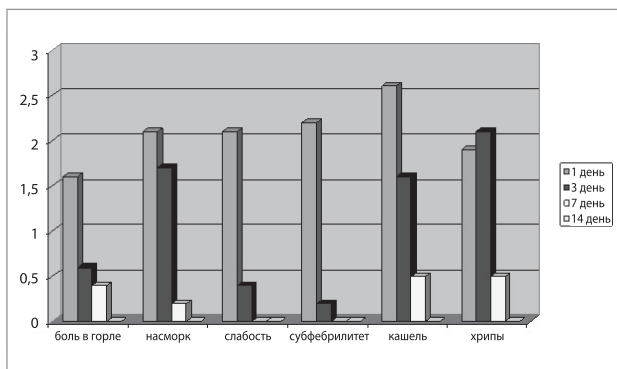


Рис. 4. Динаміка виразності клінічних проявів ГРВІ у дітей під впливом терапії Бронхомед Бальзамом (за Уманець Т.В. та ін.).

Бронхомед Бальзам застосовують внутрішньо. Дорослим та дітям віком від 12 років доза препарату становить 2 чайні ложки (10 мл) щогодини або по 3 чайні ложки (15 мл) кожні 2–3 години протягом 7–14 днів, а за потреби – і довше. Дітям віком 6–12 років Бронхомед Бальзам призначають по 1 чайній ложці (5 мл) щогодини або по 2 чайні ложки (10 мл) кожні 2–3 години, а дітям віком 3–6 років – по 1 чайній ложці (5 мл) кожні 2 години. Перед застосуванням пляшечку слід струсити, що є важливим моментом для гомогенізації вмісту. Рекомендовано не застосовувати більше 6 доз препарату протягом однієї доби. Пацієнтам літнього віку слід призначати такі ж самі дози, що і для дорослих. Препарат можна застосовувати вагітним.

Результати клінічних досліджень, проведених під керівництвом професора Уманець Т.В., свідчать про виразний позитивний патогенетичний і симптоматичний ефекти Бронхомед Бальзаму при ГРВІ в дітей зі швидким досягненням сприятливого результату щонайменше в 71,4% випадків (рис. 4) [3]. Особливо швидкою і виразною є динаміка таких клінічних симптомів ГРВІ, як загальна слабкість, гіпертермія і біль у горлі. Відзначається різке зменшення таких проявів вже в перші 3 доби

лікування, тому важливим є раннє призначення Бронхомед Бальзаму за найперших симптомів хвороби, що може сприяти певному модифікуючому впливу препарату на весь перебіг захворювання.

Введення комбінованого препарату рослинного походження Бронхомед Бальзам у комплекс лікування пацієнтів із гострими респіраторними вірусними інфекціями дає змогу ефективно купірувати основні симптоми захворювання за відсутності серйозних побічних

ефектів, що вказує на терапевтичну ефективність і добру переносимість фітобальзаму.

Лікувальний ефект препарату Бронхомед Бальзам обумовлений протизапальною, імуномодулюючою, відхаркувальною й антисептичною дією. Це дозволяє зменшити лікарське навантаження на організм пацієнта й оптимізувати симптоматичне та патогенетичне лікування ГРВІ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Batault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. (2013). Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *European journal of nutrition*. 52 (2): 429–441.
- Bikle DD. (2016). Extraskeletal actions of vitamin D. *Annals of the New York academy of sciences*. 1376 (1): 29.
- Bottcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, Jakobsson T, Bjorksten B. (2008). Low breast milk TGF- β 2 is induced by *Lactobacillus reuteri* supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatric allergy and immunology*. 19 (6): 497–504.
- Chirillo AL, Boccia E et al. (2005, May 4–7). Effectiveness of *L. reuteri* in patient with atopic dermatitis and cow milk intolerance. Preliminary study. Conference presentation abstract. Italian Society for Clinical Allergy and Immunology Congress (SIAIC). Rome: 08.
- Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, Shamir R. (2017). Vitamin D in European children—statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *European Journal of Pediatrics*. 176 (6): 829–831.
- Holick MF, Chen TC. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 87 (4): 1080S–1086S.
- Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 357 (3): 266–281.
- Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. (2012). Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 66 (11): 1234–1241.
- Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. (2013). Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 98 (7): 2944–2951.
- Kvashnina LV. (2017). Vitamin D v rizni periody dytynstva: shcho my znaiemo, shcho neobkhidno pam'iataty i shcho zabuly – Zdorov'ia Ukrainy. 4 (43): 29–31. [Квашніна ЛВ. (2017). Вітамін D у різні періоди дитинства: що ми знаємо, що необхідно пам'ятати і що забули? *Здоров'я України*. 4 (43): 29–31].
- Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedon JC. (2011). Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 127 (5): 1087–1094.
- Maidannyk VH. (2017). Vitamin D, imunna systema i profilaktyka hostrykh respiratornykh infektsii. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 11 (4): 38–53. [Майданник ВГ. (2017). Вітамін D, імунна система і профілактика гострих респіраторних інфекцій. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 11 (4): 38–53].
- Miyamoto KI, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, Pike JW. (1997). Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Molecular Endocrinology*. 11 (8): 1165–1179.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Ramos-Abad L. (2016). Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics*. 85 (2): 83–106.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Rudenka E. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 175: 125–135.
- Povorozniuk VV, Pludovski P. (2014). Defitsyt ta nedostatnist vitaminu D: epidemiolohiia, diahnozyka, profilaktyka ta likuvannia. *Donetsk: Vydavets Zaslavskiyi Olu*. [Поворознюк ВВ, Плудовські П. (2014). Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. *Донецьк: Видавець Заславський ОЮ*].
- Savino F, Ceratto S, Poggi E, Cartosio ME, Cordero di Montezemolo L, Giannattasio A. (2015). Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Beneficial microbes*. 6 (3): 245–251.
- Trochoutsou A, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. (2015). Vitamin-D in the immune system: genomic and non-genomic actions. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 15 (11): 953–963.
- Wacker M, Holick MF. (2013). Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 5 (1): 111–148.
- Wagner CL, Greer FR. (2008). Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 122 (5): 1142–1152.

Відомості про авторів:

Мальцев Дмитро Валерійович — к.мед.н., лікар-імунолог вищої категорії, керівник лабораторії імунології та молекулярної біології НДІ експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. Перемоги, 34; тел.: (044) 456-91-13.
Стаття надійшла до редакції 11.06.2020 р., прийнята до друку 06.09.2020 р.

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

Синдром бронхіальної обструкції у дітей (візинг, свистяче дихання)

Клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Риков Олексій Аркадійович	керівник групи, медичний директор з педіатрії ММ «Добробут», лікар-педіатр вищої категорії
Фещенко Олена Василівна	завідувачка педіатричного відділення ДМЦ «Добробут», лікар-педіатр вищої категорії
Горолевич Світлана Миколаївна	лікар-педіатр вищої категорії
Москвіна Наталія Анатоліївна	лікар-алерголог дитячий та дорослий ДМЦ «Добробут»
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н., ст.н.с., заступник голови робочої групи з методології

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом



Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



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

Переклад здійснено за допомогою Громадської організації «М-GATE»

Джерела, які використовувались при написанні даної Настанови:

1. American thoracic society documents. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing (<https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201604-0694ST>) (копія з екрану 19.02.2019)
2. ERS task force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach (<https://erj.ersjournals.com/content/erj/32/4/1096.full.pdf>) (копія з екрану 19.02.2019)
3. Standard treatment guidelines Management of Management of common Respiratory Infections in Children in India July 2016 (<http://clinicalestablishments.gov.in/WriteReadData/4671.pdf>) (копія з екрану 19.02.2019)
4. The wheezing child: an algorithm (Stephen Oo, Peter Le Souëf) (<https://www.racgp.org.au/afp/2015/june/the-wheezing-child-an-algorithm/>) (копія з екрану 19.02.2019)
5. Preschool wheezing phenotypes. Andrew Bush, 1–3 Prasad Nagakumar (<https://emj.europeanmedical-group.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/01/Preschool-Wheezing-Phenotypes.pdf>) (копія з екрану 19.02.2019)
6. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008 (<https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2014/01/29/09031936.00199913.full.pdf>) (копія з екрану 19.02.2019)
7. Algorithms in PEDIATRICS by Anand S Vasudev, Nitin K Shah. 2017. «Recurrent Wheezing in Infants and Preschool children» (стор 312–316) (https://books.google.com.ua/books?id=PXk4DwAAQBAJ&pg=PA316&lpg=PA316&dq=Classification+and+pharmacological+treatment+of+preschool+wheezing:+changes+since+2008&source=bl&ots=C9uSbM4fgA&sig=ACfU3U0zqebo_BsJm0fO2Dqcr13gpqBr9Q&hl=ru&sa=X&ved=2ahUKewj0u4yctMjgAhVFi8MKHUGMA0cQ6AEwBH0ECAYQAQ#v=onepage&q=Classification%20and%20pharmacological%20treatment%20of%20preschool%20wheezing%3A%20changes%20since%202008&f=false) (копія з екрану 19.02.2019)
8. GINA Report, Global Strategy for Aathma Management and Prevention 2018 (https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf) (копія з екрану 19.02.2019)

9. Bronchospasm (Child) (<https://www.mountnittany.org/articles/healthsheets/34835>) (копія з екрану 17.02.2019)
10. ERS Annual Congress Munich 6–10 September 2014 (<https://www.ers-education.org/lrmedia/2014/pdf/244343.pdf>) (копія з екрану 18.02.2019)
11. Management of viral-induced wheezing in the preschool child (<https://www.semanticscholar.org/paper/Management-of-viral-induced-wheezing-in-the-child-Bryson/903cc95e05295c12f42e6d9f10ca2b70d0aa0a2e>) (копія з екрану 19.02.19)
12. Assessing wheeze in pre-school children (<https://bpac.org.nz/bpj/2013/november/wheeze.aspx>) (копія з екрану 17.02.2019)
13. Підхід до дитини із свистячими хрипами — за матеріалами UPTODATE

Список скорочень:

БОС — бронхобструктивний синдром
АТС — Американська Торакальна Спільнота
ЄРТ — (ERS) — Європейське Респіраторне Товариство
ЕВВ — (episodic viral wheezing) — епізодичний вірусний візинг
МТВ — (multiple trigger wheeze) — мультитригерний візинг
БАЛ — бронхоальвеолярний лаваж
ІГКС — інгаляційні кортикостероїди
РСВ — респіраторно-синцитіальний вірус
ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція
БА — бронхіальна астма
HRV — риновірус людини
ГРВІ — гостра респіраторно-вірусна інфекція
ІВДШ — інфекція верхніх дихальних шляхів
ПББ — персистуючий бактеріальний бронхіт
ЗББ — затяжний бактеріальний бронхіт (protracted bacterial bronchitis, PBB)
НДШ — нижні дихальні шляхи
ШДБД — швидкодіючі β_2 бронходилататори
АРІ — (Asthma Predictive Index) — прогностичний індекс астми
O₂ — кисень
SpO₂ — сатурація кисню
МКХ — міжнародна класифікація хвороб
ВІТР — відділення інтенсивної терапії/реанімації
в/м — внутрішньом'язова ін'єкція
п/ш — підшкірна ін'єкція
мг — міліграм
ЧД — частота дихання
ЧСС — частота серцевих скорочень
ГЕР — гастроєзофагеальний рефлюкс

Діагноз: свистяче дихання — візинг

Передмова робочої групи

На даний час в Україні діє наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія», згідно з яким лікування гострого обструктивного бронхіту не відображає єдиної думки щодо диференціації синдрому, тактики лікувальних заходів, тривалості лікування, а також конкретизації дозування медикаментозної терапії. Станом на тепер тільки проведення бронхолітичної терапії, відображене в Наказі, має достатню доказову базу.

У зв'язку з необхідністю більш широкого розкриття питання БОС у дітей та обмеженістю діючих алгоритмів, виникла необхідність звернутися до світових джерел, систематизувати міжнародні дані та більше заглибитися у поняття цього синдрому, його диференціацію та способи лікування.

Під час пошуку першоджерел робоча група стикнулася з тим, що в світі на даний момент існує всього декілька офіційних настанов щодо БОС з акцентом на його основному клінічному прояві у вигляді візингу (англ. — wheezing): «*American thoracic society documents Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing*» та «*ERS task force Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*», які ґрунтуються на аналізі літературних даних і певних дослідженнях щодо цього питання та не мають високоякісної доказової бази. Майже щороку оновлюється гайдлайн з управління БА («*GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*»). Досі є відкритим та обговорюється питання щодо критеріїв відокремлювання БОС та БА і тактики терапії-контролю нападів при БОС. Наша робоча група систематизувала міжнародні дані та оформила їх у локальну клінічну Настанову, метою якої було створення локального клінічного Протоколу надання первинної та вторинної медичної допомоги. За основу даної Настанови було взято «*American thoracic society documents Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing*», «*ERS task force Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*», «*Standard treatment guidelines Management of Management of common Respiratory Infections in Children in India July 2016*».

Вступ

Бронхообструктивний синдром — це збірний термін, який включає симптомокомплекс специфічних клінічних проявів порушення бронхіальної прохідності, що має у своїй основі звуження або оклюзію НДШ (див. Додаток 1).

Бронхіальна обструкція — це утруднення дихання з подовженим видихом і свистячими хрипами (візингом), нерідко чутними на відстані.

Bronchospasm (Child)

Коли дитина дихає, повітря потрапляє вниз по її трахеї і через бронхи в легені. Якщо бронхи подразнені і запалені, вони можуть звужитись. Це відбувається, тому що м'язи навколо повітряних проходів спазмуються, що ускладнює дихання. Цей стан називається **бронхоспазмом**.

Бронхоспазм ускладнює процес видихання. Це викликає хрипи (візинг) при видиху. Хрипи при такому стані (візинг) — це свистячий звук, викликаний диханням через звужені дихальні шляхи. Бронхоспазм також може викликати частий кашель без звуку хрипів. Дитина з бронхоспазмом може кашляти або дихати з візингом. Запалена ділянка продукує слиз. Слиз може частково блокувати дихальні шляхи. М'язи грудної клітки можуть бути спазмованими.

The wheezing child: an algorithm (Stephen O.O, Peter Le Souëf) (стор. 361)

Візинг визначається як безперервний пронизливий «мелодійний звук» або «поліфонія», тому що звуки походять з бронхів малого калібру під час видиху та резонують у різних ділянках з різною висотою через різний ступінь обструкції та різні розміри бронхів. Візинг є кінцевим результатом спазму НДШ і обмеження потоку видиху незалежно від основної причини.

Коментар робочої групи. Синдром бронхіальної обструкції (БОС) — це синдромальний діагноз, як синдром він є гетерогенним і може бути проявом багатьох захворювань. БОС, за даними опрацьованих джерел, найчастіше зустрічається у дітей дошкільного віку.

Підхід до дитини з свистячими хрипами — За матеріалами UpToDate

Кашель є симптомом, що зазвичай супроводжує візинг. Характер асоційованого з візингом кашлю (вологий або сухий) може допомогти у визначенні етіології захворювання. Вологий кашель зазвичай виникає у результаті надлишкової продукції слизу — переважно через інфекцію або запалення (наприклад, бронхоектази, муковісцидоз, первинна цилиарна дискінезія, астма і хронічна аспірація). На противагу цьому, ізольований бронхоспазм або механічні причини звуження дихальних шляхів (наприклад: астма, трахеомалія або здавлення дихальних шляхів, чужорідне тіло, судинне кільце) зазвичай супроводжуються сухим кашлем. Проте завжди є ймовірність того, що первинна причина вже ускладнилася вторинним процесом, що робить діагностику на основі характеру кашлю значно складнішою (наприклад, механічна обструкція може

призвести до порушення кліренсу слизу, що призводить до інфекції дихальних шляхів і вологого характеру кашлю).

Візинг (свистяче дихання, сухі дистантні хрипи) — поширений симптом у дітей молодшого віку з БОС. Діагностика та лікування цього стану — складне завдання, адже остаточний діагноз встановлюється методом виключення.

The wheezing child: an algorithm (Stephen O.O, Peter Le Souëf)

З огляду на складність опису візингу, іноді єдиним практичним способом отримати чітке уявлення про нього є спроба відтворити такий звук для лікаря. Найпростішим методом є прохання до батьків зробити відповідні аудіо- та відеозаписи, використовуючи смартфони.

Точна причина візингу у дітей може бути незрозумілою, особливо у дітей дошкільного віку (<6 років). Підхід, заснований на історії захворювання та реакції на лікування, часто допомагає диференціювати діагнози.

Візинг — це поширений стан у дітей молодшого віку. Близько 20% пацієнтів хворіють у дитинстві та принаймні 40% дітей віком до 6 років мали щонайменше один епізод візингу. Діагностика і лікування цього симптому є складним завданням через брак діагностичних прийомів та різноманітність діагнозів. Медична література щодо цього питання малодоступна через те, що синдром візингу має безліч визначень. Якщо йдеться про астму, до цього визначення відносять вірус-індукований візинг, візинг у дітей дошкільного віку, епізодичний вірусний візинг та мультитригерний візинг. Такі визначення сформовані у спробі ідентифікувати фенотипові групи, що може бути корисним для диференційного підходу до лікування. Проте у клінічній практиці невелика кількість дітей підпадає під чітко визначену дефініцію; більшість з них мають спектр симптомів різної важкості кожний.

Методологія

American thoracic society documents. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing (стор. 356–358)

У більшості випадків епізоди візингу є м'якими та легко лікуються. Однак у деяких дітей розвивається рецидивний або стійкий (персистуючий) візинг, який часто буває важким.

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018 (стор. 100)

Персистуючим вважають такий візинг, що виникає у дитини віком до трьох років і не зникає після віку шести років.

Management of viral-induced wheezing in the preschool child (стор.30)

Рецидивним вважають візинг, що повторюється не менше трьох разів на рік.

American thoracic society documents. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing (стор. 356–358)

Такі діти часто потрапляють до дитячого пульмонолога для подальшого ведення та лікування. Існують діагностичні рекомендації для дітей старшого віку з астмою, проте немає подібних настанов для дітей з візингом. Візинг у дітей є поширеною проблемою, але не існує клінічних рекомендацій для оцінки дітей з періодичним чи стійким візингом, який не полегшується та не стримується стандартною терапією. У 2009 р. при опитуванні педіатрів — членів Американської Торакальної Спільноти (АТС) було з'ясовано, що візинг у дітей є одним з найактуальніших питань, щодо якого лікарі бажали б мати настанову. Для вирішення цієї проблеми АТС скликав Комітет педіатрів-пульмонологів з клінічним та дослідницьким досвідом, аби розробити засновані на доказах (evidence-based) рекомендації з діагностики візингу у дітей. Комітет АТС з розробки рекомендацій визначив клінічні питання, пов'язані з проблемами мінливості та суперечливості у діагностиці хворих дітей. Члени комітету провели синтез заснованих на проведених дослідженнях практичних доказів за допомогою підходу до класифікації, оцінки, розробки та аналізу рекомендацій (GRADE). Синтез доказів був використаний з метою донести формулювання та класифікацію рекомендацій.

ERS Annual Congress Munich 6–10 September 2014(стор. 5)

Симптоми візингу та задишки дуже часто зустрічаються у дітей дошкільного віку. Приблизно одна дитина з трьох має принаймні один епізод візингу до досягнення віку трьох років. Батьки

по-різному розуміють термін «візинг», але підтверджений лікарем візинг пов'язаний з обструкцією НДШ. Навіть серед дітей з підтвердженим лікарем візингом існує значна клінічна неоднорідність: діти значно відрізняються за ступенем важкості та частотою епізодів візингу, а також за іншими клінічними характеристиками. Через цю гетерогенність і незважаючи на поширеність візингу є відносно мало доказових даних щодо патофізіології та лікування візингу у дошкільнят.

Багато дітей дошкільного віку з візингом звільняються від цього симптому у віці від 3 до 8 років. Це відрізняє дошкільний візинг від більш стійкої астми у віці старшого дитинства і підлітковому віці, а також ілюструє неоднорідність візингу у цій віковій групі. Однак донедавна у Міжнародних рекомендаціях з ведення астми не було окремих рекомендацій для дітей дошкільного віку. У 2008 р. робоча група Європейського Респіраторного Товариства (ЄРТ) опублікувала звіт щодо класифікації, діагностики та ведення дошкільного візингу, заснований на систематичній оцінці наявної на той час літератури. Одним з основних висновків робочої групи було те, що «докази, на яких ґрунтуються рекомендації, є обмеженими» і що «поточні рекомендації найімовірніше зміняться, коли буде більше доступних доказів».

Класифікація

У 2008 році робоча група ЄРТ рекомендувала розрізняти епізодичний вірусний візинг (EVW, episodic viral wheezing) — візинг тільки під час або після вірусної інфекції та мультитригерний візинг (MTW, multiple trigger wheezing) — візинг у відповідь не тільки на вірусні інфекції, але і на інші провокуючі чинники (тригери), і запропонувала диференційований підхід для стримуючої терапії: монтелукаст як перший вибір лікування для EVW та інгаляційні кортикостероїди (ІГКС) для MTW.

ERS task force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach (стор.1098–1099)

Епізодичний (вірусний) візинг

Епізодичний (вірусний) лізинг визначається як візинг у дискретному вигляді, коли дитина добре себе почуває між епізодами візингу. Хоча цей фенотип зустрічається не тільки у дошкільній віковій групі, видається, що він є найбільш поширеним у дітей дошкільного віку.

Як правило, цей фенотип пов'язаний з клінічними ознаками вірусної інфекції дихальних шляхів, хоча в клінічній практиці мікробіологічні діагностичні дослідження виконуються рідко. Найбільш поширеними його збудниками є риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ), коронавірус, метапневмовірус людини, вірус парагрипу та аденовірус. Повторні епізоди, як правило, відбуваються сезонно.

Епізодичний (вірусний) візинг найчастіше зменшується з плином часу, зникаючи до 6-річного віку, але може продовжуватися як епізодичний візинг у шкільному віці, змінитися на мультитригерний візинг або зникнути в старшому віці.

Preschool wheezing phenotypes. Andrew Bush, 1–3 Prasad Nagakumar (стор 96)

EVW: Інвазивні дослідження, включаючи бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ) та ендобронхіальну біопсію, показали *відсутність доказів еозинофільного запалення дихальних шляхів*. Фенотип EVW являє собою незапальну (або, принаймні, не еозинофільну), можливо, фіксовану, обструкцію повітряного потоку з перемінною обструкцією, *яка може бути спричиненою бронхоспазмом, але також може наставати через набряк дихальних шляхів або наявність слизу. Гострими тригерами є вірусна та імовірна бактеріальна інфекція.*

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018 (стор. 100)

Свистячі хрипи у віковій групі 0–5 років є вкрай гетерогенною патологією, а їх наявність не завжди свідчить про наявність бронхіальної астми (БА). Свистячі хрипи у багатьох малюків можуть спостерігатися при вірусних інфекціях.

Підхід до дитини з свистячими хрипами — За матеріалами UpToDate (стор. 15)

Віруси сімейства *Paramyxoviridae* (наприклад, РСВ та вірус парагрипу) і сімейства *Picornaviridae* (наприклад, людські риновіруси) є частими провокаторами візингу у дітей раннього віку. *Metapneumovirus* — ще один член сім'ї *Paramyxoviridae*, — нещодавно був також визнаний людським патогеном, здатним призводити до інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів, що супроводжуються візингом. Таким чином, вірусні дослідження можуть бути корисними в підтвердженні етіології візингу у дітей раннього віку із симптомами, що вказують на бронхіт.

The wheezing child: an algorithm (Stephen Oo, Peter Le Souëf) (стор. 361)

Питання взаємозв'язку вірусних інфекцій та візингу вирішується протягом останніх 10 років. З появою чутливих методів — полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) — віруси можуть бути виявлені у 80–90% дітей із загостренням БА. Дві третини таких випадків викликані риновірусом (HRV) — вірусом, який зазвичай визначають як причину застуди. Поміж загостреннями БА значно зменшується рівень виявлення вірусів (12–41%), риновірусу зокрема (12–28%), що свідчить про кореляцію між вірусами/риновірусом та загостренням БА. Загалом значна частка ГРВІ у дітей (15–48,5%) припадає на риновірус, проте виявлення риновірусу все ж таки вище при загостреннях БА.

У дослідженні Tucson Children's Respiratory Study було встановлено, що більшість дітей, які мали візинг у молодшому віці, вже не мали цієї симптоматики у віці шести років. Починаючи з цього віку, лише одна дитина з 5-ти «переростає» ці симптоми до досягнення 19-річного віку. Діти, які їх «не переросли», як правило, мали алергію на шерсть тварин, більш виразну клінічну картину та більш стійкі симптоми. *Питання, чи слід вважати астматиками дітей з тимчасовим (епізодичним) візингом при вірусних захворюваннях, ще досі обговорюється, і розділення цих двох груп не завжди є чітким. У зв'язку з цим складно визначити, коли свистячі хрипи при респіраторній інфекції дійсно є початковим або рецидивним клінічним проявом БА дитячого віку.*

Хоча вірусна інфекція дихальних шляхів є найпоширенішим тригерним чинником візингу у дітей дошкільного віку, деякі діти також мають візинг у відповідь на інші тригери.

Мультитригерний лізинг

Preschool wheezing phenotypes. Andrew Bush, 1–3 Prasad Nagakumar (стор. 96)

Фенотип *MTW* — це еозинофільне запалення, частіше з фіксованою обструкцією повітряного потоку, яка може бути і змінною, спричиненою стенозом бронхів, але також вірогідно є компонентою набряку дихальних шляхів і слизу, при гострих вірусних та, ймовірно, бактеріальних тригерах.

MTW: За припущенням, отриманим з інвазивних досліджень, такі діти мають *класичне еозинофільне запалення*, і їх слід лікувати так само, як і дітей шкільного віку.

ERS task force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach (стор. 1099)

Систематичних досліджень інших тригерів не вистачає. Підручник, написаний двома експертами в цій галузі, свідчить про *негативний вплив тютюнового диму та алергенів, які є важливими тригерами; деякі діти також можуть мати візинг у відповідь на туман, плач/крик, сміх або фізичні вправи*. Хоча багато хто вважає, що мультитригерний візинг у дітей дошкільного віку відображає хронічне алергічне запалення дихальних шляхів (отже, можуть бути класифіковані як астма), але є мало доказів на підтвердження.

Preschool wheezing phenotypes. Andrew Bush, 1–3 Prasad Nagakumar (стор. 93, 95–96)

Між двома фенотипами візингу є об'єктивні відмінності: при *MTW*, у порівнянні з *EVW*, наявна гірша непрохідність повітряного потоку і змішування газу, а також є свідчення еозинофільного запалення дихальних шляхів. Є свідчення фіксованої обструкції повітряного потоку, а також

Таблиця 1

**Класифікація фенотипів візингу
(Algorithms in PEDIATRICS by Anand S Vasudev, Nitin K Shah. 2017.
«Recurrent Wheezing in Infants and Preschool children»)**

Особливості	Епізодичний вірусний візинг	Мультитригерний візинг
Визначення	Візинг впродовж дискретних періодів часу, часто у зв'язку з клінічними ознаками вірусної інфекції	Візинг, що демонструє дискретні загострення, але також симптоми між епізодами
Тригери	Вірусна інфекція	Вірусна інфекція, тютюновий дим, експозиція до алергенів або туману, крик/плач, фізичні вправи
Продовження лікування з ІГКС	Допомагає мало або не дає жодної користі	Значно зменшує кількість днів із симптомами
Лікування монтелукастом	Дає помірну користь	Помірно скорочує загострення
Довгостроковий результат	З часом вгамовується (до віку 6 років), може продовжитися як епізодичний вірусний візинг у шкільному віці, може перетворитися в мультитригерний візинг	Може продовжитися як астма у дорослому віці

бронхіальної гіперреактивності при цих фенотипах візингу у дітей дошкільного віку, хоча в дослідженнях часто не розрізняють EVW та MTW. Дійсно, ці фенотипи не є фіксованими і можуть змінюватися з часом, але в цьому випадку підхід до лікування змінюється, що є стандартним у педіатрії, оскільки дитина розвивається. Також справедливо, що дитина може мати інтервальні симптоми, на які родина досі не звертала уваги і які виявляють лише під час лікування дитини. Незважаючи на це, вказані категорії є корисними для спрямування лікування, причому в майбутньому можуть знадобитися регулярні огляди та зміни лікування.

Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008 (стор. 1173)

Розрізнення EVW та MTW стало широко прийнятим при наданні пацієнтам медичної допомоги. Проте при цьому були висловлені побоювання щодо обґрунтованості та корисності такої фенотипової класифікації. По-перше, при розрізненні EVW та MTW не враховується важкість чи частота епізодів. Однак у клінічній практиці ці характеристики відіграють важливу роль при визначенні того, кому з дітей, що страждають на візинг, призначати щоденну стримуючу терапію, хоча є небагато доказів того, що будь-яка стримуюча терапія впливає на частоту або важкість візингу при вірусних застудах у дітей дошкільного віку. По-друге, стверджувалося, що відмінність між EVW та MTW є більше ознакою важкості хвороби, ніж різних клінічних фенотипів.

Робоча група ЄРТ погодилася з тим, що часова картина візингу в дошкільному віці (EVW або MTW) є відносно слабким прогностичним фактором для віддаленого результату (скороминущого або стійкого візингу). Частота та ступінь важкості епізодів візингу є сильнішими предикторами для віддаленого результату.

Анамнез

ERS task force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach (стор. 1099)

Метою вивчення анамнезу і фізикальних даних є підтвердження такого порушення, як візинг у дитини дошкільного віку, встановлення характеру симптомів, важкості стану та будь-яких наявних тригерних чинників, а також пошук ознак, які можуть вказувати на інший діагноз або пов'язаний стан.

Assessing wheeze in pre-school children (стор. 11)

Анамнез є найважливішим аспектом оцінки хрипів у маленької дитини. Важливо описати візинг батькам/опікунам дитини і перевірити, чи це відповідає їхньому опису симптомів. Більшість людей використовують слово «візинг» для опису широкого спектра чутних звуків дихання, однак його клінічне визначення є конкретним — це пронизливий, мелодійний або свистячий звук, що виходить з грудної клітки.

Слід запитати про:

- характер та тривалість візингу, його постійну або періодичну наявність;
- наявність інших респіраторних симптомів;
- чинники загострень та тригери;
- попередні епізоди;
- куріння у приміщенні;
- чи була у дитини будь-коли екзема або інші симптоми чи ознаки атопії;
- чи існує сімейний анамнез атопії.

Algorithms in PEDIATRICS by Anand S Vasudev, Nitin K Shah. 2017. «Recurrent Wheezing in Infants and Preschool children» (стор. 312–316)

Потрібно зібрати детальний анамнез, включаючи вік початку першого епізоду, частоту епізодів, важкість епізодів, які потребують візиту в клініку, а також виклику невідкладної допомоги; зв'язок з вірусною ІВДШ; характер застосовуваних ліків, включаючи реакцію на лікування. Також слід звернути увагу на сезонність і на тенденцію до важкості. Було б надзвичайно важливо з'ясувати подробиці щодо симптомів протягом інтервального періоду (кашель, свистяче дихання тощо), чи пов'язані симптоми з активністю або будь-якою аеросенсибілізацією. Необхідно уточнити симптоми утруднення при годуванні: наявність задухи і регургітації їжі. Необхідно уточнити анамнез наявності алергічного риніту і кон'юнктивіту; діти можуть мати тип «аденоїдного обличчя» — обстеження з боку ЛОР-органів також є важливим при фізичному огляді. Обстеження має зосередитись на формі та типі візингу (монофонічні чи поліфонічні свистячі хрипи). Наявність монофонічного візингу означала б ураження або стиснення дихальних шляхів. Якщо він є

стійким, слід досліджувати далі, використовуючи ендоскопічні методи обстеження бронхів. Обстеження повинно також охоплювати серцево-судинну та нервову системи. Також був би корисним сімейний анамнез щодо наявності візінгу, включаючи бабусь і дідусів. Необхідні всі подробиці щодо попереднього лікування.

Діагностика

Assessing wheeze in pre-school children (стор. 11–12)

Фізичний огляд перш за все призначений для визначення потенційно серйозних причин хрипів. В ідеалі дитячі хрипи слід оцінювати під час огляду, щоб підтвердити, що вони відповідають клінічному визначенню візінгу, але це не завжди можливо.

Огляд повинен включати загальну оцінку дитини, у тому числі оцінку частоти дихання, частоти серцевих скорочень, температури та насичення киснем (якщо доступна пульсоксиметрія). Під час огляду дитини з гострим візінгом слід оцінити, чи наявна супутня ІВДШ, наприклад, середній отит або фарингіт. Спостерігайте грудну клітку дитини під час дихання, щоб оцінити ознаки її надмірного розширення і дихальної недостатності, наприклад втягнення міжреберних проміжків та використання допоміжних м'язів при диханні. Виконайте аускультацию грудної клітки дитини та зверніть увагу на будь-які хрипи або крепітацію і наявність фокусних звуків.

Лабораторні та дихальні тести, як правило, не використовуються для оцінки візінгу у дітей дошкільного віку. Подальші обстеження, такі як рентген грудної клітки, як правило, призначають дітям, у яких симптоми присутні з моменту народження, або дітям з надзвичайно сильним візінгом, що не реагує на пробне лікування або супроводжується незвичайними клінічними ознаками. Пік-флуометрія, спірометрія та інші оцінки функції легень зазвичай не використовують у дітей віком до п'яти років, оскільки неможливо забезпечити надійність і узгодженість результатів між тестами.

American thoracic society documents. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing (стор. 357)

Візінг у дітей переддошкільного віку є поширеною проблемою. У дослідженні Tucson Children's Respiratory Study, в якому брали участь здорові діти переддошкільного віку, у 34% дітей був хоча б один епізод візінгу до досягнення 3-річного віку. У деяких дітей це є раннім проявом БА, тоді як в інших дітей причиною візінгу може бути звуження дихальних шляхів або вроджені імунні реакції. У більшості дітей ці епізоди є легкими, поодинокими та добре піддаються лікуванню. Проте у деяких дітей може розвинути важкий рецидивний або стійкий візінг. На даний час опубліковані рекомендації з діагностики та лікування БА у дітей старшого віку, але не існує рекомендацій щодо використання більш спеціалізованих методів обстеження, таких як фібробронхоскопія, при діагностиці стійкого візінгу у дітей до 24 місяців. Визнаючи необхідність клінічних рекомендацій щодо діагностики візінгу, АТС створила Комітет педіатрів для розробки доказових рекомендацій.

Прийняте в розробленій Комітетом АТС настанові визначення дитячого візінгу передбачає, що у дітей молодше 24 місяців спостерігаються персистуючі або рецидивні епізоди цього аускультативного феномена.

Експерти дійшли спільної думки, що в тих випадках, коли, незважаючи на стандартне лікування бронходилататорами, інгаляційними кортикостероїдами або системними кортикостероїдами, у дітей зберігаються симптоми візінгу, доцільно розглянути проведення ряду діагностичних тестів. Зокрема вони рекомендують проводити фібробронхоскопію гнучким бронхоскопом з метою огляду дихальних шляхів, оскільки, згідно з літературними даними, приблизно третина дітей із візінгом мають анатомічні аномалії, які можливо хірургічно виправити. Також члени Комітету АТС рекомендують використовувати у цих пацієнтів бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ) для підтвердження або виключення бактеріальної інфекції НДШ. Незважаючи на те, що це інвазивна процедура, яка вимагає седації пацієнта, на думку Комітету, користь даного заходу перевищує можливі ризики.

American thoracic society documents. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing (стор. 359)

Загалом, дані свідчать про те, що анатомічна аномалія, яка спричиняє візінг, може бути ідентифікована при обстеженні дихальних шляхів приблизно у 33% пацієнтів з респіраторними симптомами, а згідно з клінічним досвідом членів комітету стан понад 90% таких пацієнтів

покращиться, адже він або мине самостійно, або операція допоможе виправити аномалію. Таким чином, близько 30% пацієнтів вірогідно отримують користь від обстеження: або через проведене хірургічне втручання, або через виключення непотрібних тестувань та лікування доброякісних станів, схильних до самостійного регресу. Лікуванню дітей, яких вважають хворими на супутню БА, може також сприяти виявлення маляції (розм'якшення) дихальних шляхів, оскільки бета-агоністи можуть несприятливо впливати на динаміку дихання у таких дітей.

Рекомендація 1. Для дітей зі стійким візингом, які не реагують на лікування бронходилататорами, ІГКС або системними кортикостероїдами, пропонується проводити обстеження дихальних шляхів за допомогою гнучкої волоконно-оптичної бронхоскопії (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

American thoracic society documents. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing (стор. 360)

Бронхоскопія з дослідженням дихальних шляхів, яка визначає анатомічну причину візингу, надає кілька потенційних переваг. Виявлення трахеомаляції, бронхомаляції або трахеобронхомаляції зазвичай вимагає консервативного лікування, яке має високий рівень успіху та інші переваги, у тому числі зменшення навантаження, вартості та потенційної шкоди від подальшого діагностичного пошуку; можливе скорочення терміну використання неефективних препаратів (бронходилататорів або системних кортикостероїдів) та частоти візитів до лікаря; до переваг відноситься також батьківська заспокоєність завдяки великій імовірності, що такий стан спонтанно виправиться. Виявлення судинних патологій та компресії дихальних шляхів судиною вимагає хірургічного лікування з рівнем успіху 88–100%.

Рекомендація 2. Для дітей зі стійким візингом, які не реагують на лікування бронходилататорами, інгаляційними кортикостероїдами або системними кортикостероїдами, пропонується проводити БАЛ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

American thoracic society documents. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing (стор. 360–362)

Для підтвердження або виключення бактеріальної інфекції НДШ як причини рецидивного чи стійкого візингу, є три варіанти: 1) можна проводити БАЛ, а потім лікувати пацієнтів з підтвердженою бактеріальною інфекцією антибіотиками; 2) можна емпірично лікувати всіх пацієнтів емпіричними антибіотиками; 3) можна нічого не робити. Комітет АТС вирішив, що баланс користі порівняно з навантаженням та ризиками є більшим у першому варіанті (тобто у 20–30% дітей стан покращується після лікування виявленої при БАЛ інфекції), ніж в другому варіанті (тобто рівеньвилікування такий самий, але 40–60% пацієнтів отримують непотрібні антибіотики з відповідними ризиками гарячки, висипу, анафілаксії, розвитку резистентності та зміни мікробіома кишечника) або в третьому варіанті (рівеньвилікування від інфекційного захворювання становить лише від 6,4% до 9,6%). Комітет визнав, що очікувані показники одужання при інфекції НДШ вірогідно перевищують оцінку показників усунення візингу, оскільки деякі діти з бактеріальною інфекцією НДШ мають додаткові або альтернативні причини візингу; проте комітет все ж вважає, що ризик БАЛ є досить малим, а його переваги, ймовірно, перевершують навантаження та шкоду.

Сила рекомендації щодо БАЛ є умовною, оскільки дуже низька довіра комітету до очікуваного ефекту БАЛ унеможлиблює впевненість, що переваги БАЛ перевершують ризики та навантаження у більшості пацієнтів. Більше того, БАЛ вимагає проведення бронхоскопії – інвазивної процедури, яка потребує седації – і не зрозуміло, чи хотіла б більшість родин, щоб їхній дитині виконали бронхоскопію, незважаючи на персистуючий візинг.

American thoracic society documents. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing (стор. 364)

Рекомендація 3.

А. Пропонується **НЕ** використовувати емпіричну елімінаційну дієту для пацієнтів без екземи та зі стійким візингом (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

В. Рекомендується проведення досліджень для вивчення питання, чи покращує дотримання емпіричної елімінаційної дієти (виключення алергічного компонента в індивідуальному порядку) клінічні результати в групі IgE-позитивних пацієнтів з харчовою алергією.

Комітет АТС вирішив включити питання щодо елімінаційної дієти та алергічних тестів через те, що, згідно з колективним досвідом членів комітету, батьки дітей з візингом часто піднімають цю тему. Рішення Комітету АТС з розробки рекомендацій ґрунтувались на впливі емпіричної елімінаційної дієти на частоту візингу, оскільки не було повідомлено про інші заздалегідь визначені результати. Відсутність корисних ефектів від емпіричної елімінаційної дієти в жодному дослідженні разом із визнанням комітетом того, що емпірична елімінаційна дієта може бути обтяжливою, дозволили комітету запропонувати не використовувати таку дієту у дітей без екземи, які мають стійкий візинг, що не реагує на стандартну терапію. Сила рекомендації обумовлена тим, що дуже низька якість доказів перешкодила Комітету бути впевненим у своїх рішеннях. Іншими словами, хоча Комітет і вважає, що немає жодних доказів того, що у більшості пацієнтів бажані наслідки від такої дієти перевершать небажані наслідки, Комітет визнає, що можуть існувати клінічні обставини, за яких може бути доречною спроба емпіричної елімінаційної дієти для меншості пацієнтів, у яких за клінічною картиною та анамнезом респіраторні симптоми сильно корелюють з компонентами дієти або у яких респіраторні симптоми виявляють в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні харчування.

American thoracic society documents. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing (стор. 367, 364, 370)

Рекомендація 4. Для дітей зі стійким візингом, який не поліпшується при лікуванні бронходилататорами, ІГКС чи системними кортикостероїдами, рекомендується проведення 24-годинного моніторингу рН стравоходу для виключення гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

Загалом дані свідчать, що ГЕР виявляють у 67–100% дітей до 3-х років зі стійким візингом, а при його виявленні у більш ніж 83% пацієнтів (більшість оцінок знаходиться в діапазоні 90–100%) стан поліпшується після консервативного або хірургічного лікування. Проте дані свідчать про дуже низьку достовірність очікуваних ефектів. Це стосується нечіткого визначення популяції: більшість досліджень включали дітей старшого віку з усім спектром респіраторних захворювань на додачу до візингу (наприклад, рецидивною пневмонією, апное, стридором та кашлем) і не оцінювали підгрупу дітей до 24 місяців.

Практикуючим лікарям рекомендується віддавати перевагу 24-годинному моніторингу рН в стравоході замість рентгенографії шлунка і стравоходу або сцинтиграфії шлунково-кишкового тракту, оскільки цей тест менш інвазивний, не пов'язаний з променевим навантаженням і вимагає менших витрат часу. Також в число рекомендованих досліджень входить відеорентгеноскопія акту ковтання, що в першу чергу пов'язано з тим, що при виявленні порушення функції ковтання план лікування буде включати зміну годування, а цей захід може знизити частоту аспірації (яка використовується як сурогатний результат для стійкого візингу) приблизно на 90%.

Крім цього, автори рекомендацій також вказують на необхідність додаткових досліджень для оцінки того, чи має будь-які переваги такий метод обстеження функції зовнішнього дихання у немовлят, як техніка високооб'ємного швидкого торако-абдомінального стиснення, порівняно зі звичайним клінічним оглядом дітей зі стійкими свистячими хрипами.

Обмеження та подальші рекомендації

American thoracic society documents. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing (стор. 370)

Загальною темою розробки рекомендацій стала вражаюча недостатність даних стосовно візингу у дітей вказаного віку. Незважаючи на поширеність цієї клінічної проблеми, робоча група Комітету АТС не змогла знайти жодних великих клінічних досліджень, які б використовували узгоджені визначення та результати. Більшість усіх згаданих досліджень складала серії випадків, що відповідають найнижчій оцінці якості доказів за шкалою GRADE. З огляду на частоту виникнення візингу, існує нагальна потреба в більш ретельних дослідженнях у цій галузі. Хоча і використовувалась методика GRADE, робоча група АТС нечасто виявляла важливі для пацієнта результати, які достовірно могли бути пов'язаними з виконанням різноманітних діагностичних

тестів. Як наслідок, робоча група АТС робила припущення, що засновані на позитивних даних того чи іншого тесту стратегії лікування забезпечуватимуть пацієнту терапевтичну користь, але це припущення та обмеженість доказів знизили спроможність надавати вагомі сильні рекомендації. Безсумнівною потребою для майбутніх досліджень є визначення того, чи насправді впровадження таких тестів призводить до лікування пацієнта, яке покращує важливі для нього результати. Мірилами результатів мають бути як клінічна відповідь, так і переваги батьків, особливо при виборі між діагностичним тестуванням та емпіричним лікуванням. Однак дизайн досліджень ускладнюється тим, що значна частка дітей зі стійкими хрипами, нечутливими до стандартної терапії, мають анатомічні аномалії, які можуть не відповідати на жодне медичне лікування. Планове включення бронхоскопії в клінічні дослідження могло б сприяти вирішенню цієї проблеми, але, ймовірно, це буде достатньо проблематично через відносно високу вартість та ризики, пов'язані з цією процедурою. Це підкреслює той факт, що багато сучасних тестів передбачають значні витрати та/або ризики, які обмежують їхнє широке використання. Подальші дослідження повинні вирішити, чи можна для виявлення анатомічних аномалій використовувати менш інвазивні тести, радіологічні дослідження замість бронхоскопії або аналіз видихуваного повітря для виявлення маркерів інфекції дихальних шляхів чи рефлюксу. Порівняльні дослідження ефективності та розробка клінічних маршрутів також допоможуть лікарям краще оцінювати дітей зі стійкими хрипами.

Таким чином, у цьому документі наводяться рекомендації, що сприяють досягненню двох цілей, які становлять інтерес для фахівців. По-перше, вони допоможуть педіатру або пульмонологу у веденні дітей із періодичним або стійким візингом, що є нечутливими до традиційних методів лікування. По-друге, вони допоможуть ідентифікувати дослідження, необхідні для поліпшення діагностики та лікування цієї вразливої групи населення.

Диференційна діагностика

За нозологією:

Preschool wheezing phenotypes. Andrew Bush, 1–3 Prasad Nagakumar (стор 96)

Візинг після бронхіоліту. Немовлята, які потрапляють у лікарню з бронхіолітом, викликаним РСВ, найвірогідніше можуть мати тривалий кашель і згодом візинг. При цьому у них можуть бути епізоди перемінної обструкції повітряного потоку через будь-який або всі механізми: бронхоспазм, набряк дихальних шляхів і слиз, спричинений вірусною і, можливо, бактеріальною інфекцією.

Персистуючий бактеріальний бронхіт (ПББ) переважно є хворобою дітей дошкільного віку і характеризується нейтрофільним запаленням дихальних шляхів та хронічною інфекцією, спричиненою такими організмами, як *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* та *Haemophilus influenzae*. Це діагноз виключення; слід враховувати більш серйозні стани, такі як бронхоектазія та аспіраційні синдроми. Його патофізіологічна основа невідома, але, за припущенням, відображає місцевий дефект у захисті слизової оболонки, оскільки відсутня системна інфекція. Незалежно від патофізіології, ПББ — це нейтрофільне запалення та обструкція повітряного потоку через слиз.

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018 (стор. 102)

Візинг як симптом клінічного діагнозу БА. Дітям у віці 5 років і молодше складно з упевненістю встановити діагноз БА, оскільки епізодичні симптоми з боку органів дихання, такі як візинг і кашель, є поширеними також у дітей без БА, особливо у віці 0–2 років. Крім того, у цій віковій групі неможлива рутинна оцінка обмеження повітряного потоку.

У маленьких дітей діагностика БА ґрунтується здебільшого на картині симптомів у поєднанні з ретельною клінічною оцінкою сімейного анамнезу і результатів фізикального обстеження. Алергічні захворювання в сімейному анамнезі або наявність atopії чи сенсibiliзації до алергенів є додатковими прогностичними факторами, оскільки рання сенсibiliзація до алергенів підвищує ймовірність того, що у дитини зі свистячими хрипами розвинеться стійка БА. У табл. 2 наведена характеристика симптомів, що дозволяють запідозрити БА у дітей віком п'яти років і молодше, які мають викликаний вірусом кашель, свистячі хрипи або утруднене дихання.

Характер розвитку візингу може бути різним, але візинг, який виникає повторно, *під час сну* або на тлі таких провокуючих чинників, як фізична активність, сміх або плач, відповідають діаг-

Таблиця 2

Характеристики симптомів, що дозволяють запідозрити БА у дітей віком 5 років

Симптом	Характеристики, що дозволяють запідозрити БА
Кашель	Рецидивний або стійкий непродуктивний кашель, який може загострюватися у нічний час або супроводжуватися свистячими хрипами чи утрудненням дихання. Кашель виникає при фізичному навантаженні, сміху, плачі або впливі тютюнового диму під час відсутності респіраторної інфекції
Свистячі хрипи	Рецидивні свистячі хрипи, у тому числі ті, що виникають уві сні або під впливом таких тригерів, як фізична активність, сміх, плач або вплив тютюнового диму або забрудненого повітря
Утруднене або важке дихання або задишка	Виникає при фізичному навантаженні, сміху або плачу
Зниження активності	Дитина бігає, грається і сміється менш жваво, ніж інші діти, швидше втомлюється на прогулянці (проситься на руки)
Особистий або сімейний анамнез	Інші алергічні захворювання (атопічний дерматит або алергічний риніт) Бронхіальна астма у найближчих родичів
Пробне лікування низькими дозами ІГКС і ШДБД за потреби	Клінічне поліпшення протягом 2–3 місяців терапії, спрямованої на контроль захворювання, і погіршення стану після її припинення

нозу БА. Кашель, обумовлений БА, є непродуктивним, рецидивним та/або стійким і зазвичай супроводжується епізодами візингу й утрудненням дихання. *Кашель у нічний час (коли дитина спить) або кашель, який спостерігається при фізичних вправах, сміху або плачу, за відсутності явної респіраторної інфекції, підтверджує діагноз БА.* Батьки дитини можуть також використовувати терміни «утруднене дихання», «важке дихання» або «брак повітря». Задишка, яка виникає при фізичних навантаженнях і є рецидивною, підвищує ймовірність діагнозу БА. У немовлят і новонароджених плач і сміх є еквівалентом фізичних навантажень у дітей старшого віку.

Було проаналізовано велику кількість інструментів оцінки профілю ризику для використання в клінічній практиці з метою виявлення дітей зі свистячими хрипами у віці п'яти років і молодше, які мають високий ризик розвитку стійких симптомів БА. Прогностичний індекс розвитку БА (API, Asthma Predictive Index), заснований на дослідженні Tucson Children's Respiratory Study, призначений для використання у дітей з чотирма та більше епізодами візингу на рік. В одному з досліджень було продемонстровано, що у дітей з позитивним API ризик розвитку БА у віці 6–13 років у 4–10 разів вищий, ніж у дітей з негативним API, а у 95% дітей з негативним API не було БА. Обґрунтованість застосування API в інших контекстах потребує більш серйозного дослідження.

Preschool wheezing phenotypes. Andrew Bush, 1–3 Prasad Nagakumar (стор 99)

Маляція дихальних шляхів може бути первинною, пов'язаною або з втратою тону стінки дихальних шляхів, або зі зменшенням кількості альвеол, що тримають відкритими дихальні шляхи; вона може бути частиною синдрому, наприклад, такого як синдром Елерс–Данлос; також вона може бути вторинною через стискання дихальних шляхів кровоносними судинами або масою, і може зберігатися навіть після полегшення зовнішнього тиску. У будь-якому випадку маляція є лише дихальною обструкцією без запалення. Може бути присутньою вторинна інфекція і запалення через погане дренажування дистальних дихальних шляхів, яка може потребувати лікування, але протиастматичні препарати в цьому випадку не є ефективними.

Algorithms in PEDIATRICS by Anand S Vasudev, Nitin K Shah. 2017. «Recurrent Wheezing in Infants and Preschool children» (стор. 312–316)

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Ранній початок симптомів, епізоди важкого візингу, гастроєзофагеальні симптоми, ознаки аспірації при рентгенологічному дослідженні грудної клітки.

Аспірація чужорідного тіла. Задуха під час годування, монофонічний візинг. Діагностується за допомогою гнучкої бронхоскопії. Опис ***ранньої патофізіології неонатального легеневого захворювання при недоношеності*** виходить за рамки цього огляду. Є достатньо доказів того, що народжені передчасно діти мають ознаки фіксованої обструкції повітряного потоку, навіть якщо вони не потребують вентиляції.

The wheezing child: an algorithm (Stephen Oo, Peter Le Souëf)

Звичайно, може бути важко диференціювати, наприклад, постбронхіоліт, епізодичний вірусний і мультитригерний візинг. Основний принцип при початку лікування будь-якої дитини

Таблиця 3

Диференціальний діагноз візину

Захворювання	Оцінка захворюваності у дітей	Клінічна картина	Діагностичні дослідження	Очікувана тривалість	Лікування
Вірусний візінг (включає в себе спектр ГРВІ НДШ, які не завжди чітко розрізняють, наприклад, ГРВІ НДШ / рецидивні вірусіндуковані хрипи / бронхіоліт — ведення цих станів є однаковим)	Дуже поширений, особливо у дітей віком до 2-х років. 50% дітей мали хоча б один епізод візину	Хрипи, пов'язані з вірусною інфекцією дихальних шляхів. Можуть виникати одноразово чи повторюватись. Бронхіоліт (зазвичай у дітей <2 років) проявляється крипітациєю +/- хрипи при аускультатції	Специфічної діагностики не існує. Вірусологія назального мазка не впливає на ведення, але виділення РСВ у дітей вказує на ймовірний бронхіоліт	60% переростуть цей стан до віку 6 років. Ще 15% дітей мають дебют візину після 6 років. Після 7–8 років тільки 1 з 5 пацієнтів переростає цей стан	Якщо дитина старше 1 року, спробувати сальбутамол, який продовжувати лише за умови ефективності. Збільшити вживання рідини на 50%, контролювати дихальний дистрес
Бронхіальна астма	15–20% дитячої популяції	Регулярні хрипи. Можуть бути стійкі/інтервальні симптоми між епізодами вірусіндукованих хрипів (кашель і/або хрипи вночі або при фізичному навантаженні)	Спірометрію з бронходилататором можна проводити дітям старше 5 років у відповідних лабораторіях	Зазвичай вважається довічним захворюванням, але клінічна картина є різною в кожному окремому випадку	При загостренні: регулярний сальбутамол (відповідно до настанов з ведення астми) і розглянути питання застосування преднізолону до 5 діб
Трахеомаліяція/ бронхомаліяція	1 на 2100	Як правило, з'являється в постнеонатальному періоді у вигляді хрипів, стридору, кашлю і клеко-ту; таких дітей часто описують як «щасливі хрипуни»	Бронхоскопія звичайно є корисною для діагностики, але не є необхідною в більшості випадків	Більшість переростає цей стан до віку 2-х років. Вторинний ЗББ може розвинути, якщо кашель залишити без лікування	Лікування потрібне нечасто. При погіршенні симптомів або відсутності полегшення необхідно направити до спеціаліста
Затяжний бактеріальний бронхіт (ЗББ)	Вважається поширеним, але точні показники невідомі	Хронічний вологий кашель (зазвичай >4 тижнів). Звичайно наявний супутній візінг і «тремтливе дихання»	Бронхоскопія може допомогти в діагностиці, але звичайно не є необхідною. Рентгенологічна картина неспецифічна	У більшості випадків виліковується 1–2 курсами антибіотиків	2–6 тижневий курс антибіотиків, зазвичай амоксицилін/клавуланова кислота (приблизно 20 мг/кг двічі на добу)

із захворюванням на візінг — це постійно робити повторну оцінку наявності будь-якої реакції на лікування, незалежно від того, чи визначене захворювання, і припинити лікування, якщо є сумніви щодо його користності.

Лікування

Ведення дітей з візингом

Assessing wheeze in pre-school children (стор. 12)

Ведення дітей дошкільного віку з візингом повинно починатися з чіткої дискусії з батьками/опікунами про ймовірний прогноз захворювання дитини та обмеження лікування. Поясніть, що діагноз, як правило, стає зрозумілішим з часом, і що фармакологічне лікування можна застосувати для полегшення симптомів, але воно не змінює природний перебіг візину у дитини та не запобігає розвитку астми. Буде *необхідною регулярна повторна оцінка симптомів у дитини, оскільки тип візину може змінюватися з плином часу до п'яти-шестирічного віку.*

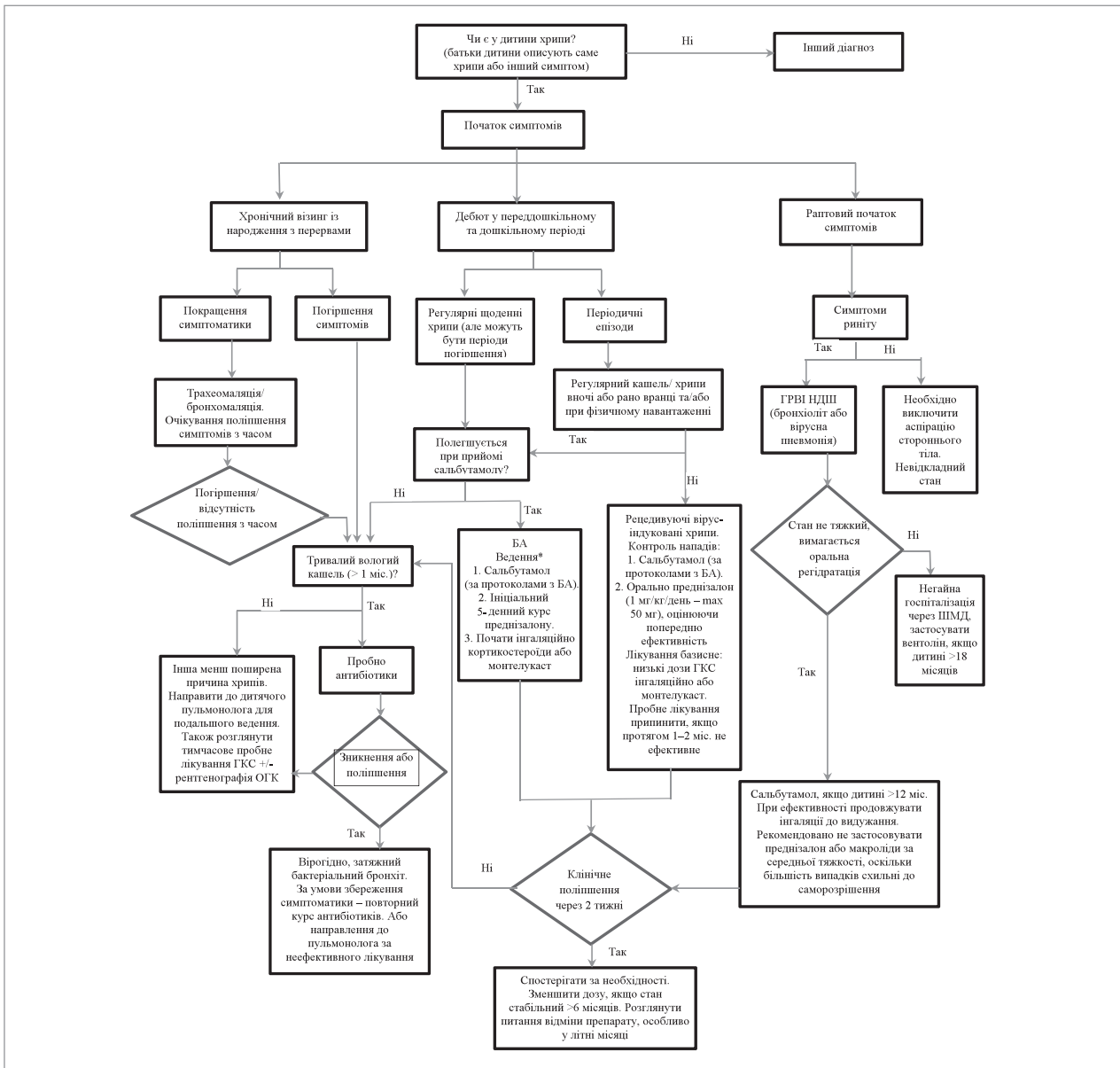


Рис. 1. Алгоритм ведення дитини з візінгом (The wheezing child: an algorithm (Stephen Oo, Peter Le Souëf))

Лікування загострень лізінгу

Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008 (стор. 1175)

Інгаляційні бронходилататори залишаються препаратами вибору у лікуванні симптомів візінгу і задишки у маленьких дітей; більшість дітей дошкільного віку із загостренням візінгу може лікуватися тільки швидкодіючими інгаляційними бронходилататорами (ШДБД). **НЕ** лікувати системними кортикостероїдами дітей, які **НЕ** потребують госпіталізації, і обмежувати використання преднізолону у госпіталізованих пацієнтів, які мають дуже сильний візінг та задишку, що потребує частих інгаляцій та додаткового кисню або підтримки органів дихання.

ERS task force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach (стор. 1102)

Бета 2-агоністи короткої дії (швидкодіючі β2 агоністи). Найбільш ефективними бронходилататорами і, отже, препаратами вибору для гострих симптомів візінгу є інгаляційні швидкодіючі β2 агоністи. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало у немовлят та дітей дошкільного віку, які отримували швидкодіючий інгаляційний β2 агоніст (ШДБД), значні бронходилататорні та захисні ефекти у порівнянні з бронхоконстрикторами.

Отже, від народження немовлята мають функціональні β_2 рецептори, і стимуляція цих рецепторів може мати такий самий ефект, як у дітей старшого віку, хоча повідомлялося про парадоксальну реакцію немовлят на вдихання β_2 агоністів. *Пероральне введення β_2 агоніста є також ефективним, але обмеженим через системні побічні ефекти.* Внутрішньовенна інфузія β_2 агоністів показала перевагу лише у порівнянні з проведенням щогодинної інгаляції при дуже важкому гострому візингу у малюків. Після інгаляцій β_2 агоністи зазвичай добре переносяться. Побічні ефекти, такі як тремтіння м'язів, головний біль, серцебиття, ажитація та гіпокаліємія, спостерігаються тільки при застосуванні високих доз.

Assessing wheeze in pre-school children (стор. 12)

Немовлят з бронхіолітом загалом не слід лікувати бронходилататорами, оскільки вони забезпечують мінімальну користь. Для контролю симптоматики у дітей віком до п'яти років з епізодичним вірусним або мультитригерним візингом можуть бути випробувані бронходилататори короткої дії. За необхідності для лікування дітей бронходилататором слід застосовувати бета-агоніст короткої дії. *Для дітей рекомендується Сальбутамол, 100 мкг, за потреби, не більше 800 мкг на добу.*

Дозування для симптоматичного лікування БОС:

1. ШДБД — швидкодіючі β_2 бронходилататори короткої дії:

Сальбутамол 2,5 мг / 2,5 мл (для дітей віком від 4-х років) вміст 1 небули на одну інгаляцію (максимально разово — 2 небули) через небулайзер або у вигляді аерозолу 1 доза — 100 мкг (максимально — 200 мкг) до 4-х разів на день (максимально 800 мкг/добу).

NB! У першу годину, за необхідності, використовувати не більше 3-х інгаляційних курсів.

Коментар робочої групи. *Оскільки Сальбутамол на даний час, згідно з інструкцією («Державний реєстр лікарських засобів України»), використовується в Україні у дітей віком від 4-х років, препаратом вибору у дітей молодше 4-х років для інгаляційної терапії є Іпратропію Бромід+Фенотерол.*

Іпратропію бромід + фенотерол (розчин 1 мл — 20 крап. — 250 мкг/500 мкг)

■ за допомогою небулайзера:

- дітям до 6 років з масою тіла менше 22 кг — 0,1 мл/кг, максимум — 0,5 мл — 10 крап. на одну дозу після розведення фізіологічним розчином до об'єму 3–4 мл, до 3–4-х разів на добу;
- дітям 6–12 років — 0,5–2,0 мл на одну дозу після розведення фізіологічним розчином до об'єму 3–4 мл, 3–4 рази на добу;
- дітям від 12 років — 1,0–2,5 мл на одну дозу після розведення фізіологічним розчином до об'єму 3–4 мл, 3–4 рази на добу.

■ аерозоль для вдихання 20 мкг/50 мкг:

- дітям старше 6 років для купірування гострого нападу бронхоспазму разова доза 2 вдихи (40 мкг / 100 мкг), до 3-х інгаляцій з інтервалом 30 хвилин; для довготривалого лікування — 1–2 інгаляції 3–4 рази на добу.

Цей препарат слід вводити шляхом інгаляції, використовуючи спейсер або маску. Потрібно надати інструкцію щодо належного використання та очищення пристрою.

Assessing wheeze in pre-school children (стор. 12)

Бета2-агоністи тривалої дії, хоча вони є потенційно ефективними для дітей з візингом, здебільшого не рекомендуються через малу кількість потужних досліджень, які ілюструють їхню користь або безпеку застосування у маленьких дітей. Теофілін не рекомендується застосовувати у дітей із візингом та астмою.

Standard treatment guidelines Management of Management of common Respiratory Infections in Children in India (стор. 29)

За відсутності небулайзера для інгаляційної терапії у неважкому стані «Standard treatment guidelines Management of Management of common Respiratory Infections in Children in India» пропонує використання перорального Сальбутамолу в домашніх умовах.

Коментар робочої групи. В Україні зареєстрований в «Державному реєстрі лікарських засобів України» пероральний Сальбутамол. Склад: 10 мл сиропу містить сальбутамолу сульфату еквівалентно 2 мг сальбутамолу, бромгексину гідрохлориду 4 мг, гвайфенезину 100 мг, ментолу 1 мг.

Дозування. Дітям віком від 2 до 6 років – по 5 мл 3 рази на добу. Дітям віком від 6 до 12 років – по 5–10 мл 3 рази на добу. Дорослим і дітям віком від 12 років приймати по 10 мл 3 рази на добу. Але через ризик розвитку побічних реакцій та протипоказань у використанні дітям до 2-х років даний препарат обмежено використовується в рутинній практиці лікування.

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018, (стор 101–102)

Базисна терапія контролю симптомів

У багатьох маленьких дітей свистячі хрипи (візинг) спостерігаються при вірусних інфекціях, тому прийняти рішення про те, коли слід призначити дитині терапію, спрямовану на контроль захворювання, досить складно. Необхідно враховувати частоту і важкість епізодів свистячих хрипів, а також тимчасовий характер симптомів (тільки при викликаній вірусом застуді або в результаті реакції на інші провокуючі фактори). Будь-яка терапія, спрямована на контроль захворювання, повинна розглядатися в якості пробної терапії із запланованим подальшим спостереженням **через 2–3 місяці** для оцінки відповіді пацієнта. Повторні огляди є також важливими, тому що у багатьох дітей картина симптомів може з часом змінюватися.

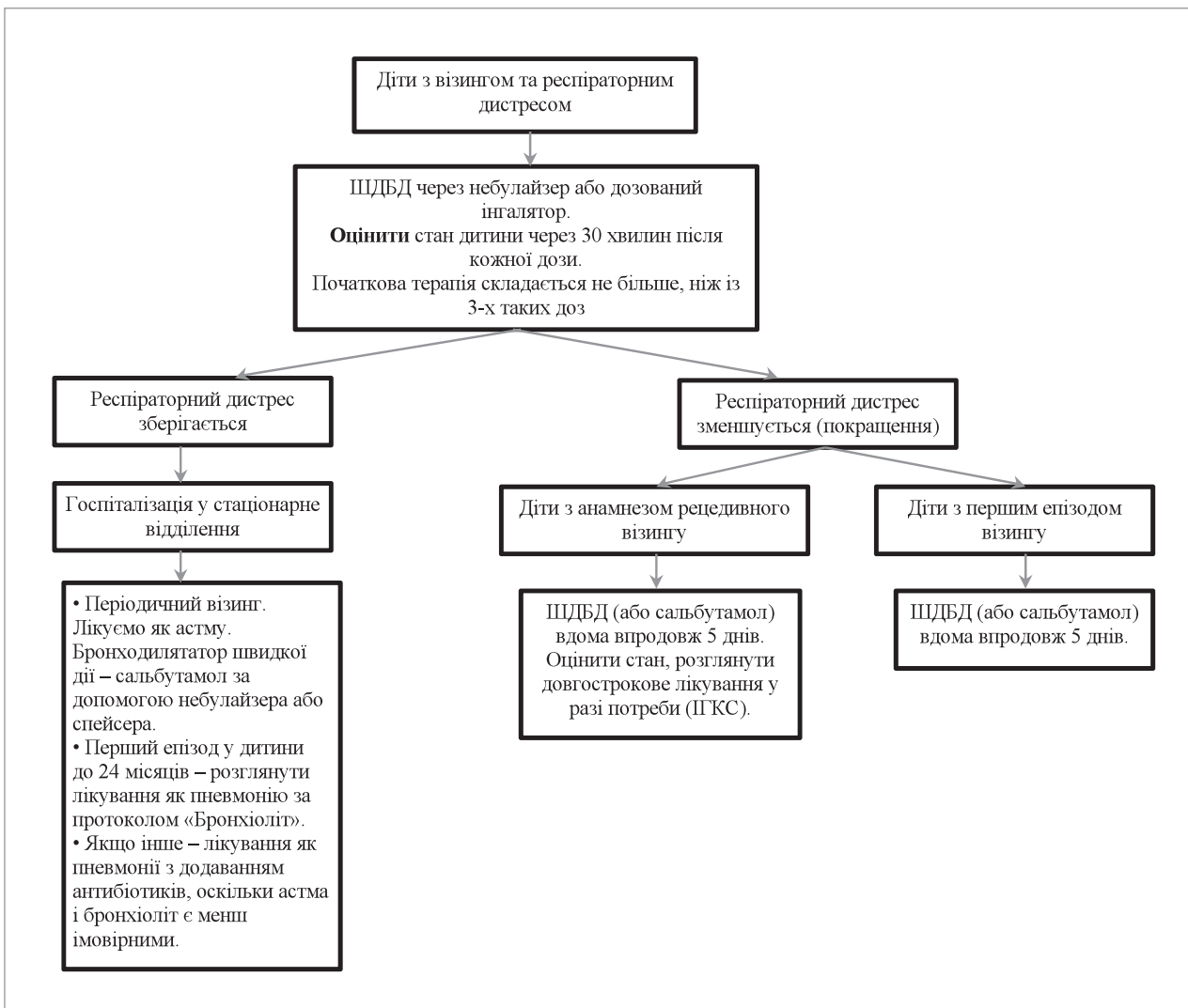


Рис. 2. Алгоритм ведення дитини з гострим візингом і респіраторним дистресом або рецидивним візингом в анамнезі (Standard treatment guidelines Management of Management of common Respiratory Infections in Children in India (стор. 29)

ERS task force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach (стор. 1102)

Лікування ІГКС можна розглядати для лікування наявних симптомів або, можливо, для профілактики прогресування симптомів (модифікації захворювання).

Інгаляція кортикостероїдів при лікуванні симптомів епізодичного вірусного візингу:

Клінічні переваги ІГКС для епізодичного (вірусного) візингу є суперечливими.

2. ІГКС. Дозування:

Флютиказон (0,5 мг / 2 мл, 2 мг / 2 мл)

■ за допомогою небулайзера:

- дітям віком — 16 років 1 мг 2 рази на добу;
- дітям віком від 16 років — 0,5–2 мг 2 рази на добу;
- або за допомогою дозованого аерозолу (50 мкг/доза або 125 мкг/доза):
- дітям віком від 4 років 50–100 мкг 2 рази на добу.

Коментар робочої групи. Оскільки, згідно з «Державним реєстром лікарських засобів України», Флютиказон дозволено використовувати тільки дітям віком від 4-х років, препаратом вибору для дітей молодше 4-х років є Будесонід.

Будесонід (0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл) за допомогою небулайзера:

- дітям віком від 6 міс. до 12 років — по 0,5–1,0 мг двічі на добу;
- дітям віком від 12 років — 1–2 мг двічі на добу.

Assessing wheeze in pre-school children (стор. 12)

Оральні кортикостероїди

Дитині з гострим сильним візингом, яка потребує госпіталізації, рекомендовані пероральні кортикостероїди, і їх можна вводити в очікуванні транспортування. У дитини з гострим серйозним візингом, яка не потребує госпіталізації, застосування оральних кортикостероїдів є менш очевидним і повинно ґрунтуватися на клінічному судженні. Докази ефективності пероральних кортикостероїдів у дітей віком до п'яти років є обмеженими і часто суперечливими; більшість досліджень зосереджується на дітях старшого віку. **За необхідності можна надати пероральний преднізолон у межах 1–2 мг/кг/день, до максимуму 40 мг, протягом трьох днів.**

Коментар робочої групи. Оскільки в дошкільному віці лікування таблетованими формами обмежене через погану здатність дитини ковтати таблетки та протипоказання в інструкції, в якості системного глюкокортикостероїда, у разі гострої потреби, можливе ректальне використання супозиторія Преднізон (100 мг в одному супозиторії). Преднізолон у формі сиропу на даний час в Україні не зареєстрований.

Assessing wheeze in pre-school children (стор. 12)

Пероральні кортикостероїди при короткочасному застосуванні пов'язані з цілою низкою несприятливих ефектів, включаючи зміни апетиту, настрою та поведінки. При застосуванні протягом більш тривалого періоду (понад три місяці) несприятливі ефекти можуть бути суттєвими, включаючи зменшення зростання довжини тіла, шкірні зміни, м'язову слабкість, синдром Кушинга, ослаблення кісток та підвищений ризик діабету.

ERS task force Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach (стор. 1103)

Лікування епізодичного (вірусного) візингу у дітей дошкільного віку для зменшення ризику персистуючого візингу у пізнішому дитинстві.

Три рандомізовані контрольовані дослідження (два — щоденні ІГКС та одне — з періодичним використанням, коли у дитини був візинг) показали, що використання ІГКС у дітей дошкільного віку з епізодичним (вірусним) візингом не знижує ризику стійкого візингу у віці 6 років, і що ці симптоми повертаються при припиненні стероїдної терапії.

Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008 (стор. 1174, 1175)**Показання та вибір базисної терапії**

Дві основні причини початку будь-якої стримуючої терапії у дітей дошкільного віку з візингом — це часті симптоми (більшість днів тижня у відповідь на β_2 агоністи) або часті й важкі гострі епізоди. Був досягнутий консенсус, що нинішній стан доказів не дозволяє чітко розрізняти дітей, які зреагують на ІГКС, на Монтелукаст або на інше лікування.

Систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень показав, що при об'єднанні досліджень різних фенотипів візингу ІГКС є ефективними у зниженні частоти епізодів дошкільного візингу. Однак, оскільки дані про фенотип візингу в більшості досліджень були відсутні, цей огляд не міг ані підтвердити, ані виключати різну відповідь на ІГКС при EVW або MTW. При прямих порівняннях ІГКС є більш ефективними, ніж Монтелукаст. У дошкільному віці проводилося лише одне пряме порівняльне дослідження, в ході якого Будесонід був більш ефективним, ніж Монтелукаст, у зменшенні загострень візингу, що потребували пероральних кортикостероїдів.

Виходячи з таких висновків, нинішні настанови не розрізняють фенотипи візингу. Використовуючи методологію GRADE, Нідерландське дитяче дихальне товариство нещодавно рекомендувало використовувати ІГКС як перший вибір підтримуючого лікування у всіх дітей дошкільного віку, незалежно від фенотипу лізингу. Подібна рекомендація була видана GINA (Глобальна ініціатива з приводу астми). Британське Торакальне товариство також не передбачає рекомендації щодо лікування дітей дошкільного віку з рецидивним візингом залежно від його фенотипу.

Як Монтелукаст, так і ІГКС, здебільшого добре переносяться дітьми дошкільного віку, викликаючи невелику кількість побічних ефектів. Недавні дані припускають значні поведінкові проблеми як побічний ефект Монтелукасту у невеликого відсотка дітей з візингом. Такі відомості були також представлені в описах випадків у дітей, які вживали ІГКС, але цей побічний ефект вважався дуже нечастим у дітей дошкільного віку. Проте залишається занепокоєння щодо впливу ІГКС на темпи зростання дитини у висоту. Терапія ІГКС пов'язана зі зменшенням зростання довжини тіла на 0,5–1 см протягом першого року лікування. Хоча цей ефект не накопичується після більш тривалого спостереження, підвищений ризик цього системного побічного ефекту у наймолодших дітей вимагає обережності при призначенні ІГКС для малюків з візингом. ІГКС не змінюють тривалий перебіг чи стійкість захворювання, хоча вони є ефективними для зменшення (зокрема інтервалу) симптомів.

Грунтуючись на цих міркуваннях, група ЄРТ погодилася, що рішення про початок підтримуючого лікування в першу чергу визначається ступенем важкості та частотою епізодів лізингу. Був досягнутий консенсус, що ІГКС є першим вибором підтримуючої терапії MTW. При EVW можуть бути призначені або ІГКС, або Монтелукаст. Будь-яке надане лікування повинно розглядатися як *терапевтичне випробування*; регулярне планове спостереження має важливе значення для аналізу відповіді на лікування. Якщо від стримуючої терапії, що триває понад 2–3 місяці, немає користі, її слід припинити і поновити обстеження дитини. Зникнення симптомів під час стримуючої терапії може бути пов'язано або з ефектом лікування, або зі сприятливим природним перебігом дошкільного візингу. Розрізнити ці випадки можна лише шляхом припинення лікування після зникнення симптомів у дитини і відновлення лікування після повернення симптомів.

Профілі ризику

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018 (стор. 109)

Кому з дітей слід призначати постійну терапію, спрямовану на контроль захворювання?

Періодичний або епізодичний візінг будь-якого ступеня важкості може являти собою викликаний вірусом ізольований епізод свистячого дихання, епізод сезонної чи викликаного алергеном БА або нерозпізаної неконтрольованої БА. Початкове лікування проявів візінгу є ідентичним у всіх цих випадках: ШДБД кожні 4–6 годин за потреби протягом одного або більше днів до зникнення симптомів. Однак існує невизначеність щодо застосування інших препаратів у таких дітей, особливо у випадках, коли природа епізоду не ясна. У цілому застосовуються такі принципи:

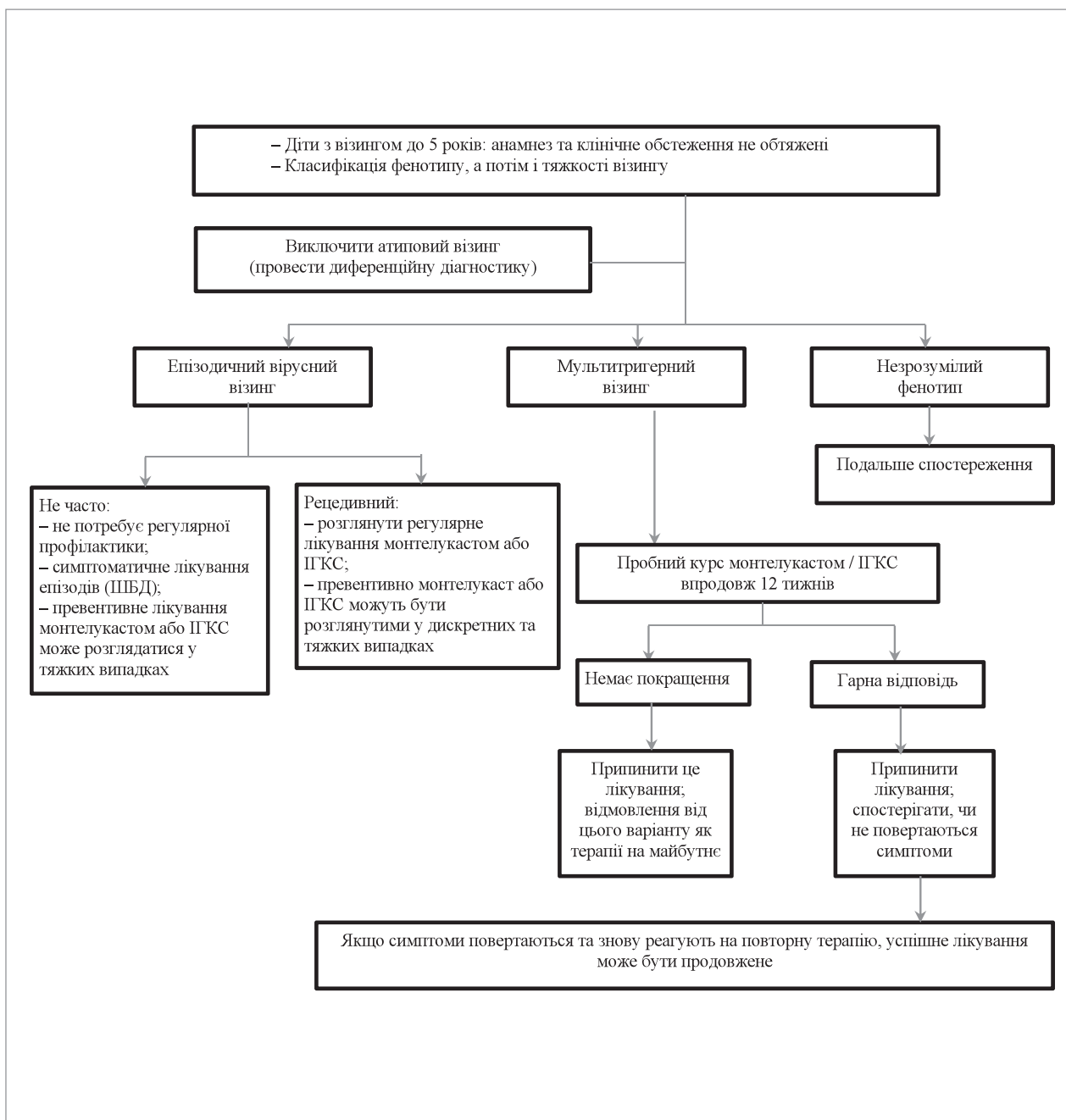


Рис. 3. Підхід до ведення дітей з візінгом у дошкільному віці (Algorithms in PEDIATRICS by Anand S Vasudev, Nitin K Shah 2017 «Recurrent Wheezing in Infants and Preschool children»)

- Якщо характер симптомів вказує на діагноз БА (див. табл. 2), і респіраторні симптоми не піддаються контролю **і/або епізоди візингу виникають часто** (наприклад, три або більше епізодів за сезон), то слід почати регулярну терапію, **спрямовану на контроль захворювання, та оцінити відповідь на неї (рівень доказовості D)**. **Регулярна терапія**, спрямована на контроль захворювання, може також бути показана дітям з менш частими, але більш важкими, епізодами візингу, викликаними вірусною інфекцією (рівень доказовості D).
- Якщо існують сумніви щодо діагнозу БА, а інгаляційну терапію ШДБД доводиться проводити часто, наприклад частіше, ніж кожні 6–8 тижнів, то слід розглянути можливість проведення пробної, спрямованої на контроль захворювання, терапії, щоб з'ясувати, чи пов'язані ці симптоми з БА (рівень доказовості D).

Рішення призначити терапію, спрямовану на контроль захворювання, а також вибір варіанта терапії важливо обговорити з батьками або опікунами дитини. Слід довести до їхнього відома як відносну користь і ризики терапії, так і важливість збереження нормального рівня активності для фізичного і соціального розвитку дитини.

Assessing wheeze in pre-school children (стор. 13–14)

Попередження симптомів між епізодами

Для дітей з епізодичним вірусним візингом ІГКС є менш ефективними і здебільшого не рекомендуються. Лікування ІГКС дітей із візингом віком до п'яти років призначене лише для контролю симптомів і не впливає на тривалий природний перебіг цього стану, а також не зменшує ймовірність розвитку стійкого візингу або прогресування до астми з плином часу. Відповідь на лікування ІГКС у дітей молодшого віку зазвичай менша, ніж у дітей старшого віку. **Рекомендована доза ІГКС для дітей віком до 5 років – флутиказон 50–100 мкг двічі на день через спейсер та маску протягом до трьох місяців.**

Після того, як зникнуть інтервальні симптоми, прийом ІГКС слід не зменшувати, поступово знижуючи дозу, а припинити. Для дітей дошкільного віку короткотермінове лікування ІГКС є настільки ж ефективним, як і їх безперервне використання, і може обмежити несприятливі ефекти.

Монтелукаст відіграє роль у лікуванні епізодичного та атопічного (мультитригерного) візингу. Монтелукаст – антагоніст лейкотрієнових рецепторів, є прийнятним лікуванням симптомів та стримування загострень у дітей з візингом будь-якого типу. **У дітей дошкільного віку з візингом безперервне використання Монтелукасту помірно зменшує епізоди візингу, а його періодичне застосування при перших ознаках інфекції верхніх дихальних шляхів може допомогти контролювати симптоми та зменшити кількість звернень до лікаря первинної медичної допомоги.**

Монтелукаст окремо можна використовувати для профілактики і контролю візингу, також разом з ІГКС для уникнення необхідності збільшувати дозу ІГКС для ефективності. Монтелукаст доступний у формі жувальної таблетки. Рекомендована доза **Монтелукасту для дітей віком 2–5 років становить 4 мг один раз на добу**. Ідеальна тривалість лікування незрозуміла. Як видається, 12 місяців безперервної терапії є ефективним терміном для запобігання загостренням та контролю інтервальних симптомів.

Проте короткострокові дозування Монтелукасту, такі як семиденні цикли, ініційовані батьками або опікунами при виникненні симптомів, також є ефективними при контролі загострень та епізодів і можуть зменшити об'єднану дозу ліків у цілому. У дітей, які приймають Монтелукаст, не було зареєстровано жодних клінічно значущих побічних ефектів.

ERS task force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach (стор. 1103–1104)

Кромони

Клінічної документації щодо застосування кромоглікату натрію у дітей дошкільного віку дуже мало, а звітів щодо застосування у немовлят немає. Кокранівський огляд дійшов висновку, що корисний ефект від лікування кромаліном дітей дошкільного віку з мультитригерним візингом довести не можна. Більшість досліджень мали низьку якість, однак одне рандомізоване контрольоване випробування належного дизайну не виявило впливу на показники симптомів або частоту загострень у дітей віком 1–4 років з мультитригерним візингом. Дослідження застосування недокромілу у дітей дошкільного віку не проводилися.

Ксантини

Кокранівський огляд впливу ксантинів (теофіліну та амінофіліну) при постійній терапії дітей з астмою повідомив про те, що вплив на симптоми та загострення візінгу у дітей дошкільного віку був переважно незначним. Проте всі дослідження були нечисленними; не було жодних задовільних досліджень, що порівнювали застосування ксантинів при дошкільному візінгу з іншими препаратами.

Антихолінергічні агенти

У Кокранівському огляді було зроблено висновок, що *інгаляційний іпратропіум може бути корисним у дітей старшого віку, але для дітей дошкільного віку задовільних доказів немає.*

Антигістамінні препарати

Проводилися дослідження застосування антигістамінів Кетотифену і Цетиризину при дошкільному візінгу. У Кокранівському огляді дійшли висновку, що у дітей, яких лікували Кетотифеном, зменшити або зупинити лікування бронходилататорами можна було в 2,4 рази частіше, ніж у тих, що отримували плацебо. Також були виявлені менш узгоджені переваги для симптомів та загострень астми. Проте інтерпретація цих досліджень ускладнюється тим, що опису пацієнтів недостатньо для класифікації у них епізодичного (вірусного) візінгу чи мультитригерного візінгу. Немає переконливих досліджень, які порівнюють Кетотифен з іншими препаратами при астмі.

Застосування Цетиризину з метою запобігання розвитку астми порівнювали з плацебо в рандомізованому дослідженні дітей з atopічним дерматитом. У віці три роки між цими двома групами не було різниці в поширеності візінгу. Виявлений можливий захисний вплив Цетиризину необхідно підтвердити в подальших дослідженнях. Дослідження застосування Цетиризину у дошкільнят з візінгом відсутні.

Висновки та практичні рекомендації

ERS task force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach (стор. 1104–1105)

Усі наведені нижче рекомендації ґрунтуються на доказах низької якості.

Гострий епізод лизингу

1. Інгаляційні β_2 агоністи короткої дії необхідно застосовувати для симптоматичного лікування гострого візінгу у дітей дошкільного віку. У немовлят ці препарати слід використовувати обережно, оскільки у цій віковій групі були зареєстровані парадоксальні реакції.

2. Не слід використовувати альтернативні (оральні та внутрішньовенні) шляхи введення β_2 агоністів короткої дії.

3. Додавання Іпратропіуму броміду до β_2 агоністів короткої дії може розглядатися для пацієнтів із сильним візінгом.

4. Можливе пробне використання пероральних кортикостероїдів у дошкільнят із гострим візінгом такої важкості, яка потребує направлення до лікарні.

Коментар робочої групи. Оскільки в дошкільному віці лікування таблетованими формами обмежене через погану здатність ковтати таблетки та протипоказання в інструкції, в якості системного глюкокортикостероїда за гострої потреби можливе ректальне використання супозиторіїв Преднізон (100 мг в одному супозиторії).

5. Не слід проводити ініційовані батьками короткі курси прийому оральних кортикостероїдів.

6. Незважаючи на те, що високодозна ІГКС-терапія може мати невеликий корисний ефект при лікуванні гострого візінгу у дітей дошкільного віку, таке лікування не рекомендується через його високу вартість та відсутність порівняння з бронходилататорною терапією.

Мультитригерний лизинг

1. ІГКС у добовій дозі до 400 мг (еквіваленту біклометазону, або 200 мг еквіваленту флютиказону) на день слід призначати для лікування дітей дошкільного віку з мультитригерним візінгом.

2. Якщо відповідь на це лікування недостатня, не слід давати пацієнту більші дози, але бажано звернутися до фахівця (алерголога, пульмонолога) для подальшої оцінки та обстеження.

3. Якщо реакція на інгаляційні стероїди є сприятливою, можливо буде припинити лікування через кілька тижнів або місяців, після огляду для вирішення питання, чи були усунуті симптоми і чи зберігається необхідність продовжити лікування.

4. У дітей дошкільного віку, що вживають ІГКС, слід вимірювати зріст.

5. Дітям молодше 1-го року не слід призначати ІГКС.

6. Дітям віком 1–2 років слід призначати ІГКС лише якщо їхні симптоми є тривожними, і вони демонструють чітко виражені реакції на лікування.

Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008 (стор. 1176)

Характер візину у маленьких дітей змінюється з часом і з лікуванням. Рішення про початок будь-якої стримуючої терапії щонайбільше визначається характером, частотою і важкістю симптомів. Починати лікування будь-якої дитини-дошкільника з частим рецидивним візингом можна з ІГКС або Монтелукасту. Консенсусна група погоджується, що всіх дітей, яким призначено стримуючу терапію, слід регулярно оглядати, щоб оцінити реакцію на лікування та будь-які зміни у характері симптомів. Атопія не прогнозує реакцію на стримуючу терапію. Пероральний преднізолон переважній більшості дітей дошкільного віку із загостренням візину не потрібний, і його слід призначати тим пацієнтам, які мають найбільш важкі симптоми. Доказова база для розуміння патофізіології і лікування дошкільного візину досі обмежена. Тому необхідні додаткові якісні дослідження з чітким та вичерпним описом предметів дослідження.

Standard treatment guidelines Management of Management of common Respiratory Infections in Children in India (стор. 31)

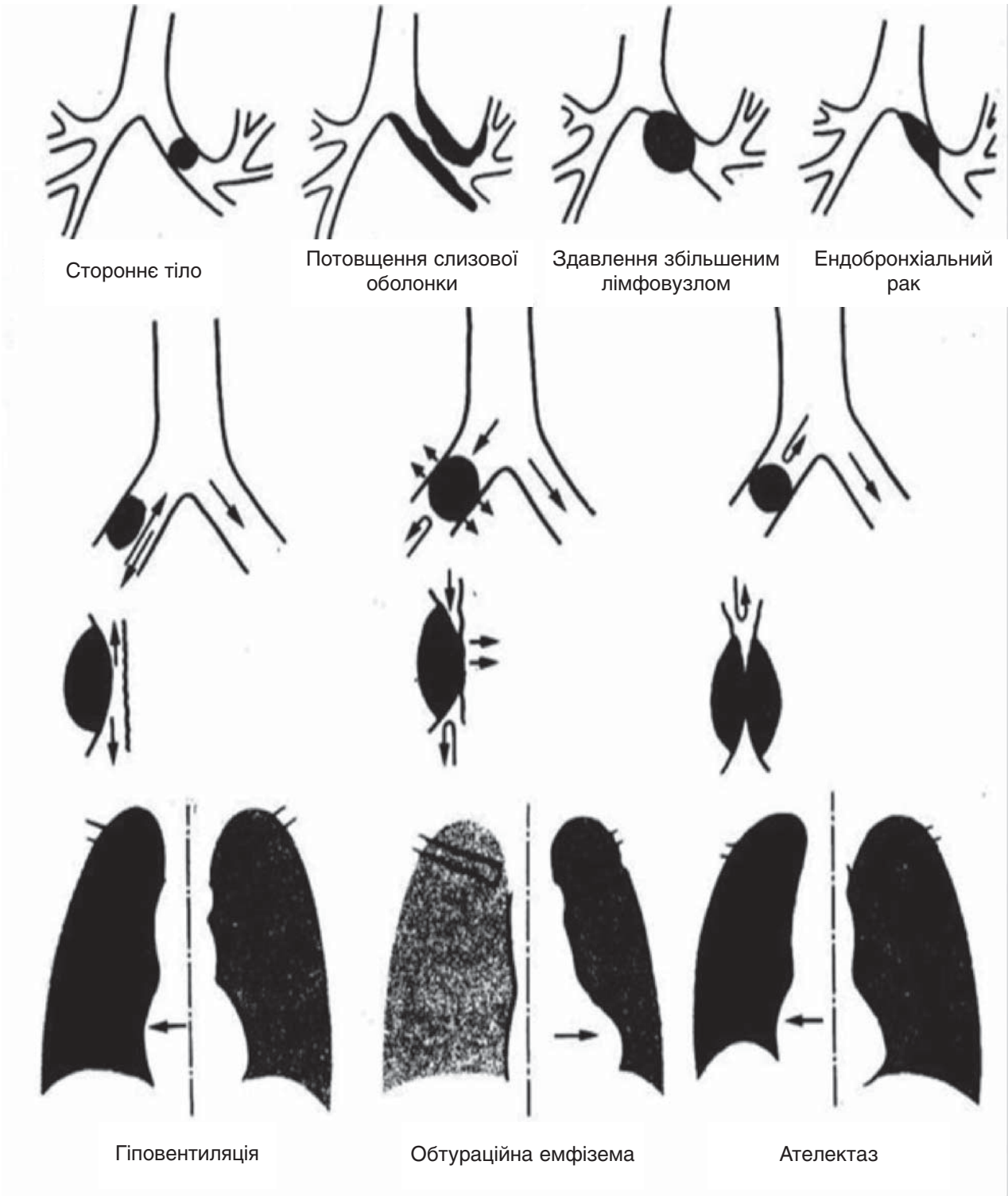
- Перший епізод візину, але не респіраторний дистрес: таких дітей можна лікувати вдома за допомогою лише бронходилататора та стримуючої терапії.
- Діти з візингом та респіраторним дистресом або діти з рецидивним візингом: важливо оцінити реакцію на швидкодіючий бронходилататор і повторювати це через 20 хвилин. Підшкірний адреналін можна застосовувати, якщо неможливо вводити інгаляційний бронходилататор швидкої дії. Епінефрин підшкірно розчин 1:1000 (1 мг/мл = 0,1 розчин); 0,01 мл/кг (не більше 0,3 мл), можна повторити через 20 хвилин, 3 дози протягом години.
- Реакція на лікування бронходилататорами оцінюється через 30 хвилин після останнього введення, щоб вирішити, чи потребує дитина стаціонарного лікування. Деякі діти можуть відреагувати протягом 10–15 хвилин після початкової терапії, але потім знову перейти у початковий стан, тому існує потреба у повторній оцінці через 30 хвилин після останньої дози. Якщо дитина реагує добре, її можна лікувати вдома пероральним Сальбутамолом (**Коментар робочої групи: або ШДБД**). Якщо дихальна недостатність зберігається, подальше лікування проводиться, як показано в алгоритмі (див. рис. 2).
- Для дітей молодшого віку, які не можуть використовувати мундштук, слід застосувати інгаляційний Сальбутамол (**Коментар робочої групи: або ШДБД**) за допомогою маски, що охоплює ніс і рот дитини.
- Для немовлят та маленьких дітей, з якими неможливо співпрацювати, краще застосовувати аерозольну маску. Не обов'язково, щоб маска була щільно притиснута до обличчя дитини.
- Інгаляцію дитині слід проводити, доки рідина в небулайзері не буде повністю вичерпана. Зазвичай це займає 10–15 хвилин.
- Перед наступним використанням маску промивають милом, яке не залишає осаду (наприклад, мийним засобом для посуду). Камеру трубки і небулайзера слід промивати щодня.

Додаток 1
Bronchospasm (Child)

Пам'ятка для батьків дитини з бронхіальною обструкцією

- Клінічно бронхіальна обструкція проявляється утрудненим диханням, задишкою, дратівливістю, неспокоєм дитини, кашлем, подовженим видихом та свистячим диханням (візингом), нерідко чутним на відстані. Візинг є кінцевим результатом спазму дихальних шляхів і обмеження потоку видиху незалежно від основної причини.
- Візинг — це поширений стан у дітей молодшого віку.
- Якщо у Вашої дитини є прояви бронхіальної обструкції — зверніться негайно по медичну допомогу.
- Лікування синдрому бронхіальної обструкції проводиться за допомогою небулайзера чи дозованого інгалятора, спочатку в умовах лікувального закладу, далі — у домашніх умовах за призначенням лікаря.
- Виконуйте всі інструкції лікарів щодо лікування вашої дитини, зверніть особливу увагу на термін, дозу та час прийому лікарського засобу.
- Не давайте дитині ніяких інших лікарських засобів, особливо тих, які радять інші джерела інформації.
- Знайте попереджувальні ознаки епізодів бронхіальної обструкції. Вони можуть включати кашель, задишку, утруднення дихання, дратівливість, неспокійний сон, лихоманку. У вашої дитини може не бути жодного інтересу до годування. Дізнайтеся у лікаря, які ліки давати вашій дитині, якщо ви бачите ці симптоми.
- Мийте руки добре з милом і теплою водою до і після догляду за дитиною. Це повинно допомогти запобігти поширенню інфекції.
- Дайте дитині достатньо часу для відпочинку. Організуйте умови для сну дитини в злегка вертикальному положенні — це допоможе полегшити дихання. Якщо можливо, підніміть матрац з боку голови на кут до 15–20 градусів. Не кладіть подушки або інші м'які предмети в ліжечко немовляти віком до 12 місяців.
- Не паліть поблизу своєї дитини. Тютюновий дим може погіршити симптоми у вашої дитини.
- Найпростішим методом зафіксувати епізоди візингу у вашої дитини є створення аудіо- та відеозаписів за допомогою смартфона.
- Зверніться негайно по допомогу до лікувального закладу, якщо у Вашої дитини:
 - зниження апетиту, відмова від їжі/пиття (менше половини звичайного споживання рідини протягом попередніх 24 годин);
 - млявість;
 - ознаки того, що дитині стає важче дихати, підвищення частоти дихання, втягування міжреберних проміжків, чутні на відстані свистячі хрипи;
 - безперервний кашель;
 - дитина бліда;
 - блювота;
 - лихоманка.

Додаток 2
Види порушень бронхіальної прохідності, що викликають симптоми візінгу



REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. (1995). Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med.* 332: 133—138.
2. Bisgaard H, Szeffler S. (2007). Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol.* 42: 723—728.
3. Stevens CA, Turner D, Kuehni CE et al. (2003). The economic impact of preschool asthma and wheeze. *Eur Respir J.* 21: 1000—1006.
4. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM et al. (2003). Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy.* 33: 573—578.
5. Lau S, Illi S, Sommerfeld C et al. (2003). Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *Eur Respir J.* 21: 834—841.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp??i152&l251&intId560 Date last updated: 2007. Date last accessed: July 27, 2008.
7. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network.: British guideline on the management of asthma. (2003). *Thorax.* 58(1): i1-i94.
8. National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, 2007.
9. Kuehni CE. (2005). Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group. *Swiss Med Wkly.* 135: 95—100.
10. Monge RM, Montaner AE, Benitez MF et al. (2006). Consensus statement on the management of paediatric asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 34: 88—101.
11. Bush A. (2006). Coughs and wheezes spread diseases: but what about the environment? *Thorax.* 61: 367—368.
12. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH et al. (2008). Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 63: 5—34.
13. Atkins D, Best D, Briss PA et al. (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 328: 1490—1494.
14. Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS et al. (2005). Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 171: 722—727.
15. Elphick HE, Sherlock P, Foxall G et al. (2001). Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child;* 84: 35—39.
16. Michel G, Silverman M, Strippoli MP et al. (2006). Parental understanding of wheeze and its impact on asthma prevalence estimates. *Eur Respir J.* 28: 1124—1130.
17. Elphick HE, Ritson S, Rodgers H, Everard ML. (2000). When a "wheeze" is not a wheeze: acoustic analysis of breath sounds in infants. *Eur Respir J.* 16: 593—597.
18. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. (2000). What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child.* 82: 327—332.
19. Cane RS, McKenzie SA. (2001). Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child.* 84: 31—34.
20. Levy ML, Godfrey S, Irving CS et al. (2004). Wheeze detection: recordings vs assessment of physician and parent. *J Asthma.* 41: 845—853.
21. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie SA, Primhak R. (2008). Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 63;3: iii1-iii15.
22. Silverman M. (2002). Wheezing disorders in infants and young children. In: Silverman M, ed. *Childhood Asthma and Other Wheezing Disorders.* London, Arnold: 307—332.
23. Martinez FD, Godfrey S. (2003). *Wheezing Disorders in the Preschool Child: Epidemiology, Diagnosis and Treatment.* London: Martin Dunitz.
24. Martinez FD. (2007). Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *Eur Respir J.* 29: 179—184.
25. Wenzel SE. (2006). Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 368: 804—813.
26. Doull IJM, Lampe FC, Smith S et al. (1997). Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 315: 858—862.
27. Mckean MC, Hewitt C, Lambert PC et al. (2003). An adult model of exclusive viral wheeze: inflammation in the upper and lower respiratory tracts. *Clin Exp Allergy.* 33: 912—920.
28. Papadopoulos NG, Kalobatsou A. (2007). Respiratory viruses in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 7: 91—95.
29. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM et al. (2005). Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective followup. *Pediatr Pulmonol.* 40: 316—323.
30. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J et al. (2005). Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics.* 115: e7-e14.
31. Horn SD, Smout RJ. (2003). Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 143: 133—141.
32. Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. (2006). Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res.* 7: 3.

33. Mertsola J, Ziegler T, Ruuskanen O et al. (1991). Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child*. 66: 124—129.
34. Rylander E, Eriksson M, Freyschuss U. (1988). Risk factors for occasional and recurrent wheezing after RSV infection in infancy. *Acta Paediatr Scand*. 77: 711—715.
35. Simoes EA, King SJ, Lehr MV, Groothuis JR. (1993). Preterm twins and triplets. A high-risk group for severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Dis Child*. 147: 303—306.
36. Bont L, van Aalderen WMC, Kimpfen JLL. (2000). Long-term consequences of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev*. 1: 221—227.
37. Stein RT, Sherill D, Morgan WJ et al. (1999). Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 354: 541—545.
38. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE et al. (2005). Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 116: 571—577.
39. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. (2000). A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 162: 1403—1406.
40. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA et al. (2005). Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 171: 587—590.
41. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al. (2006). Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 354: 1985—1997.
42. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ et al. (2003). Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 111: 661—675.
43. Hess J, de Jongste JC. (2004). Epidemiological aspects of paediatric asthma. *Clin Exp Allergy*. 34: 680—685.
44. Goksor E1, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. (2006). Asthma symptoms in early childhood — what happens then? *Acta Paediatr*. 95: 471—478.
45. Wennergren G, Hansson S, Engstrom I et al. (1992). Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr*. 81: 40—45.
46. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S et al. (2004). Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective followup study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 158: 1070—1076.
47. Lowe L, Murray CS, Martin L et al. (2004). Reported versus confirmed wheeze and lung function in early life. *Arch Dis Child*. 89: 540—543.
48. Elphick HE, Lancaster GA, Solis A et al. (2004). Validity and reliability of acoustic analysis of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child*. 89: 540—543.
49. Saglani S, McKenzie SA, Bush A, Payne DN. (2005). A video questionnaire identifies upper airway abnormalities in preschool children with reported wheeze. *Arch Dis Child*. 90: 961—964.
50. Hoffhuis W, van der Wiel EC, Tiddens HAWM et al. (2003). Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child*. 88: 246—249.
51. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M et al. (2006). Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J*. 27: 29—35.
52. Saito J, Harris WT, Gelfond J et al. (2006). Physiologic, bronchoscopic, and bronchoalveolar lavage fluid findings in young children with recurrent wheeze and cough. *Pediatr Pulmonol*. 41: 709—719.
53. Chan EY, Dundas I, Bridge PD et al. (2005). Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 39: 558—562.
54. Eysink PE, ter Riet G, Aalberse RC et al. (2005). Accuracy of specific IgE in the prediction of asthma: development of a scoring formula for general practice. *Br J Gen Pract*. 55: 125—131.
55. Nickel R, Kulig M, Forster J et al. (1997). Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol*. 99: 613—617.
56. Rusconi F, Patria MF, Cislighi GU et al. (2001). Total serum IgE and outcome in infants with recurrent wheezing. *Arch Dis Child*. 85: 23—25.
57. Koller DY, Wojnarowski C, Herkner KR et al. (1997). High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 99: 752—756.
58. Hederos CA, Janson S, Andersson H, Hedlin G. (2004). Chest Xray investigation in newly discovered asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 15: 163—165.
59. Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. (1999). Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 28: 181—186.
60. Neve V, Edme JL, Devos P et al. (2006). Spirometry in 3—5-year-old children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 41: 735—743.
61. Young S, Arnott J, O'Keeffe PT et al. (2000). The association between early life lung function and wheezing during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J*. 15: 151—157.
62. de Gooijer A, Brand PLP, Gerritsen J et al. (1993). Changes in respiratory symptoms and airway reactivity after 27 years in a population-based sample of school children. *Eur Respir J*. 6: 848—854.

63. Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC et al. (1994). Followup of asthma from childhood to adulthood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 93: 575—584.
64. Sears MR, Greene JM, Willan AR et al. (2003). A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 349: 1414—1422.
65. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL et al. (2007). Poor airway function in early infancy and lung function 9: 1059—1063, by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*; 370: 758—764.
66. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ et al. (2004). The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 169: 921—927.
67. Kim DK, Choi SH, Yu J et al. (2007). Bronchial responsiveness to methacholine and adenosine 59-monophosphate in atopic and non-atopic preschool children with recurrent wheezing. *Clin Exp Allergy.* 37: 15—21.
68. Nielsen KG, Bisgaard H. (2001). Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 164: 554—559.
69. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. (2005). Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax.* 60: 13—16.
70. Gabriele C, Nieuwhof EM, van der Wiel EC et al. (2006). Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first two years of life. *Pediatr Res.* 60: 461—465.
71. Baraldi E, Dario C, Ongaro R et al. (1999). Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med.* 159: 1284—1288.
72. Moeller A, Franklin P, Hall GL et al. (2004). Inhaled fluticasone dipropionate decreases levels of nitric oxide in recurrent wheezy infants. *Pediatr Pulmonol.* 38: 250—255.
73. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S et al. (2005). The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J.* 25: 289—294.
74. Straub DA, Minocchieri S, Moeller A et al. (2005). The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest.* 127: 509—514.
75. Frey U, Kuehni C, Roiha H et al. (2004). Maternal atopic disease modifies effects of prenatal risk factors on exhaled nitric oxide in infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 170: 260—265.
76. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S et al. (2005). Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol.* 115: 1130—1136.
77. Wildhaber JH, Sennhauser FH, Brand PLP. (2006). Asthma in school-aged children and adolescents. In: Frey U, Gerritsen J, eds. *Respiratory Diseases in Infants and Children.* *Eur Respir Mon.* 11: 191—216.
78. Saglani S, Payne DN, Zhu J et al. (2007). Early detection of airway wall remodelling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med.* 176: 858—864.
79. Strachan DP, Cook DG. (1997). Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax.* 52: 905—914.
80. Murray CS, Poletti G, Kebabdz T et al. (2006). Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax.* 61: 376—382.
81. Torrent M, Sunyer J, Garcia R et al. (2007). Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med.* 176: 446—453.
82. Lowe LA, Woodcock A, Murray CS et al. (2004). Lung function at age 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 158: 996—1001.
83. Illi S, von Mutius E, Lau S et al. (2006). Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet.* 368: 763—770.
84. Peroni DG, Piacentini GL, Costella S et al. (2002). Mite avoidance can reduce air trapping and airway inflammation in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 32: 850—855.
85. Custovic A, Wijk RG. (2005). The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy.* 60: 1112—1115.
86. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS et al. (2004). Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med.* 351: 1068—1080.
87. Gore RB, Custovic A. (2002). Is allergen avoidance effective? *Clin Exp Allergy.* 32: 662—666.
88. Mesters I, Pieterse M, Meertens R. (1991). Pediatric asthma, a qualitative and quantitative approach to needs assessment. *Patient Educ Couns.* 17: 23—34.
89. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM et al. (2003). Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* Issue 4: CD000326.
90. Wilson SR, Latini D, Starr NJ et al. (1996). Education of parents of infants and very young children with asthma: a developmental evaluation of the Wee Wheezers program. *J Asthma.* 33: 239—254.
91. Brown JV, Bakeman R, Celano MP et al. (2002). Home-based asthma education of young low-income children and their families. *J Pediatr Psychol.* 27: 677—688.
92. Mesters I, Meertens R, Kok G, Parcel GS. (1994). Effectiveness of a multidisciplinary education protocol in children with asthma (0—4 years) in primary health care. *J Asthma.* 31: 347—359.

93. Stevens CA, Wesseldine LJ, Couriel JM et al. (2002). Parental education and guided self-management of asthma and wheezing in the preschool child: a randomised controlled trial. *Thorax*. 57: 39—44.
94. Holzheimer L, Mohay H, Masters IB. (1998). Educating young children about asthma: comparing the effectiveness of a developmentally appropriate asthma education video tape and picture book. *Child Care Health Dev*. 24: 85—99.
95. Holmgren D, Bjure J, Engstrom I et al. (1992). Transcutaneous blood gas monitoring during salbutamol inhalations in young children with acute asthmatic symptoms. *Pediatr Pulmonol*. 14: 75—79.
96. Kraemer R, Frey U, Sommer CW, Russi E. (1991). Short-term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary device, in wheezy infants. *Am Rev Respir Dis*. 144: 347—351.
97. Conner WT, Dolovich MB, Frame RA, Newhouse MT. (1989). Reliable salbutamol administration in 6- to 36-month-old children by means of a metered dose inhaler and Aerochamber with mask. *Pediatr Pulmonol*. 6: 263—267.
98. Pool JB, Greenough A, Gleeson JG, Price JF. (1988). Inhaled bronchodilator treatment via the nebulizer in young asthmatic patients. *Arch Dis Child*. 63: 288—291.
99. Nielsen KG, Bisgaard H. (2001). Bronchodilation and bronchoprotection in asthmatic preschool children from formoterol administered by mechanically actuated dry-powder inhaler and spacer. *Am J Respir Crit Care Med*. 164: 256—259.
100. Avital A, Godfrey S, Schachter J, Springer C. (1995). Protective effect of albuterol delivered via a spacer device (Babyhaler) against methacholine induced bronchoconstriction in young wheezy children. *Pediatr Pulmonol*. 17: 281—284.
101. Prendiville A, Green S, Silverman M. (1987). Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta adrenergic receptors. *Thorax*. 42: 100—104.
102. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. (1996). Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr*; 155: 512—516.
103. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. (1997). Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet*. 349: 301—305.
104. Skoner DP, Greos LS, Kim KT et al. (2005). Evaluation of the safety and efficacy of levalbuterol in 2—5-year-old patients with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 40: 477—486.
105. Primhak RA, Smith CM, Yong SC et al. (1999). The bronchoprotective effect of inhaled salmeterol in preschool children: a dose-ranging study. *Eur Respir J*. 13: 78—81.
106. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. (2007). Antiinflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol*. 42: 407—420.
107. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C, an International Study Group. (1999). The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children. A dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med*. 160: 126—131.
108. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M et al. (1996). Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol*. 98: 14—20.
109. Baker JW, Mellon M, Wald J et al. (1999). A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics*. 103: 414—421.
110. Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ et al. (1998). Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 102: 789—796.
111. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. (2001). Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol*. 108: 540—546.
112. Hofhuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM et al. (2005). Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 171: 328—333.
113. Schokker S, Kooi EM, de Vries TW et al. (2008). Inhaled corticosteroids for recurrent respiratory symptoms in preschool children: randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 21: 88—97.
114. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J et al. (2004). Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics*. 113: e87—e94.
115. McKean M, Ducharme F. (2000). Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 1: CD001107.
116. Wilson N, Sloper K, Silverman M. (1995). Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child*. 72: 317—320.
117. Ducharme FM, Lemire C, Nova FJ et al. (2007). Randomized controlled trial of intermittent high dose fluticasone versus placebo in young children with viral-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 175;1: A958.
118. Silverman M, Wang M, Hunter G, Taub N. (2003). Episodic viral wheeze in preschool children: effect of topical nasal corticosteroid prophylaxis. *Thorax*. 58: 431—434.
119. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L et al. (2006). Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 354: 1998—2005.
120. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ et al. (2006). Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 368: 754—762.
121. Smith M, Iqbal S, Elliott TM et al. (2003). Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 1: CD002886.

122. Vuillermin P, South M, Robertson C. (2006). Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev*.3: CD005311.
123. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H et al. (2001). Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*. 108: e48.
124. Bisgaard H, Nielsen KG. (2000). Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 162: 187—190.
125. Hakim F, Vilozni D, Adler A et al. (2007). The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children. *Chest*. 131: 180—186.
126. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T et al. (2007). Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 120: 1043—1050.
127. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML et al. (2005). Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5- year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 171: 315—322.
128. Robertson CF, Price D, Henry R et al. (2007). Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 175: 323—329.
129. van der Wouden JC, Tasche MJ, Bernsen RM (2003). Uijen for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*.3: CD002173.
130. Tasche MJA, van der Wouden JC, Uijen JHJM et al. (1997). Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1—4 year-old children with moderate asthma. *Lancet*. 350: 1060—1064.
131. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. (2006). Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*.1: CD002885.
132. McDonald NJ, Bara AI. (2003). Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*.1: CD003535.
133. Everard ML, Bara A, Kurian M et al. (2005). Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev*.3: CD001279.
134. Schwarzer G, Bassler D, Mitra A et al. (2004). Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev*.1: CD001384.
135. Warner JO. (2001). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 108: 929—937.
136. Agertoft L, Pedersen S. (1998). Importance of training for correct Turbuhaler use in preschool children. *Acta Paediatr*. 87: 842—847.
137. O'Callaghan C, Barry PW. (2000). How to choose delivery devices for asthma. *Arch Dis Child*. 82: 185—187.
138. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. (2004). b-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr*. 145: 172—177.
139. Iles R, Lister P, Edmunds AT. (1999). Crying significantly reduces absorption of aerosolized drug in infants. *Arch Dis Child*. 81: 163—165.
140. Janssens HM, Devadason SG, Hop WCJ et al. (1999). Variability of aerosol delivery via spacer devices in young asthmatic children in daily life. *Eur Respir J*. 13: 787—791.
141. Janssens HM, Heijnen EMEW, de Jong VM et al. (2000). Aerosol delivery from spacers in wheezy infants: a daily life study. *Eur Respir J*. 16: 850—856.
142. Ferguson AE, Gibson NA, Aitchison TC, Paton JY. (1995). Measured bronchodilator use in preschool children with asthma. *BMJ*. 310: 1161—1164.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалося дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

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

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефона.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

РИНОЖЕРМІНА

RINÖGERMINA®

БІОЛОГІЧНИЙ БАР'ЄР ПРОТИ ПАТОГЕНІВ

Streptococcus salivarius 24SMBc
Streptococcus oralis 89a

Показання:

- Для лікування та профілактики інфекцій носа-горла-євстахієвих труб (отит, риносинусит, аденоїдит)¹
- Для зниження частоти рецидивів
- Для підвищення рівнів клінічного видужання

Після:

- Лікування антибіотиками
- Лікування місцевими антисептиками
- Для відновлення нормального сапрофітного навантаження слизової оболонки

**ПЕРШИЙ
НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ
ДЛЯ БАКТЕРІОТЕРАПІЇ***

ЗАСТОСУВАННЯ:

По 2 вприскування в кожен ніздрю
2 рази на добу протягом 7 діб
повторюючи лікування протягом
щонайменше 3 місяців

Мінімум 10 мільярдів КУО** на дозу



Сертифікат №PR.143-19 від 04.02.2019 р., дійсний до 03.02.2024.
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії
голови та шиї ІФНМУ д.м.н., професор Попович В.І.

1. Marchisto P. et al. Streptococcus salivarius 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Dec; 34(12):2377-83 (Переклад: Marchisto І ін., Streptococcus salivarius 24SMBc введення у вигляді назального спрею для профілактики гострого середнього отиту у схильних до отиту дітей. Європейський журнал Клінічна Мікробіологія та Інфекційні хвороби, 2015, грудень; 34(12):2377-83).

* EUROPEAN PATENT EP 3015109A104.05.2016/Європейський патент EP 3015109A1 від 04.05.2016. ** Колонієутворюючих одиниць.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу. Інформація призначена виключно для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: DMG Italia S.r.l. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.09.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

з ПЕРШИХ ДНІВ ГРВІ та ПЕРШИХ СКАРГ

БРОНХОМЕД БАЛЬЗАМ

ТРАДИЦІЙНА
АНГЛІЙСЬКА
РЕЦЕПТУРА

- аніс-вмісний
- антисептичний
- протизапальний

СТОП ГРВІ

НОВИЙ
ДИЗАЙН



ДОРΟΣЛИМ та ДІТЯМ з 3-х років

Склад: діючі речовини: ментол, анісова олія, настоянка перцю. 5 мл розчину містять: ментолу 1,0 мг; анісової олії 0,0035 мл; настоянки перцю 0,025 мл; допоміжні речовини: олія імбиру, олія гвоздики, олія м'яти перцевої, гліцерин, глюкози розчин, сахароза, трагакант, кислота бензойна (Е 210), карамель (Е 150), настоянка бензойну, толуанський бальзам, етанол 90 %, вода очищена. **Лікарська форма.** Розчин для перорального застосування. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Код АТХ R05X. **Показання.** Симптоматичне лікування інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів, що супроводжуються болем у горлі, кашлем, нежиттю та запаленням слизових оболонок. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо. Дорослим та дітям віком від 12 років – по 2 чайні ложки (10 мл) щогодини або по 3 чайні ложки (15 мл) кожні 2-3 години. Дітям віком 6-12 років – по 1 чайній ложці (5 мл) щогодини або по 2 чайні ложки (10 мл) кожні 2-3 години. Дітям віком 3-6 років – по 1 чайній ложці (5 мл) кожні 2 години. Перед застосуванням пляшечку струсити. Не застосовувати більше 6 доз протягом доби. Курс лікування становить 14 днів. Пацієнтам літнього віку призначати такі ж самі дози, що і для дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Упаковка.** По 100 мл в пляшці; по 1 пляшці в картонній коробці. **РП МОЗ України №: UA/12716/01/01.** Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях з медичної тематики або для розміщення в наукових фахових виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Повна інформація про застосування та повний перелік протипоказань і побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування препарату. www.eurolifecare.com.ua.

euro
Lifecare
Caring for your Life
Childcare
A division of Euro Lifecare Ltd.
Caring for your Life - from childhood