



№ 1 (57) 2021 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37638



Доктор медичних наук,
професор
Олег Шадрін

**Проблема
зростаючих контактів
та рекурентні респіраторні
захворювання у дітей:
шляхи вирішення**

Читайте на сторінці **20**



Доктор медичних наук,
професор
Тетяна Марушко

**Артроз у дітей:
оновлені дані**

Читайте на сторінці **24**



Доктор медичних наук,
професор
Олена Муквіч

**Ювенільна системна
склеродермія:
діагностика, лікування,
профілактика**

Читайте на сторінці **30**



Доктор медичних наук,
професор
Юрій Марушко

**Клінічне значення
визначення фракції
оксиду азоту
у повітрі, що видихається**

Читайте на сторінці **36**



Доктор медичних наук,
професор
Ірина Колеснікова

**PedSMART.
Вакциноконтрольовані
інфекції**

Читайте на сторінці **12**

Педіатрія

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, симпозіумах з медичної тематики.
Виробник: DMG Italia S.r.l. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 09.03.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Helprex®

Антиколд нео **для дітей**



MoviHealth
Produced in Switzerland

Протизастудний засіб з противірусною* дією¹ **для дітей з 6 років³**

- лікування основних симптомів ГРВІ та грипу¹
- непряма противірусна дія по відношенню до риновірусів^{1,2}
- зниження рівня вторинної адгезії *Staphylococcus aureus* та *Haemophilus influenzae*¹

ВИБРАНО
В ШВЕЙЦАРІЇ¹



- парацетамол 320 мг
- левоцетиризину дигідрохлорид 1,25 мг
- без судинозвужуючих компонентів**
- містить натуральний барвник буряку червоного та натуральний ароматизатор малини

Протизастудні засоби
з противірусною дією⁴
по відношенню до риновірусів
дорослим і дітям від 12 років



парацетамолу – 500 мг
фенілефрину гідрохлориду – 10 мг
левоцетиризину дигідрохлориду – 1,25 мг
зі смаком лимона



парацетамолу – 500 мг
фенілефрину гідрохлориду – 10 мг
левоцетиризину дигідрохлориду – 1,25 мг
зі смаком малини



Парацетамолу 500 мг
Левосетиризину дигідрохлориду 1,25 мг
Містить натуральний екстракт імбиру лікарського (6:1)
Містить еритритол
Без судинозвужуючих компонентів



Парацетамолу 500 мг
Фенілефрину гідрохлориду 10 мг
Левосетиризину дигідрохлориду 1,25 мг
Містить натуральний екстракт імбиру лікарського (6:1)



парацетамолу – 650 мг
фенілефрину гідрохлориду – 10 мг
левоцетиризину дигідрохлориду – 1,25 мг
зі смаком лимона



парацетамолу – 650 мг
фенілефрину гідрохлориду – 10 мг
левоцетиризину дигідрохлориду – 1,25 мг
зі смаком малини

* по відношенню до риновірусів. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Хелпекс® Антиколд нео для дітей. 2. Jang YJ, Wang JH, Kim JS, Kwon HJ, Yeo NK, Lee BJ. Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced ICAM-1 and cytokine expression and viral replication in airway epithelial cells. Antiviral Res. 2009 Mar; 81(3):226-33. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.12.001. Epub 2008 Dec 25. 3. Застосовується дітям від 6 до 10 років. 4. Інструкція для медичного застосування відповідного лікарського засобу. РП МОЗ України № UA/17806/01/01 від 28.11.2019, № UA/16014/01/01, 16015/01/01 від 12.05.2017, № UA/15354/01/01, 15355/01/01 від 28.07.2016, № UA/17631/01/01, 17630/01/01 від 21.08.2019. Інформація призначена для спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості, побічні дії і протипоказання, міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Відпускається без рецепта.

ТОВ «Мові Хелс». Київ, пр-т Академіка Глушкова 12А. Тел. (044) 500-71-40 www.movi-health.com.ua

Менеджмент респіраторних захворювань

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) об'єднують захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів, які викликає широкий спектр мікроорганізмів. Найчастішими збудниками ГРІ є віруси. Обмеженість етіотропного лікування ГРІ вірусного походження зумовлює потребу у розширенні можливостей базисного та симптоматичного лікування, а також профілактики респіраторних інфекцій. Нинішня пандемія коронавірусної інфекції надала нового значення таким важливим профілактичним заходам, як соціальне дистанціювання та використання засобів індивідуального захисту, що раніше недооцінювалися населенням. Що стосується тактики лікування, то при розвитку ГРІ у кожному конкретному випадку необхідний персоналізований підхід, котрий входить у сучасну концепцію ведення (менеджменту), а не стандартизованого лікування хвороби. Ефективне рішення клінічної задачі залежить від багатьох факторів: віку, індивідуальних характеристик пацієнта, наявності супутньої патології, способу життя тощо. Виведення на фармацевтичний ринок нових лікарських засобів дозволяє підібрати найбільш підходящий режим лікування, що відповідає сучасній концепції ведення пацієнта.

У рамках фахової школи «Практична педіатрія від А до Я» заслужений лікар України, голова Асоціації педіатрів м. Києва, член правління Асоціації педіатрів України, експерт МОЗ України, завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова представила доповідь «Менеджмент респіраторних захворювань у умовах пандемії».



Г.В. Бекетова

— Уже другий рік світ живе в умовах пандемії нової вірусної інфекції, яка змусила людство прийняти нові правила поведінки в соціумі (карантинні заходи, соціальне дистанціювання, індивідуальний захист). Незважаючи на те що на сьогодні визначені клінічні форми COVID-19, їх частота та методи терапії, потрібно припустити імовірність виникнення нових варіантів вірусу. Найважливішим уроком 2020 р. стало розуміння необхідності прийняття нової парадигми превентивної персоналізованої медицини, спрямованої на збереження здоров'я, яка відповідає Глобальній стратегії ООН «Цілі сталого розвитку» (2016-2030 рр.). Однак на сьогодні найважливішим є запобігання інфікуванню, ефективна профілактика, раціональна та безпечна терапія як COVID-19, так і інших ГРІ.

Лікування всіх ГРІ ґрунтується на трьох основних напрямках: базисному (домашній режим, який відіграє ключову роль у запобіганні поширення інфекції, та пероральна регідратация), симптоматичному (усунення симптомів хвороби з метою покращення якості життя й уникнення інфікування оточуючих) та етіотропному (застосування противірусних та антибактеріальних засобів у разі необхідності).

Для симптомів ГРІ характерна певна тривалість, і спільним завданням лікаря та батьків є прийняти оптимальне рішення щодо потреби призначення лікарських засобів дитині. Якщо донедавна основною метою симптоматичної терапії було покращення якості життя хворого, то сьогодні все більше уваги приділяється усуненню симптомів ГРІ як способу запобігання подальшого поширення інфекції. Зараз доступний широкий асортимент засобів для медикаментозної корекції симптомів ГРІ (гарячки, болю в горлі, головного та вушного болю, закладеності носа, ринореї, кашлю тощо). Значна частина лікарських препаратів є комбінованими й одразу дозволяють усунути кілька симптомів. Зокрема, при болю в м'язах і гарячці використовують препарати, що містять жарознижувальні та інші компоненти, які прискорюють одужання пацієнта.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує лише два жарознижувальних засоби для використання в педіатричній практиці: ібупрофен і парацетамол. Ібупрофен – неселективний інгібітор циклооксигенази (ЦОГ)-1 та -2, що має низку протипоказань з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та інших органів.

Парацетамол (ацетамінофен) пригнічує ЦОГ-3 у центральній нервовій системі, тому, відповідно, володіє центральною жарознижувальною та знеболювальною дією. Також парацетамол контролює синтез простагландинів, які підтримують запальний процес, за рахунок чого проявляється його додаткова протизапальна дія (J.E. Sullivan et al., 2011).

Згідно з керівництвом ВООЗ із надання медичної допомоги при лихоманці дітям молодшого віку (з 1 міс), застосування парацетамолу в дозі 15 мг/кг маси тіла через кожні 6 год є найбільш безпечним та ефективним способом купірування гарячки.

З метою порівняння профілів безпечності ібупрофену та парацетамолу у дітей був проведений системний огляд і метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. Вибірка з 18 досліджень за участю 32 469 пацієнтів підтверджує, що парацетамол спричиняє достовірно меншу кількість побічних реакцій порівняно з ібупрофеном (E.R. Southey et al., 2009). Ці дані дають змогу вважати парацетамол базовим засобом для симптоматичного лікування ГРІ.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) викликає широкий спектр збудників, однак і в дорослих, і у дітей переважають риновіруси. Відомо, що респіраторні віруси (у тому числі риновіруси) активують $\alpha 1$ -адренорецептори (безпосередньо пов'язані зі слизоутворенням) та H_1 -гістамінові рецептори, що призводить до збільшення об'єму секрету в дихальних шляхах. На 2-5-й день хвороби при грипі та інших ГРВІ спостерігається різке підвищення рівня гістаміну, як і при загостреннях алергічних захворювань. Медіатори запалення (гістамін, фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкін (ІЛ)-6) активують молекули міжклітинної адгезії ICAM-1, які є рецепторами для риновірусів, а також сприяють проникненню бактерій і формуванню бактеріальних ускладнень. Слід зазначити, що особи з наявним алергічним запаленням є більш схильними до інфікування риновірусами на тлі активації ICAM-1 гістаміном. Цей механізм став точкою терапевтичного впливу блокаторів H_1 -гістамінових рецепторів, які знижують активність молекул ICAM-1, тим самим чинять непрямий противірусний та протизапальний ефект.

На сьогодні відомо чотири типи гістамінових рецепторів (H_1 -4), три з яких (H_1 , 3 та 4) беруть участь у розвитку запалення. Протизапальна активність сучасних блокаторів H_1 -гістамінових рецепторів зумовлена гальмуванням продукції цитокінів (ІЛ-3, -4, -6, -13, ФНП, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора), хемотаксису та накопичення лімфоцитів у шкірі, зменшення продукції хемокінів RANTES, ІЛ-8 та зниження експресії молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1).

Левोцетиризину гідрохлорид – представник блокаторів H_1 -гістамінових рецепторів останнього покоління. Через пригнічення експресії ICAM-1 молекул застосування левоцетиризину знижує вірусне навантаження. Левоцетиризин запобігає розвитку вторинної бактеріальної інфекції (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) завдяки перешкоджанню адгезії та зниженню кількості CEACAM1-рецепторів і фібронектину (J-Y. Min et al., 2012). За рахунок

блокування гістамінових рецепторів, зниження продукції прозапальних медіаторів (ІЛ-3, -4, -6, -13, ФНП) та зниження активації молекул міжклітинної адгезії VCAM-1 левоцетиризин чинить проти-запальну дію.

На українському фармацевтичному ринку доступні комбіновані лікарські засоби Хелпекс® Антиколд Нео для дітей (для дітей з 6 років) та Хелпекс® Антиколд Нео Імбир без цукру (для дітей старших 12 років і дорослих із супутнім цукровим діабетом чи серцево-судинними захворюваннями). У 2019 і 2020 рр. у рамках щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» лікарський засіб Хелпекс® визнано препаратом року у номінації «Безрецептурний препарат року» серед антипіретиків та аналгетиків.

Відмітною ознакою препарату Хелпекс® Антиколд Нео для дітей є вдале поєднання антипіретика/аналгетика парацетамолу (320 мг) з блокатором H_1 -гістамінових рецепторів останнього покоління левоцетиризину гідрохлоридом (1,25 мг). Парацетамол володіє жарознижувальною, знеболювальною та слабкою протизапальною дією, а левоцетиризин в аспекті ГРВІ чинить непряму противірусну дію за рахунок підвищення стійкості клітин до риновірусів, сприяє запобіганню розвитку вторинної бактеріальної інфекції, чинить протизапальну дію та має протиалергічний ефект. Поєднання протизапальної дії парацетамолу та левоцетиризину забезпечує купірування симптомів запалення. Як барвник та ароматизатор у препараті Хелпекс® Антиколд Нео для дітей використовуються безпечні компоненти: порошок червоного буряка та натуральний ароматизатор малини.

Лінійка препаратів ТОВ «МовіХелс» включає протизастудний засіб з непрямою противірусною дією для пацієнтів із цукровим діабетом і серцево-судинною патологією Хелпекс® Антиколд Нео Імбир без цукру. До його складу входить парацетамол (500 мг), левоцетиризину гідрохлорид (1,25 мг), натуральний екстракт імбиру лікарського та натуральний замінник цукру нового покоління еритрол. Перевагою такого складу є екстракт імбиру лікарського, який справляє антисептичний (протимікробна активність проти широкого спектра патогенних мікроорганізмів), протизапальний (блокує дію прозапальних ферментів ЦОГ та ліпооксигенази), імуностимулювальний і гіпоглікемічний ефекти.

Отже, поява на ринку лінійки препаратів Хелпекс® («МовіХелс», Швейцарія) значно розширює терапевтичні можливості симптоматичного лікування ГРІ. Крім основного ефекту – жарознижувального – Хелпекс® Антиколд Нео для дітей і Хелпекс® Антиколд Нео Імбир без цукру чинять противірусну дію, що має особливе значення в період розпалу ГРІ.

Підготувала Ілона Цюпа

Сучасна стратегія ведення передчасно народжених дітей у рамках програми Фонду Віктора Пінчука «Колиски надії»

Основними завданнями програми «Колиски надії» Фонду Віктора Пінчука в галузі охорони здоров'я є збереження життя та здоров'я кожної дитини, яка народилася в Україні, шляхом створення загальнонаціональної мережі Центрів допомоги новонародженим, що оснащені новітнім високоякісним обладнанням, сприяння професійному зростанню лікарів, які надають медичну допомогу малюкам, завдяки проведенню та залученню до участі у наукових заходах кращих українських та іноземних спікерів.

За підтримки Фонду Віктора Пінчука у партнерстві з компанією «Н.З.Техно» та Асоціацією неонатологів України 3 грудня 2020 року відбулася онлайн-конференція на тему «Окремі питання інтенсивної терапії новонароджених». Стратегічним завданням цієї події було ознайомлення неонатологів та представників профільних кафедр вищих медичних навчальних закладів із новими тенденціями в інтенсивній терапії новонароджених дітей, зокрема малюків, які народилися передчасно.



Про ретинопатію у передчасно народжених дітей та профілактику її розвитку детально розповів **консультант університетської лікарні Гомертон (Лондон, Великобританія) Шад Хусейн:**

— Частота виникнення ретинопатії серед недоношених дітей у США становить близько 43%, при цьому в 6,5% випадків розвивається тяжке ураження очей, що загрожує втратою зору. У країнах із високим рівнем розвитку (США, Канаді, Великобританії) тяжка ретинопатія найчастіше зустрічається у дітей, які народжуються у термін гестації до 32 тижнів та з масою тіла менше 1,5 кг. Протягом 1990–2014 рр. в Україні відмічалася тенденція до зростання кількості недоношених дітей та зниження показників неонатальної смертності, що призвело до збільшення кількості дітей, які знаходяться у групі ризику розвитку ретинопатій, оскільки при передчасному народженні дитина потрапляє у середовище з високою концентрацією кисню, що зумовлює розвиток гіпероксії, яка впливає на різні фактори, що контролюють ріст судин у сітківці. Лазерне лікування сьогодні є одним із сучасних методів терапії ретинопатії у недоношених дітей, адже він дає змогу зупинити аномальну проліферацію судин. Дані щодо застосування блокаторів фактору росту ендотелію судин (анти-VEGF) у дітей є суперечливими, оскільки до кінця ще не відомий їх вплив на дитячий організм. При цьому відсутність належного лікування призводить до прогресування захворювання — тотального відшарування сітківки. У контексті розвитку ретинопатій у передчасно народжених дітей важливе значення належить і профілактичним заходам. Сьогодні відомо, що раннє введення кортикостероїдів у антенатальному періоді сприяє запобіганню розвитку респіраторного дистрес-синдрому (РДС), ретинопатії та зниженню рівня смертності серед недоношених дітей. Згідно з настановами Міжнародного комітету взаємодії по ресусцитації (International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR), при веденні передчасних пологів рекомендовано використовувати тактику відтермінованого перетискання пуповини на 1 або 2 хв, що знижує потребу в проведенні гемотрансфузій, а також рівень смертності. Важливим моментом у «золоту годину» при народженні недоношеної дитини є запобігання гіпотермії, ризик розвитку якої є найнижчим при температурі 36,5–37 °C, та забезпечення належної вентиляторної підтримки. Крім того, варто пам'ятати про те, що при переведенні дитини у реанімаційне відділення потрібно уникати надлишкової вентиляції, надавати перевагу створенню позитивного тиску в дихальних шляхах (Constant Positive Airway Pressure, CPAP), високопотоківій оксигенотерапії (High-flow nasal cannula oxygen therapy, HFNC), забезпеченню належної нутритивної підтримки та догляду за дитиною. Отож, втручання в «золоту годину» після народження недоношених дітей є визначальним у зв'язку з тим, що в цей період знижується ризик розвитку ретинопатії та хронічних захворювань легень.



Про потенціал пробіотиків у запобіганні розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК) у передчасно народжених дітей розповів **лікар-неонатолог, консультант університетської лікарні Гомертон (Лондон, Великобританія), доктор медицини та філософії Пол Флемінг:**

— Згідно зі статистичними даними, НЕК є поширеною патологією гастроінтестинального тракту у недоношених

дітей, яка уражає від 2 до 7% випадків немовлят на терміні гестації до 32 тижнів у країнах із високим рівнем розвитку (C. Battershy et al., 2018). Останнім часом відзначається чітка тенденція зростання виживаності дітей із НЕК (H.C. Glass et al., 2015), проте смертність від цієї патології залишається високою та становить близько 20–30% (J.E. Berrington et al., 2012). У лікуванні НЕК важливе місце належить підтримувальній терапії та респіраторній підтримці, оскільки специфічного лікування немає. Серед превентивних тактик важливе значення сьогодні належить грудному вигодовуванню та використанню антенатальних стероїдів. Проте протягом останніх 10–20 років науковців зацікавила роль пробіотиків для запобігання НЕК. Сьогодні вони застосовуються при синдромі подразненого кишечника, інфекційній діареї, що зумовлено їхньою здатністю забезпечувати захист епітелію кишечника від інших патогенних бактерій та відомим потенціалом взаємодії з імунною системою кишечника (впливають на функцію дендритних клітин). Проте дані щодо їх терапевтичного потенціалу є неоднозначними.

За своїм складом мікробіом кишечника у доношених та недоношених дітей відрізняється. У передчасно народжених немовлят із НЕК та низькою масою тіла спостерігається менша кількість лакто- та біфідобактерій і більша чисельність γ-протеобактерій (тобто грамнегативних факультативних паличок) (B.B. Wamer et al., 2016). Тобто у цьому випадку застосування пробіотиків може позитивно впливати на склад та мікрофлору кишечника недоношених. В Японії НЕК не є поширеним явищем, що може бути пов'язане з рутинним застосуванням живих мікроорганізмів у передчасно народжених дітей (H. Kitajima et al., 1997).

У нещодавньому метааналізі S. Sharif та співавт. (2020), який включав 56 великих клінічних досліджень, був показаний позитивний вплив пробіотиків на виживаність передчасно народжених дітей та на зниження частоти розвитку НЕК, але не було виділено найбільш ефективної комбінації штамів мікроорганізмів. Проте в одному з досліджень наводяться дані щодо переваг застосування *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* у зниженні ризику розвитку НЕК (C.H.P. van den Akker et al., 2020). Для підтвердження ефективності цих штамів потрібно значно більше досліджень для виділення найбільш значущих штамів мікроорганізмів у запобіганні розвитку НЕК у недоношених дітей.



Про дилеми та пріоритети у відділенні інтенсивної терапії новонароджених під час пандемії COVID-19 розповів **завідувач відділення неонатології Національної університетської лікарні у Копенгагені (Данія), доктор філософії Мортен Брейндаль:**

— Щоденне оновлення статистичних даних поширеності коронавірусної хвороби у світі свідчить про невинне зростання кількості хворих та чисельності смертей, що визначає глобальність пандемії та її руйнівні наслідки для населення. Сьогодні відомо багато інформації про COVID-19, проте залишається й багато незрозуміло щодо особливостей його перебігу, мутацій, потенціалу вакцин та їх здатності забезпечити довготривалий імунітет у людини. У вагітних перебіг захворювання відбувається переважно у легкій формі, проте в 1 із 10 випадків спостерігаються тяжкі клінічні симптоми, а в 1 із 20 — критичний перебіг. Даних щодо більшої сприйнятливості вагітних до вірусу також немає. При веденні вагітності потрібно пам'ятати про підвищену схильність до гіперкоагуляції, що визначає потребу у використанні запобіжних заходів для її профілактики. У новонароджених не спостерігалось підвищеної частоти внутрішньоутробної смерті, пов'язаної з коронавірусом, не було зафіксовано випадків трансплантаційної передачі від матері плоду та смерті новонароджених, спричиненої безпосередньо COVID-19. Проте відсутність ризику у вагітних та новонароджених не означає того, що немає дилем та пріоритетів при веденні немовлят у відділенні інтенсивної терапії. Багато питань постає щодо

доцільності розділення хворої на коронавірус матері та дитини при народженні, дилем щодо перебування сім'ї малюка у відділенні інтенсивної терапії та захисту медичного персоналу від інфекції. Тому необхідно виділити головні пріоритети у веденні цих малюків.

Одним із базових принципів є те, що розділяти хвору маму і дитину потрібно лише у випадку, коли сама породільця потребує реанімації, проте це не означає, що її чоловік не може бути поряд із дитиною. Інший принцип передбачає орієнтування на сім'ю малюка. Родина може залишатися у відділенні інтенсивної терапії, але потрібно чітко наголошувати про необхідність дотримання усіх заходів індивідуального захисту. При прийнятті певних рішень щодо матері та дитини варто оцінити ситуацію в сім'ї, матеріальні можливості, особисті потреби та прийняти правильне рішення у кожній конкретній ситуації.

Отже, сьогодні важливо вміти адаптуватися до умов пандемії шляхом розуміння та виділення головних пріоритетів у веденні малюків, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії.



Професор відділення педіатрії медичної школи університету Кейс Вестерн Резерв (Клівленд, США) Аврор А. Фанарофф виступив із цікавою доповіддю «Як не нашкодити пацієнту»:

— Важливе значення у попередженні РДС та зменшенні смертності належить антенатальним стероїдам, користь яких була вперше описана в 1972 р. Негативний вплив хлорамфеніколу на смертність передчасно народжених дітей було підтверджено в 1959 р. у дослідженні L.E. Burns та співавт. У 1956 р. W.A. Silverman та співавт. представили невтішні результати щодо зростання смертності серед немовлят, які протягом перших 5 днів після народження отримували пеніцилін/сульфоксазол для профілактики сепсису. З часом почали говорити про шкідливий вплив талідоміду, внутрішньовенного введення вітаміну Е, постнатальних кортикостероїдів і тератогенний вплив діетилstilbestролу. Застосування кисню асоціювалося з покращенням функції зовнішнього дихання у немовлят, його використання також було пов'язане з розвитком ретинопатії. Згодом в одному з досліджень було показано, що смертність недоношених немовлят була вищою при нижчому насиченні крові киснем (85–89%) у порівнянні з підтриманням сатурації на рівні 91–95% (M.C. Walsh et al., 2016). Проте немає даних щодо першопричин смерті дітей із нижчим рівнем насичення крові киснем. Дані, наведені J.L. Oei та співавт. (2017), свідчили про відсутність користі від застосування 100% кисню при первинній реанімації передчасно народжених дітей, а у дослідженні W. Onland та співавт. (2019) було показано неефективність використання гідрокортизону у немовлят у віці 7–14 днів, які знаходилися на штучній вентиляції легень. Невтішне зростання смертності на 50% відзначалося у немовлят із критично низькою масою тіла, яким проводили переливання еритроцитарної маси (A. Curley et al., 2018). У дослідженні D.L. Phelps та співавт. (2018) було показано, що у недоношених дітей на терміні гестації до 28 тижнів застосування міоінозиту до 10 тижнів не зменшувало ризик розвитку ретинопатій, смерті порівняно з групою плацебо. У 2017 р. W. Taghwa-Mordi та співавт. показали, що відтерміноване перетискання пуповини зменшує ризик ураження мозку, розвитку ретинопатії, НЕК, сепсису та смерті.

Отже, перед тим як призначити передчасно народженим дітям певну групу лікарських засобів, потрібно зважити усі переваги та потенційні ризики їх використання.

Обмін досвідом із колегами з ближнього та дальнього зарубіжжя у рамках програми «Колиски надії» сприяв професійному розвитку учасників заходу та отриманню безцінних напрацювань фахівців щодо невирішених питань ведення дітей в умовах COVID-19.

Підготувала **Ірина Неміш**



3 M I C T

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Синдром дифузної м'язової гіпотонії у дітей:	
проблеми диференційної діагностики	
та перспективи лікування	
Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, О.О. Юзва та ін.	8-9
Парадигма брендів і генериків:	
погляд клінічного фармацевта	
К.О. Зупанець	11
Сучасні аспекти діагностики та лікування	
гастроентерологічних захворювань	
у педіатричній практиці	
О.Г. Шадрін, В.С. Березенко, С. Колачек та ін.	18-19
Артроз у дітей: оновлені дані	
Т.В. Марушко	24-25
Ювенільна системна склеродермія:	
діагностика, лікування, профілактика	
О.М. Муквіч	30-32

ПЕДІАТРІЯ

Менеджмент респіраторних захворювань	3
Г.В. Бекетова	
Інноваційні підходи до контролю	
за рекурентними респіраторними інфекціями у дітей	
Г.В. Бекетова	7
Мікроелементи, вітаміни та пробіотики	
у підтримці імунного захисту організму	10
PedSMART. Вакциноконтрольовані інфекції	
І.П. Колеснікова, Л.О. Раковська, С.О. Гапонова	12-13
Роль пробіотиків у становленні	
інтестинальної імунної системи	
А.П. Волоха	16-17
Проблема зростаючих контактів та рекурентні респіраторні	
захворювання у дітей: шляхи вирішення	
О.Г. Шадрін	21
β-Глюкан – підвищення функціональної активності	
імунної системи дітей	
Ю.В. Марушко	22
Рекомендації щодо діагностики	
та лікування пневмонії у дітей	23
Ектоін® – новий інструмент у веденні пацієнтів	
із захворюваннями дихальних шляхів	27
Оновлені дані та перспективи використання інтерферону	
в профілактиці та лікуванні респіраторних	
вірусних інфекцій у період пандемії COVID-19	
С.О. Крамарьов	29
Затяжний бактеріальний бронхіт	
у практиці педіатра	33
До питання підвищення адаптаційних можливостей	
організму дітей шкільного віку	
в умовах затяжної пандемії	
Л.В. Квашніна	34-35
Клінічне значення визначення фракції оксиду азоту	
у повітрі, що видихається	
Ю.В. Марушко, Б.Л. Галушко С.Д. Юр'єв	36-37
Коректна доза препарату	
як ключовий фактор ефективної терапії	38

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Сучасна стратегія ведення
передчасно народжених дітей у рамках програми
Фонду Віктора Пінчука «Колиски надії»
Ш. Хусейн, П. Флемінг, М. Бреіндаль та ін. 4

НУТРИЦІОЛОГІЯ

Сучасні можливості нутритивної та медикаментозної корекції метаболічних розладів у дітей дошкільного віку О.Ю. Белоусова	15
--	-----------



**Суспензія
ібупрофену
з полуничним
ароматом^{1,2}**

 **Не містить спирту
та цукру^{1,2}**

 **Виготовляється**
у ЄС^{1,2}

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.
Р.П. № UA/14969/01/01, Р.П. № 16881/01/01. **Лікарська форма.** Суспензія оральна. **Показання.** Короткотермінове симптоматичне лікування пропасниці та болювого синдрому легкої помірного ступеня. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ібупрофену та інше. **Спосіб застосування.** Дозування препарату Імет® для дітей 2 % та 4% розраховується залежно від маси тіла або віку, як правило, при застосуванні від 5 до 10 мг/кг маси тіла як разової дози та максимумом 30 мг/кг маси тіла як загальної добової дози. **Побічні реакції.** Розвиток побічних реакцій залежить від дози, тривалості лікування та індивідуальної чутливості пацієнта. Якщо цей лікарський засіб необхідно приймати більше 3-х днів або тяжкість симптомів посилюється, слід звернутися до лікаря. За детальною інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Імет® ДЛЯ ДІТЕЙ 2 %, 26.05.2020 №1250 та інструкції для медичного застосування лікарського засобу Імет® ДЛЯ ДІТЕЙ 4 %, 01.06.2020 №1285.

Виробник – Берлін Хемі АГ, Лабораторіюс Алкала Фарма, С.Л., Фармасьєра Меньюфекчерінг С.Л.
Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх.
Тел.: +38 (044) 494-33-85, факс: +38 (044) 494-33-89.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Імет для дітей 2%, 26.05.2020 №1250.
2. Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Імет® ДЛЯ ДІТЕЙ 4%. 01.06.2020 №1285.

***КОРОТКОТЕРМІНОВЕ СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЛИХОМАНКИ ТА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ЛЕГКОГО І ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ**

UA_IME-01-2021_V1_press.
Останнє оновлення 26.01.2021



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

НСМ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Х ІВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІПРОКАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ІІ МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

За підтримки: Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерство охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер: Canon, Офіційний партнер: [Logo]

20–22 квітня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ
Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

Організатори: [Logos]

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІО, НОВІНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	10 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках: +38 (099) 532-40-35, med@lmt.kiev.ua
З питань участі у конгресах: +38 (067) 427-38-86, marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

АНОНС

Для оториноларингологів та лікарів первинної ланки

SHDM SCHOOL

Хронічні запальні захворювання ЛОР-органів як міждисциплінарна проблема

8-9 квітня
У режимі онлайн

Програмні питання

- COVID-19 та доказова медицина. Перші дані про доведену ефективність.
- Лікування та реабілітація хворих на COVID-19 легкого та середньотяжкого перебігу.
- Сучасні можливості неспецифічної профілактики COVID-інфекції.
- Запальні захворювання бронхолегеневої системи, асоційовані з ЛОР-патологією.
- Імунодефіцит, асоційований з реактивацією EBV у лімфоїдних структурах.
- УЗД мигдаликів та навколомигдаликових структур.
- Больовий синдром, можливості локального та системного лікування.
- Запальні захворювання вуха як причина болю.
- Нейропатичний больовий синдром.
- Панічні атаки як симптом при хронічних захворюваннях ЛОР-органів.
- Дистанційна медицина в умовах пандемії.
- Хірургічні методи лікування.

Докладна інформація та реєстрація на сайті <https://shdm.events/hrz>.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, професор кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.В. Марушко**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**

ШЕФ-РЕДАКТОР **Ілона Цюпа**

Свідоцтво КВ № 17675-6525ПР від 04.04.2011 р.

Передплатний індекс 37638

Адреса для листів

Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-12

Відділ маркетингу (044) 364-40-16

Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»

Офіс 16/50, Вознесенський узвіз, 14, м. Київ, 04053.

Підписано до друку 16.03.2021 р.

Замовлення № 0232. Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Редакція має право публікувати

матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірності фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Інноваційні підходи до контролю за рекурентними респіраторними інфекціями у дітей

Рекурентні респіраторні інфекції є дуже поширеним явищем у педіатричній практиці, особливо серед дітей до 6 років життя, та вимагають багаторазових відвідувань лікаря первинної ланки, частих госпіталізацій, що створює навантаження на сім'ю пацієнта, педіатра та систему охорони здоров'я. Про інноваційні підходи до контролю за рекурентними респіраторними інфекціями у дітей у рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII Академічна школа з педіатрії» розповіла заслужений лікар України, завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, експерт МОЗ України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.

У сучасній фаховій літературі для визначення частих повторних респіраторних захворювань користуються поняттям «recurrent respiratory infections» (рекурентні респіраторні інфекції — RPI). Сьогодні єдина точка зору щодо визначення RPI у дітей відсутня, оскільки кількість епізодів варіюється залежно від захворювання та тяжкості хвороби.

З практичної точки зору, лікарю варто орієнтуватися на такі ознаки RPI: більша частота респіраторних інфекцій, ніж у популяції, більш тяжкий і тривалий їх перебіг, недостатня ефективність стандартної терапії, часто асоціюється з розвитком ускладнень. Виникнення RPI зумовлено різними чинниками. У 50% випадків вони спостерігаються у нормальних, здорових дітей, у яких, ймовірно, відбувається більш пізнє становлення імунної системи, тоді як лише 10% пацієнтів страждають первинним імунodefіцитом. У 30% випадків причиною RPI є алергія. Ще у 10% дітей RPI виникають через неімунні хронічні хвороби.

Згідно з даними епідеміологічних досліджень у Фінляндії, в середньому діти до року мають 7-8 епізодів інфекцій верхніх дихальних шляхів на рік, старше 5 років — до 4 епізодів, дорослі — 1-2 епізоди на рік. У порівнянні зі здоровими дорослими немовлята та маленькі діти мають підвищений ризик виникнення RPI через вікові особливості становлення протиінфекційного захисту. Імунна система немовлят характеризується наявністю пасивного гуморального імунітету, який забезпечується материнськими антитілами, незрілою функцією та активацією власних імунних клітин, імунною відповіддю по типу Th2. Із 6-місячного віку поступово починає зростати цитотоксична активність NK-клітин, продукція інтерферону у відповідь на антигенне навантаження, активація CD b11 клітин (гранулоцити, макрофаги, моноцити, молекули адгезії). Найвищою активності гуморальний та клітинний імунітет досягає лише на п'ятому-шостому році життя. Однак у деяких дітей дозрівання імунної системи починається пізно, тому вони мають незрілу систему антиінфекційної резистентності, що проявляється у RPI. Такі випадки є складною діагностичною проблемою і вимагають пильної уваги до анамнезу, проведення різноманітних обстежень для виключення більш серйозної патології, що може підвищувати ризик захворюти на респіраторну інфекцію.

Клінічний випадок

Хлопчик, 6 р. Причиною звернення батьків дитини до лікаря — тривале підвищення температури тіла (у субфебрильному діапазоні) після перенесеного гострого бактеріального риносинуситу 5 тижнів тому.

Анамнез: народився від першої ускладненої вагітності, передчасних пологів на 32 тижні гестації, маса тіла при народженні 1900 г, ріст 44 см. За останній рік хворів 6 разів, із них 1 — на гострий гнійний середній отит, 1 — на лакунарний тонзиліт, 2 рази мав гострий бактеріальний риносинусит. Зазвичай захворювання перебігають тривало.

Отримав 2 курси антибіотиків (амоксациліну клавулату, цефтріаксону). Огляд ротоглотки показав, що мигдалики виступають за дужки, пухкі, у лакунах детрит, задня стінка глотки по типу «бруківки».

Об'єктивно: при пальпації шийні лімфатичні вузли множинні, до 7 мм, м'які, рухливі, безболісні, не спаяні між собою та оточуючими тканинами, множинний карієс зубів.

У загальному аналізі крові протягом усього періоду захворювання стійка лейкоцитопенія ($3,2-3,4 \times 10^9/\text{л}$), ШОЕ 4 мм/год. Загальний аналіз сечі без особливостей. Було проведено тестування методом ПЛР на HSV, CMV, EBV, HHV-6 типу та шляхом ІФА на IgM та IgG до *Chlamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Результати негативні. На повторній рентгенографії органів грудної клітки без інфільтративно-вогнищевих змін. При бактеріальному посіві з носоглотки виявлено велику кількість умовно-патогенних мікроорганізмів: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*.

З огляду на анамнез, частоту виникнення інфекцій і затяжний та ускладнений перебіг кожного захворювання, можна зробити висновок, що дитина має RPI, а це свідчить про незрілість системи антиінфекційної резистентності.

Таким чином, клініко-лабораторними критеріями RPI є повторні респіраторні інфекції із затяжним чи ускладненим перебігом; слабка, але тривала температурна реакція (тривалий субфебрилітет); низька ефективність стандартного лікування; наявність вогнищ хронічної інфекції (ЛОР-патологія, стоматит, множинний карієс зубів); стійка лейкоцитопенія, нейтропенія, лімфоцитопенія чи немотивований лімфоцитоз; низька ШОЕ в гострий період хвороби, особливо при бактеріальних інфекціях (М. Jesenak, 2011).

Особливості імунної відповіді у дітей, які страждають на RPI, включають недостатній синтез інтерферону, порушення клітинного імунітету, зниження активності фагоцитів, NK-клітин, хемотаксису нейтрофілів, дефіцит секреторного IgA (sIgA). Це свідчить про незрілість системи антиінфекційної резистентності на входних воротах для інфекції. До входних воріт для респіраторних інфекцій належать носо- і ротоглотка, що містять лімфоїдні структури та спеціалізовані бактеріальні спільноти, які, як вважають, відіграють важливу роль у підтримці здоров'я людини.

Різні анатомічні структури верхніх дихальних шляхів колонізуються різними мікроорганізмами. Так, мікробіом порожнини носа складається з бактерій роду *Staphylococcus* (40,8%), *Corynebacterium* (10,4%), *Moraxella* (9,3%), *Haemophilus* (7,4%), *Dolosigranulum* (5,2%), *Streptococcus* (5%), *Enterobacter* (4,7%). У мікробіомі носоглотки переважають *Moraxella* (30,7%), *Streptococcus* (30,5%), *Haemophilus* (19,7%). Мікрофлора порожнини рота і зубів більш різноманітна у порівнянні з носоглоткою і представлена в основному бактеріями виду *Streptococcus* (*S. mitis*, *S. gordonii*, *S. oralis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*), *Veillonella* spp., актиноміцетами.

За останнє десятиліття вивчення мікробіому різних локусів організму призвело до значного прогресу в розумінні можливих функцій мікробіоти. Були зроблені фундаментальні висновки, що у здорових людей верхні та нижні дихальні шляхи мають різні співтовариства мікроорганізмів, які можуть проявляти позитивні (мутуалізм або комменсалізм) або негативні (антагонізм) взаємодії. Протягом раннього віку життя мікробні спільноти в дихальних шляхах відрізняються високою динамікою і зумовлені різними факторами, включаючи спосіб народження, тип годування, наявність вакцинації, умови проживання, наявність братів та сестер, вплив диму та лікування антибіотиками. Разом ці фактори можуть змінити склад мікробіоти, стійкого до зростання патогенів, або навпаки — розвитку нестабільної спільноти, що зумовлює схильність до інфекцій та запалення (W.H. Man et al., 2017). За останніми даними, носоглотку можна розглядати як «мікробний банк», відповідальний за захист верхніх дихальних шляхів від патогенних мікроорганізмів. Доведено, що при RPI відбуваються значні зміни таксономічного складу мікробіоти дихальних шляхів (E.K. Allen et al., 2014). Лікування RPI часто потребує антибактеріальної терапії, цим самим збільшуючи ризик формування антибіотикорезистентності.

Згідно з прогностичною моделлю Всесвітньої організації охорони здоров'я, вже до 2050 р. лідером з кількості смертей буде смерть від антибіотикорезистентних штамів, що випередить онкологічну патологію. Антибіотикорезистентність викликала потребу в нових методах боротьби з бактеріальними інфекціями. Коли людина, як макроорганізм, бореться з мікроорганізмами — вона завжди програє, але коли мікроорганізми борються один з одним, у людини з'являється шанс на перемогу. У цьому контексті створені принципи нові підходи до використання специфічних симбіонтів носоглотки, до яких відносяться *Streptococcus salivarius* із розшифрованим геномом 24SMBc та *Streptococcus oralis* 89a, здатні забезпечити «стійкість до колонізації» патогенними бактеріями. Наразі на фармацевтичному ринку України з'явився перший назальний спрей для бактеріотерапії Риножерміна (спрей назальний біологічний бар'єр), який містить ліофілізати *Streptococcus salivarius* 24SMBc і *Streptococcus oralis* 89a у титрі 125×10^9 КУО/г і відповідає всім міжнародним вимогам, а саме: має доведений терапевтичний ефект, не бере участі в метаболізмі макроорганізму, не має імунологічного системного впливу на організм, його дія заснована на фізичному і/або іншому ефекті. Пробиотичні компоненти

медичного засобу мають високу адгезивність, забезпечують колонізацію в 95% випадків, тривалу персистенцію на назальному слизі, бактерії не є патогенними, не мають системної дії, їх легко ідентифікувати. Потрійний механізм дії назального спрею Риножерміна реалізується за допомогою бар'єрного ефекту (запобігає контакту патогенів з епітелієм), механічної конкуренції (конкурентний антагонізм із патогенами за прикріплення до епітелію, використання поживних речовин та простору), відновлення мікробіому.

Риножерміна рекомендується як доповнюючий засіб при лікуванні та профілактиці інфекцій верхніх дихальних шляхів (таких як гострий середній отит, риносинусит), для відновлення нормального мікробіому слизової оболонки носа після місцевого нанесення і/або системного лікування антибіотиками, для зменшення частоти RPI та прискорення одужання, для відновлення нормальної назальної та назофарингеальної сапрофітної флори (при алергічному риніті, бронхіальній астмі, хронічному бронхіті, хронічному ушкодженні від вдихання диму або подразнюючих речовин тощо). Спрей призначається дорослим і дітям по 2 впрыскування у кожний носовий хід 2 рази на добу протягом 7 днів поспіль, повторювати лікування рекомендується не менше 3 місяців. Препарат дозволений дітям з 1 року, вагітним та жінкам у період лактації.

Риножерміна як біологічний засіб має велику доказову базу. У 2018 р. Lorenzo Drago за допомогою спектроскопічного аналізу та конфокальної лазерної скануючої мікроскопії дослідив вплив *Streptococcus salivarius* 24SMBc та *Streptococcus oralis* 89a на формування патогенних біоплівки. З'ясувалося, що компоненти назального спрею Риножерміна інгібують здатність до формування біоплівки *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. acnes* та руйнують попередньо сформовані біоплівки на 50% всього за 24 год. Також зарубіжними вченими проводилася оцінка ефективності назального спрею Риножерміна для зменшення випадків необхідності проведення аденотомії. У процесі моноцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження 44 дітей із аденоїдною гіпертрофією IV ступеня, середнім отитом та необхідністю планової аденотомії виявлено, що використання назального спрею Риножерміна дозволяє зменшити розмір носового мигдалика та на 73% знизити кількість аденотомій (G. Ciprandi et al., 2018). У 2019 р. в Італії проведено моноцентрове рандомізоване дослідження ефективності бактеріотерапії назальним спреєм, що містить *Streptococcus salivarius* 24SMBc і *Streptococcus oralis* 89a, у 80 дітей із рекурентними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Продемонстровано, що бактеріотерапія за стандартною схемою дозволила скоротити кількість епізодів інфекцій верхніх дихальних шляхів з 6 до 2 разів на рік, зменшити на 35% тривалість їхніх епізодів, зменшити кількість пропусків занять (у школі, дитячому садочку) та пропущених батьками днів на роботі (V. Tarantino et al., 2019). У дослідженні I. La Mantia та співавторів щодо впливу бактеріотерапії на профілактику рекурентних гострих середніх отитів за участю 267 дітей, схильних до отиту, встановлено, що при використанні назального спрею Риножерміна на 90% зменшилася кількість повторних епізодів середнього отиту в порівнянні з групою контролю (30%). Італійське товариство ринологів провело проспективне мультицентрове дослідження за участю 336 пацієнтів (дорослих і дітей) із задокументованою патологією верхніх дихальних шляхів для вивчення ефективності та безпечності застосування засобу Риножерміна при інфекціях респіраторного тракту, яке показало зменшення кількості епізодів респіраторних інфекцій через рік застосування назального спрею Риножерміна більше, ніж на 70%.

Отже, пробиотикотерапія — це сучасний стратегічний напрям альтернативної медицини на підтримку і відновлення здоров'я людини, профілактику RPI та запобігання поширенню антибіотикорезистентності в усьому світі.

Підготувала **Вікторія Бандалетова**



Л.Г. Кирилова, д. мед. н., науковий керівник відділення, О.О. Мірошников, О.О. Юзва, М.Е. Бубряк, відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Синдром дифузної м'язової гіпотонії у дітей: проблеми диференційної діагностики та перспективи лікування

За останні десятиріччя патологічні стани, які уражують нервову систему, вийшли на одне з провідних місць у структурі захворюваності не лише в Україні, але й в усьому світі. Нервово-психічні розлади є домінуючою причиною дитячої інвалідності, що пов'язано із соціально-економічним становищем населення, недосконалою системою профілактики, ранньої діагностики та відновного лікування цієї патології. Спостерігається збільшення серед дитячого населення України тяжких інвалідизуючих станів, що проявляються порушеннями психічного розвитку, розладами мови, поведінки і комунікативних функцій, які часто поєднуються з затримкою статокінетичного та психомовленнєвого розвитку.

Довгий час основною причиною порушень неврологічного розвитку дитини вважалися перинатальні ураження центральної нервової системи, зокрема гіпоксичного та ішемічного генезу. Однак сьогодні зростає роль генетичних методів у визначенні етіології багатьох нервово-психічних розладів. Важливим є встановлення правильного діагнозу та розробка стратегії лікування, заснованої на генетичній основі розладу. Відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» одним із перших у нашій країні прийняло цей виклик [12]. Під ураження нервової системи перинатального генезу не рідко маскуються орфанні (рідкісні) захворювання. Хоча вони зазвичай уражують кілька органів або систем, домінуючими часто є ознаки ушкодження нервової системи, тому пацієнти звертаються саме до невролога. Однак через те, що такі захворювання рідко зустрічаються в популяції, до встановлення діагнозу пацієнти відвідують декількох спеціалістів, а в 40% випадків рідкісне захворювання неправильно діагностується як мінімум 1 раз [1, 12].

Орфаними захворюваннями, тобто рідкісними, називають таке захворювання, яке постійно прогресує, стає причиною скорочення життя або інвалідності людини та поширеність якого серед місцевого населення не перевищує показник 1:2000. Саме про таке визначення йдеться в законі України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфаних) захворювань» [16, 17, 27].

Частою ознакою орфаних захворювань нервової системи у дітей раннього віку є синдром дифузної м'язової гіпотонії (СДМГ), який приводить до затримки статокінетичного розвитку. У дітей раннього віку СДМГ може поєднуватися з порушеннями психічного розвитку, розладами мови, поведінки і комунікативних функцій [2, 12, 23].

Раніше в літературі для визначення СДМГ у дітей раннього віку використовувалися термін «м'ява дитина», або «florru baby». Однак на нашу думку він є легітимним лише у дітей у віці до 6 місяців, а в подальшому необхідна точна нозологічна діагностика. Термін «м'ява дитина» застосовується для опису дітей раннього віку з низьким м'язовим тонусом, у яких м'язова гіпотонія розвивається в період становлення основних моторних навичок [4, 5, 8]. Слово «florru» може використовуватися для позначення зниження м'язового тону (гіпотонія), зниження м'язової сили (слабкість), підвищеної лабільності у суглобах. Важливим є визначення того, має місце у дитини зниження тону з м'язовою слабкістю чи без неї [1, 4, 19].

У структурі синдрому м'язової гіпотонії часто може мати місце істинне ураження рухової одиниці на різних її рівнях, тобто спадкові нервово-м'язові, метаболічні та мітохондріальні захворювання, що потребують якомога раннього встановлення діагнозу для своєчасного початку лікування [1, 4, 8].

Існує ряд захворювань, які клінічно проявляються СДМГ із затримкою статокінетичного розвитку, зокрема генетичні захворювання з ураженням нервово-м'язового апарату (спінальна м'язова атрофія — СМА, м'язова дистрофія, невральна аміотрофія), хвороби обміну речовин та накопичення (лізосомальні хвороби, зокрема хвороба Помпе), мітохондріальні захворювання. Ці захворювання зустрічаються набагато частіше, ніж вважається, але виявити їх, встановити точний нозологічний діагноз без використання додаткових нейрофізіологічних та генетичних методів обстеження практично неможливо [1, 8, 35].

В залежності від рівня ураження нервової системи виділяють гіпотонію центрального і периферичного генезу, що характеризуються певними клінічними особливостями [17, 18, 21]. На долю центрального типу гіпотонії, згідно з різними даними [4, 7], припадає близько 80%. Близько 20% гіпотоній — периферичного генезу з різним рівнем ураження, від моторного нейрона до м'язового волокна. При ураженні ЦНС, як правило, гіпотонія в подальшому змінюється спастичністю, тоді як гіпотонія при ураженні рухової

одиниці зберігається протягом усього перебігу захворювання. М'язова сила при центральній гіпотонії може не знижуватися або знижуватися незначно, тоді як при периферичному ураженні вона значно знижена [4, 16, 130, 131].

Стани, пов'язані з розвитком центральної гіпотонії: гострі енцефалопатії (гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гіпоглікемія); хронічні енцефалопатії (вади розвитку головного мозку); вроджені розлади метаболізму (мукополісахаридоз, аміноацидурия, органічні кислоти, ліпідоз, глікогеноз, хвороби накопичення); хромосомні розлади (синдром Прадера — Віллі, трисомія 21); генетичні розлади (сімейна дизавтономія, синдром Лоу); пероксисомні розлади (неонатальна адренолейкодистрофія, синдром Цельвегера); ендокринні (гіпотиреоз); розлади сполучної тканини (синдром Елерса — Данлоса); неякісний остеогенез; доброякісна вроджена гіпотонія [4, 21, 129].

Причини паралітичної/нервово-м'язової гіпотонії: СМА, паралітичний поліомієліт, невротатія, спадкова моторно-сенсорна нейропатія, вроджена гіпомієлінізуюча нейропатія, гостра демієлінізуюча поліневропатія [7].

Проблеми нервово-м'язового з'єднання: перехідна неонатальна міастенія, аутоімунна міастенія, вроджений міастенічний синдром, м'язові розлади, вроджена міопатія (німалінова, міотубулярна, хвороба центрального стрижня, вроджена м'язова дистрофія (синдром Уокера — Варбурга, синдром Фукуяма, мерозин-позитивна міопатія та ін.), вроджений міастенічний синдром, вроджена міотонічна дистрофія, метаболічна міопатія (дефіцит кислоти мальтози, дефіцит фосфорилази, мітохондріальна міопатія) [8, 14, 132].

У структурі синдрому м'язової гіпотонії значне місце займають генетичні захворювання, що супроводжуються ураженням рухової одиниці на різних рівнях. До цієї групи відносяться спадкові нервово-м'язові захворювання, які потребують раннього встановлення діагнозу [2]. Визначення типу мутацій у генах членів родини високого ризику моногенних хвороб, таких як фенілкетонурия, СМА і м'язова дистрофія Дюшена, дозволяє проводити пренатальну діагностику та визначити гетерозиготне носійство з використанням прямих методів аналізу ДНК клітин плоду [4, 7, 44, 83].

Великою та надзвичайно складною в діагностичному та лікувально-прогностичному плані є група хвороб, субстратом ураження яких є нервово-м'язовий апарат, зокрема ураження на рівні мотонейронів передніх рогів спинного мозку та м'язів [3]. В останні роки відбувся значний прорив у лікуванні СМА — важкого нервово-м'язового захворювання, що раніше вважали некурабельним.

Захворювання мотонейронів мають схожі клінічні прояви, однак відрізняються за тяжкістю перебігу та прогнозом. Спільними проявами цих хвороб є затримка статокінетичного розвитку та виражена дифузна м'язова гіпотонія з відсутністю або зниженням сухожильних рефлексів. Дебют може відбуватися як у ранньому дитинстві, так і в дорослому віці.

Етіологія та патогенез

СМА — прогресуюче захворювання з ураженням мотонейронів передніх рогів спинного мозку, що характеризується прогресуючою втратою спинномозкових клітин передніх рогів та призводить до м'язової денервації, атрофії та слабкості [10].

Поширеність усіх форм СМА становить 1 випадок на 6-10 тис. немовлят. Носієм захворювання є 1 особа з 40-60. Це друга після м'язової дистрофії Дюшена за поширеністю патологія з групи спадкових нервово-м'язових захворювань. Тип успадкування СМА аутосомно-рецесивний, аутосомно-домінантний, Х-зчеплений; співвідношення статей ч1:ж1. Найбільш часта форма — рання дитяча з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Дефект гену локалізується на 5-й хромосомі теломерних ділянок q11.2-13.3. Виявлені рідкісні Х-зв'язані та аутосомно-домінантні форми [11, 10].



Л.Г. Кирилова

О.О. Мірошников



О.О. Юзва



Основними патогенетичними механізмами СМА є відсутність або зниження синтезу білка SMN. Він є у багатьох органах та тканинах організму. Особливо високий його вміст відмічається у головному та спинному мозку, нирках, печінці та міокарді.

Діяльність усіх клітин залежить від SMN, але зменшення його утворення особливо критично для декількох типів клітин, включаючи рухові нейрони. При дефіциті SMN порушується нормальне управління аксонами: відбувається їх надмірне розгалуження, зниження швидкості росту та розмірів аксонів, розвиваються аномалії кластеризації кальцієвих каналів у конусі росту, формування аномальних пресинаптичних терміналів аксонів рухових нейронів.

Класична форма СМА вперше виявлена в 1891 р. У 1956 р. була описана нова форма СМА з більш пізнім початком і відносно доброякісним перебігом. Подібні випадки хвороби раніше описувалися як доброякісна м'язова дистрофія з мимовільними фасцикуляціями м'язових волокон (зовні проявляється підшкірним тріпотінням). Наступні дослідження показали, що в одній і тій же сім'ї можуть виникати різні форми СМА.

Крім того, у літературі є описи дитячої СМА, перебіг якої поєднується з недорозвиненням структур головного мозку, вродженими переломами, формуванням ранньої дихальної недостатності, вродженими вадами серця, артрогрипозом [12, 10, 11].

Клінічні прояви

Основними клінічними проявами є прогресуюча м'язова слабкість і атрофія скелетних м'язів. Вік появи перших ознак СМА відрізняється при різних типах цієї патології. При I типі дебют проявів спостерігається у перші місяці життя, при II типі — у перші роки життя, при III типі — у віці 10-20 років [10].

При I типі СМА (тип Вердніга — Гофмана) жінка вже під час вагітності може звернути увагу на пізню появу рухів плоду. З народження у дитини виражене дифузне зниження м'язового тону (синдром «м'явої дитини»). Вже у перші місяці життя з'являються слабкість і атрофія м'язів верхніх і нижніх кінцівок, із наступним залученням м'язів тулуба і шиї. Такі зміни призводять до того, що діти не можуть тримати голову, перевертатися, тримати предмети та сидіти. М'язова атрофія та посмикування м'язових волокон звичайно маскуються шаром підшкірно-жирової клітковини. Характерним симптомом є дрібне тремтіння (тремор) пальців рук (фасцикулярний тремор). Іноді виявляються посмикування м'язів язика. Типовою ознакою також є ослаблення або повне зникнення сухожилькових рефлексів, обмеження нормальної руховості в суглобах, деформації скелета. Через слабкість міжреберних м'язів грудна клітка дитини стає сплющеною. Через слабкість м'язів вентиляція легень недостатня, тому дитина страждає від частих респіраторних інфекцій, різних дихальних розладів. Психічний розвиток дітей зазвичай не страждає. Розлади чутливості відсутні. При прогресуванні хвороби функції жування та ковтання погіршуються, смерть зазвичай настає внаслідок аспірації та дихальної недостатності [89, 102].

СМА I типу (Вердніга — Гофмана) дебютує у новонароджених із проявів вираженої м'язової гіпотонії. У грудному віці захворювання проявляється тим, що дитина не може тримати голову, перевертатися, сидіти. М'язи обличчя при

цьому не уражені, зберігається хороша міміка. Пізніше можуть приєднатися фасцикуляції (швидкі посмикування пучків м'язових волокон). Сухожильні рефлексів пригнічені. При електронейроміографії виявляється характерна ознака — так званий «ритм частоколу». Сьогодні у 95% випадків діагноз підтверджується при молекулярно-генетичному дослідженні [51, 101, 105, 128, 144].

Для підтвердження діагнозу СМА може виконуватися біопсія м'язової тканини, яка виявляє атрофічні зміни м'язових волокон. Перебіг захворювання несприятливий. Смерть відбувається у віці до 2 років унаслідок ураження дихальної мускулатури і виникнення різних ускладнень з боку легень.

При СМА II типу захворювання вперше проявляється дещо пізніше (у перші 1,5 року життя) і характеризується більш повільним перебігом. Головною ознакою є неможливість дитини ставати на ноги. Смерть зазвичай настає після 2 років [14, 11].

При СМА II типу діти часто можуть сидіти без допомоги, але зазвичай не можуть стояти або ходити без допомоги. Такі хворі доживають до підліткового чи молодого віку [10].

При СМА III типу (хворобі Кугельберга — Веландера) захворювання дебютує після 18 місяців, найчастіше у 2-5 років (іноді й пізніше, до 17 років) і прогресує дуже повільно. Слабкість м'язів нижніх кінцівок і тазового поясу призводить до утруднення ходи, вставання, піднімання по сходах. Поступово процес поширюється на верхні кінцівки. Разом із м'язовою атрофією майже завжди наявне збільшення розмірів литкових і сідничних м'язів. Сухожилкові рефлексів поступово згасають. У більшості хворих спостерігаються виражені фасцикуляції волокон у м'язах плечового і тазового поясу, рідше — у м'язах гомілки та передпліччя. Деформації скелета не характерні, однак можуть розвинути на пізніх стадіях хвороби. Пацієнти довго зберігають можливість самостійно себе обслуговувати [15, 10, 11].

Діагностика

Діагностика СМА базується на характерних клінічних проявах, нейрофізіологічних даних (електронейроміографії) та виявленні мутації в типових генах.

Припустити наявність СМА можна у дітей із поєднанням наступних клінічних проявів [16, 17, 1]:

- гіпотонії;
- гіпо-, арефлексії;
- затримки або регресу статокінетичного та психомовленнєвого розвитку;
- кардіо-, гепатопатії.

Для діагностики СМА застосовують ДНК-діагностику делецій 7-го та 8-го екзонів гена *SMN1* і 5-го екзона гена *NAIP* та внутрішньородинне зчеплення VNTR- та STR-маркерів 2AE9.1 (D5S557) та LAS96 (D5S681) із хромосомної ділянки 5q13 [10]. Провідну роль у розвитку СМА всіх клінічних форм відіграють мутації 7-го та 8-го екзонів гена *SMN2*. Встановлено асоціацію між типом мутації та тяжкістю СМА. Протяжна делеція, що захоплює 7-ий та 8-ий екзони гена *SMN2* і 5-ий екзон гена *NAIP*, виявлена у 23% хворих на СМА і переважає у пацієнтів із найтяжчим (I) типом захворювання (хворобою Вердніга — Гофмана).

Дані МРТ головного мозку є малоінформативними, тому що СМА не впливає на структури мозку.

Існують чіткі електронейроміографічні критерії рівнів ураження рухової одиниці нервово-м'язового апарату. При СМА характерним є передньороговий патерн [18, 19]. У пацієнтів із СМА II та III типів при проведенні голчастої електронейроміографії відзначається нейрогенний патерн із високоамплітудними тривалими потенціалами рухових одиниць і зменшеним патерном рекрутування. Голчаста електронейроміографія у пацієнтів із СМА I типу дозволяє виявляти денерваційні зміни, часто без ознак реінервації [14].

Активність креатинфосфокінази в сироватці крові у пацієнтів із СМА може перевищувати норму в 2-4 рази, але не більше, ніж у 10 разів [12].

Лікування

Донедавна не було жодних оптимістичних прогнозів щодо створення етіотропної терапії спадкових нервово-м'язових захворювань. Сьогодні ж активно розробляються нові методи патогенетичного лікування.

З метою координації міжнародних зусиль з пошуку методів лікування нервово-м'язових захворювань, нових малоінвазивних методів діагностики та створення реєстрів пацієнтів із рідкісними захворюваннями започатковано проєкт TREAT-NMD (Translational Research in Europe — Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases).

У грудні 2016 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалило препарат Спінраза (нусінерсен) — перший засіб для лікування дітей (у тому числі новонароджених) і дорослих із СМА, викликаних мутацією в гені *SMN1*.

Препарат, розроблений «Байоджен» (Biogen) і «Айоніс Фармасьютикал» (Ionis Pharmaceuticals), являє собою анти-смысловий олігонуклеотид для альтернативного сплайсингу пре-мРНК гена *SMN2*, який майже ідентичний *SMN1*, і тому синтез повнорозмірного білка SMN посилюється. Спінраза (нусінерсен) вводиться інтратекально [7, 8].

Препарат радикально змінює якість життя та природний перебіг захворювання, сприяючи поліпшенню рухової функції пацієнтів із СМА і підвищенню їхньої виживаності (FDA, 2018, 2020; Ramdas and Servai).

У клінічному дослідженні ENDEAR пацієнти із СМА I типу, які одержували нусінерсен, показали клінічно значуще поліпшення рухової функції в порівнянні з учасниками дослідження, які не отримували препарат (40 проти 0%; $p < 0,0001$). Крім того, кількість померлих серед тих, хто отримував нусінерсен, була меншою (23%), ніж серед пацієнтів, що не отримували цей препарат (43%). У відкритих дослідженнях деякі пацієнти досягли таких навичок, як здатність сидіти без підтримки, стояти або ходити, тоді як ніхто не міг очікувати цього раніше при наявності СМА. Загальні висновки цих досліджень підтверджують ефективність нусінерсену при всіх типах СМА, а також гіпотезу про необхідність раннього початку лікування.

Препарат Спінраза досліджувався також у немовлят із генетично підтвердженим діагнозом СМА, які поки не мали симптомів захворювання. У дослідження NURTURE було включено 25 таких дітей віком до 6 тижнів життя. Було виявлено, що діти із СМА I типу отримували можливість стояти і ходити та мали нормальний моторний розвиток.

Мітохондріальна дисфункція супроводжує майже всі нейродегенеративні захворювання. Білки TSPO та VDAC, розташовані на зовнішній мембрані мітохондрій, вважають відповідальними за чутливість мітохондрій до вільних радикалів кисню та проникність зовнішньої мембрани. Саме вони ініціюють сигнал окисної загрози. Olesoxime — новий пероральний нейропротекторний засіб, який блокує білки TSPO та VDAC [22].

Також вивчається можливість генної терапії — повного заміщення *SMN1* за допомогою вірусних векторів (оболонки-носії генетичної інформації). Препарат Avexis перебуває на першому етапі клінічних випробувань.

У травні 2019 р. відділ по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів схвалив препарат Zolgensma для усіх дітей віком до 2 років, у яких генетичний тест підтвердив наявність будь-якого з 4 типів захворювання. Терапія — одноразова інфузія, яка триває близько 1 години.

Zolgensma діє, надаючи здорову копію дефектного гена, яка дозволяє нервовим клітинам потім виробляти необхідний білок. Це зупиняє руйнування нервових клітин і дозволяє дитині розвиватися нормально. Діти з найбільш тяжкою формою захворювання, які отримали препарат Zolgensma протягом 6 місяців після народження, мали обмежені проблеми з м'язами. Ті, хто отримав лікування раніше, показали найкращі результати. У немовлят, які одержували цей препарат після 6 місяців, прогресування захворювання зупинилося, однак повністю відновити втрачені функції не вдалося [23].

SRK-016 — інактиватор міостатину, перспективний для лікування СМА. Міостатин є ключовим сигнальним білком, який негативно впливає на м'язову масу та її функцію. Також випробовується СК-107 — активатор тропоніну (білка скорочень серцевого та скелетних м'язів). Наявні дані про те, що СК-107 посилює реакцію скелетних м'язів людини у відповідь на активацію нерва (J.A. Andrews et al., 2018). Проводиться його дослідження за участю хворих на СМА [25].

З 2020 р. FDA схвалило перший пероральний препарат Еврісді (рисидиплам) швейцарської компанії Roche для лікування СМА у дорослих і дітей віком від 2 місяців. У березні 2020 р. компанія подала досяє на реєстрацію цього препарату в Росії. Світовий обсяг продажів рисидипламу може сягнути, за підрахунками аналітиків, 2 млрд доларів на рік [15].

Дітям із нервово-м'язовими захворюваннями необхідно проведення активного відновного лікування з метою попередження тяжких інвалідизуючих ускладнень. Крім патогенетичного, використовується симптоматичне медикаментозне лікування, спрямоване на покращення процесів живлення у м'язах, корекцію порушень м'язового тону, утримання кінцівок від контрактур, підтримання осанки.

Для покращення енергетичної функції мітохондрій дітям призначають коензим Q₁₀ (убіхінол) — 2-8 мг/кг на день, рибофлавін 50-400 мг/день, L-креатин 0,1 г/кг на день, карнітин 10-100 мг/кг на день, аргінін 150-300 мг/кг на день, вітамін Е 1-2 МЕ/кг на день, вітамін С 5 мг/кг на день, α-ліпоєву кислоту 50-200 мг/день, фолієву кислоту 0,5-1 мг/кг на день [27].

Незважаючи на появу нових препаратів, вони все ще не дають можливості повністю подолати хворобу, тому пацієнти (особливо ті, у кого ознаки спінальної аміотрофії з'явилися відразу після народження) продовжують жити із серйозними супутніми патологіями. Вони можуть мати тяжкі ураження легень і потребувати щоденної підтримувальної терапії, а також ретельного дотримання відповідних схем лікування (Veerapandian, 2019).

Наведемо клінічний випадок СМА з неklasичним перебігом, що викликана мутацією *SMN2* у центромерній ділянці 5-ї хромосоми. Випадок яскраво демонструє складність діагностичного пошуку при СДМГ у дітей.

Клінічний випадок

Дитина, народжена від 1-ї вагітності, ускладненої загрозою переривання у II половині. Пологи передчасні (30 тижнів гестаційного віку), маса тіла новонародженого 1500 г, зріст 40 см, оцінка за шкалою Апгар 5/7 балів. Після народження дитина перебувала у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, на 5-ту добу переведена у відділення новонароджених із таким діагнозом: респіраторний дистрес-синдром I типу. ДН I-II ст. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія з ВШК II ст., СЕК. Набряк головного мозку з нападами апное. Недоношеність III ст. (гестаційний вік 30 тижнів). Рання анемія новонародженого.

Подальший розвиток відбувався з затримкою: дитина почала фіксувати погляд з 5 міс., посміхатися — з 6 міс., тримати голову в положенні на животі — з 10 міс. Комплекс поживлення на оточуючих з'явився у 8 міс. Предмети захоплювала періодично, більше правою рукою з 11,5 міс. З 1 р. 9 міс. посаджена, пасивно сиділа з опорою на закриті долоні. З 3 р. 8 міс. сиділа посаджена з опорою на руки, ходила при підтримці за обидві руки (але корпус добре не утримувала) з 3 р.

МРТ головного мозку в 1 р. виявило ознаки перивентрикулярної лейкомаляції.

Діагноз при направленні до відділення психоневрології нашого інституту: ДЦП. Атонічний варіант. Затримка когнітивного і мовного розвитку. Соха valga. Еквінусні стопи. Вроджена езотропія, ОС.

Показники електронейроміографії: амплітуда моторної відповіді в дистальній точці 2,59-12,4 мВ (норма 3-5 мВ). Резидуальна латентність 5,38-2,28 мс (норма 2 мс). Швидкість на відрізу «передпліччя — голівка малогомілкової кістки» 49,2-47,2 м/с. Сенсорні відповіді в нормі.

Спонтанна активність відсутня. Середня тривалість 20 потенціалів рухових одиниць (ПРО) 9,41 мс (норма 8,2 мс, відхил +14,8%), міні 8 мс, максимум 10,4 мс. Гістограма — III ЕМГ стадія ДРП. Середня амплітуда ПРО 2243 мкВ (норма 350-600 мкВ), максимум 3564 мкВ при тривалості 9,9 мс, міні 1124 мкВ при тривалості 9,65 мс. Потенціалів амплітудою більше 1 мВ — 100%, поліфазних — 42,9%, псевдополіфазних — 57,1%.

Знижена амплітуда моторних відповідей по пп. peronei, із нормалізацією до 4 років; зниження амплітуди моторних відповідей по довгих волокнах верхніх кінцівок; швидкість проведення збудження моторними волокнами (ШПЗ) знижена до 10%, F-хвиля — N; спонтанна активність відсутня (поодинокі, ПФ в m. deltoideus). ПРО — по грубому нейрогенному типу.

Дані молекулярно-генетичного дослідження: виявлено 2 копії гена *SMN1* делеції 7-го та 8-го екзонів гена *SMN2* у гомозиготному стані, що характерно для СМА. У віці 3 років гіпертонус змінювався на дифузну виражену м'язову гіпотонію, сухожильні рефлексів практично не викликалися. Розвиток подальших рухових функцій не відбувався.

Висновки

Генетичні мутації здатні викликати широкий спектр розладів зі значно варіабельним фенотипом, у тому числі з ураженням нервово-м'язового апарату. Фенотип наведеного варіанту СМА є нетиповим для мутацій цього гена, проте, як бачимо, має місце у рідкісних випадках. Такі розлади, з одного боку, необхідно диференціювати з іншими захворюваннями нервової системи, в основному з органічним пошкодженням головного мозку, а з іншого — з класичним варіантом СМА, що виникає внаслідок мутації у гені на теломерній ділянці 5q-хромосоми. У наведеному клінічному випадку дитина народилася передчасно, перенесла гіпоксично-ішемічну енцефалопатію. На початку хвороби дифузної м'язової гіпотонії та арефлексії, характерної для СМА, не відмічалось. Відзначався атипичний перебіг хвороби, зміна гіпертонусу на гіпотонію, формування контрактур, зупинка статокінетичного розвитку. Протягом першого року життя переважав гіпертонус як прояв ураження центрального мотонейрона. Вирішальне значення для встановлення діагнозу в даному випадку мали нейрофізіологічне та молекулярно-генетичне дослідження.

Зважаючи на наявність сучасних ефективних методів лікування СМА, помилки при встановленні діагнозу неприпустимі. Точний діагноз має бути встановлений якомога раніше, сьогодні це можливо лише завдяки використанню нейрофізіологічних та молекулярно-генетичних методів. За наявності СДМГ у новонароджених та немовлят необхідно направляти пацієнтів на молекулярно-генетичне обстеження для виключення СМА. Ранній початок лікування, зокрема введення нусінерсену до 6 місяців, може кардинально змінити перебіг хвороби, дозволити дитині досягти нормального моторного розвитку.

Література

1. Евтушенко С.К. Нейромышечные заболевания у детей: проблемы ранней диагностики и современной медицинской и социальной реабилитации (научный обзор и собственные наблюдения) / С.К. Евтушенко, М.Р. Шаймурзин, О.С. Евтушенко // Міжнародний неврологічний журнал. — 2013. — № 5. — С. 13-31. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2013_5_3
2. Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Шестова Е.П., Евтушенко О.С. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста. — Учебно-методическое пособие, 2008. — ДонНМУ (Донецк). — С. 240.
3. Prasad A.N., Prasad C. The floppy infant: Contribution of genetic and metabolic disorders. Brain and Development, 2003, 25 (7), 457-476. doi:10.1016/s0387-7604(03)00066-4.
- ...
27. Кирилова Л.Г. Порушення мітохондріального обміну у дітей з розладами аутистичного спектра: огляд літератури та власні дані / Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, Л.І. Ткачук, О.О. Юзва, Л.Ю. Сілаєва, Л.П. Михайлець, Л.К. Ленчевська // Современная педиатрия. — 2017. — № 8. — С. 111-119.

Мікроелементи, вітаміни та пробіотики у підтримці імунного захисту організму

Для забезпечення адекватного імунітету необхідне постійне надходження поживних речовин: вітамінів А, D, С, Е, В₆ та В₁₂, фолієвої кислоти, цинку, селену, заліза, міді, які чинять важливу, часто синергічну, дію на кожному етапі імунного захисту. Нестача вітамінів та мікроелементів є загальновизнаною проблемою сучасної системи охорони здоров'я. Протягом останніх років накопичена велика база знань про значення здорової кишкової мікробіоти (КМ) у підтримці імунної системи та запобіганні розвитку ряду хвороб. У цьому аспекті цікавими є комбіновані засоби із вмістом вітамінів, мікроелементів та корисних пробіотичних штамів, завдяки яким можливо забезпечити добову потребу у мікронутрієнтах та підтримку КМ, що особливо актуально у період пандемії COVID-19.

Першою лінією захисту від патогенів є вроджений імунітет, який включає фізичні (шкіра, слизові оболонки шлунково-кишкового та респіраторного тракту тощо) і біохімічні бар'єри (слина, соляна кислота у шлунку, жовч, слиз, піт тощо) із неспецифічною клітинною реакцією, опосередкованою лейкоцитами, та системою комплементу (останній компонент задіяний і в адаптивному імунітеті). У випадку, коли збуднику вдається оминати першу лінію захисту, активується адаптивна (набута) антигенспецифічна реакція за участю Т-лімфоцитів (специфічний клітинний, цитотоксичний імунітет) та В-лімфоцитів (гуморальний імунітет за рахунок специфічних антитіл). Імунна система є динамічною і розвивається з віком: від незрілої у ранньому дитинстві до зрілої та функціонально оптимальної у юнацькому та молодому дорослому віці з подальшим зниженням імунного захисту (в основному за рахунок адаптивного імунітету) у людей похилого віку. Окрім фізіологічних особливостей, на стан імунної системи впливає спосіб життя людини (харчування, навколишнє середовище, стрес). В усі вікові періоди життя для підтримки адекватного імунітету необхідне надходження поживних речовин, макро- та мікронутрієнтів (S. Maggini et al., 2018).

Уже більше року весь світ бореться з пандемією COVID-19. Чимало досліджень підтверджують, що стійка імунна відповідь має вирішальне значення у процесі одужання від COVID-19. Також накопичена велика база знань про вплив різних мікронутрієнтів на стан імунної системи. Вони

беруть участь у координації вроджених та адаптивних імунних відповідей на вірусні інфекції, особливо в регуляції про- та протизапальних реакцій у людському організмі. Крім того, недостатня кількість мікроелементів не тільки послаблює імунну систему в боротьбі з вірусними інфекціями, але також сприяє появі більш вірулентних штамів через зміни генетичного складу вірусного геному (M.A. Beck et al., 2000; A. Gorji et al., 2020).

Віруси, у тому числі коронавірус, можуть по-різному впливати на функцію імунної системи та викликати дисрегуляцію противірусної відповіді макрофагів, індукувати надмірну цитокін-опосередковану імунну реакцію, активувати каскад системи комплементу та коагуляції. Ці процеси можуть стати причиною більш тяжкого перебігу хвороби (L.E. Gralinski et al., 2015).

Оскільки сьогодні кількість ефективних противірусних препаратів є дуже обмеженою (а проти SARS-CoV-2 їх взагалі немає), то зміцнення імунної системи є розумною стратегією в боротьбі з вірусними інфекціями (у тому числі COVID-19). З урахуванням важливої ролі мікронутрієнтів у підтримці імунного захисту організму (табл.), їх дефіцит асоціюється з більш тяжким перебігом вірусної інфекції. В усьому світі близько 2 млрд людей мають дефіцит того чи іншого мікронутрієнта (L. Allen et al., 2006). Наприклад, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2013), від дефіциту цинку страждають близько 30% людей у світі (у різних країнах цей показник становить від 4 до 73%);

16% випадків інфекцій нижніх дихальних шляхів пов'язані з дефіцитом цього мікроелемента.

Нещодавно Європейське товариство клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) опублікувало настанови, в яких запропоновано 10 практичних рекомендацій щодо харчування пацієнтів із COVID-19. Важливим положенням є забезпечення адекватної кількості макроелементів для підтримки потреб організму в енергії, білках, жирах та вуглеводах. Більше того, для профілактики вірусної інфекції важливе надходження достатньої кількості вітамінів та мінералів, чого можливо досягти, приймаючи дієтичні добавки (R. Barazzoni et al., 2020).

Не менш важливим компонентом людського імунітету є КМ, яка забезпечує захист травного тракту від патогенних мікроорганізмів, підтримує адекватну роботу кишечника, бере участь у метаболізмі, розвитку слизового бар'єру та кишкового епітелію. Імунітет та КМ є двома взаємопов'язаними комплексами. Так, у кишечнику міститься близько 70-80% усіх імунних клітин. Дисбіоз кишечника тісно пов'язаний із розвитком не лише ряду запальних захворювань, але й інфекцій (S. Rajput et al., 2020).

У розрізі нинішніх подій збільшилася кількість наукових публікацій про так звану двонаправлену вісь «кишечник – легені», що пояснює вплив КМ на перебіг респіраторної вірусної інфекції (рис.). При потрапленні в організм вірусний збудник змінює функцію імунної системи та респіраторного епітелію, що призводить до розвитку вторинної бактеріальної інфекції. Прозапальні цитокіни, дефіцит кисню, порушення метаболізму призводять до зміни складу та функції КМ, у результаті чого виникає запалення кишечника, порушення кишкового бар'єру

та зменшення продукції протимікробних пептидів (AMPs). Через порушений кишковий бар'єр відбувається бактеріальна транслокація, що може спровокувати системне запалення. Дисбіоз також призводить до пригнічення продукції молекулярних структур, включаючи Toll-подібні рецептори (TLR), NOD (нуклеотидні олігомеризуючі домени)-подібні агоністи та мікробні метаболіти, такі як коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA), тим самим знижує антибактеріальний імунітет легень. Отже, змінюючи гомеостаз кишечника, респіраторні вірусні інфекції призводять до бактеріальної суперінфекції. Взаємозв'язок легень та кишечника може бути особливо актуальним під час пандемії SARS-CoV-2.

Деякі пробіотики (*Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) можуть позитивно впливати на функцію імунної системи (збільшення активності NK-клітин, кількості Т-супресорів або Т-хелперів, зменшення кількості В-лімфоцитів, збільшення концентрації IgA у слині, збільшення IL-10, інтерферону α) і тим самим сприяти протидії вірусним респіраторним інфекціям (J. Hu et al., 2021).

Таким чином, дефіцит вітамінів, мікроелементів та дисбіоз кишечника негативно впливають на усі ланки імунного захисту, а отже, можуть стати причиною зниженого опору організму інфекції та більш тяжкого перебігу респіраторних вірусних інфекцій. З метою зміцнення імунної системи доцільним є доповнення щоденного раціону харчування дієтичними добавками, наприклад засобом Бекутан Кідс Вітс Мультиімуно (фармацевтична компанія «Алкалоїд, Скоп'є»). Дієтична добавка містить вітаміни А, Е, С, D, В₆, РР, фолієву кислоту, цинк та найбільш вивчений штам пробіотика *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Технологія пакування LUCAM спеціально розроблена для багатоконпонентних сумішей, які містять пробіотики. Двокамерний метод саше дозволяє поєднати в одній упаковці LGG та інші компоненти продукту, що забезпечує стабільність у період зберігання.

Підготувала Ілона Цюпа



Таблиця. Вплив COVID-19 та різних мікроелементів на вроджений та адаптивний (набутий) імунітет (A. Gorji et al., 2020)		
	Вроджений імунітет	Набутий імунітет
COVID-19: – легкий та середньотяжкий перебіг; – тяжкий перебіг	Цитокіни та хемокіни ↑ або →; Цитокіновий шторм ↑↑ Лімфоцити сироватки ↓	Антиліосекретуючі клітини ↑ Активовані CD4+, CD8 + Т-лімфоцити ↑ IgM та IgG ↑ Фолікулярні Т-хелпери ↑ Цитокіновий шторм ↑↑ Th2-опосередкована імунна відповідь ↑ Th2-цитокіни ↑
Цинк	Антиоксидантна активність ↑ Вивільнення цитокінів ↑ Попередники/незрілі В-лімфоцити ↑	Проліферація CD8 + Т-клітин ↑ Th1 відповідь ↑ Цитокіни (IL-1b, IL-6 та TNF-α) ↑ Макрофаги M1 ↑
Вітамін А	Функція NK-клітин, макрофагів та нейтрофілів ↑	Функція Т і В лімфоцитів ↑ Th2 протизапальна реакція ↑
Вітамін В ₆	Протизапальні цитокіни ↑ Продукція цитокінів ↑ Активність NK-клітин ↑ Продукція лімфоцитів ↑	Проліферація, диференціація та дозрівання лімфоцитів ↑ Th1 імунна відповідь ↓ Продукція антитіл ↑ Прозапальні цитокіни ↓
Вітамін С	Антиоксидантна активність ↑ Прозапальні цитокіни ↓ Лейкоцити ↑ Активність NK-клітин ↑	Сироваткові рівні антитіл ↑ Диференціація лімфоцитів ↑
Вітамін D	Диференціація моноцитів до макрофагів ↑ Продукція цитокінів ↑ Продукція антитіл В-лімфоцитами ↓	Продукція антитіл В-клітинами ↓ Проліферація Т-клітин ↓
Вітамін Е	Антиоксидантна активність ↑ Виробництво IL-2 ↑ Активність NK-клітин ↑	Функція Т-клітин ↑ Проліферація лімфоцитів ↑ Th1 відповідь ↑ Th2 відповідь ↓

Примітка: NK – натуральні кілери; Th – Т-хелпери; IL – інтерлейкіни; Ig – імуноглобуліни.

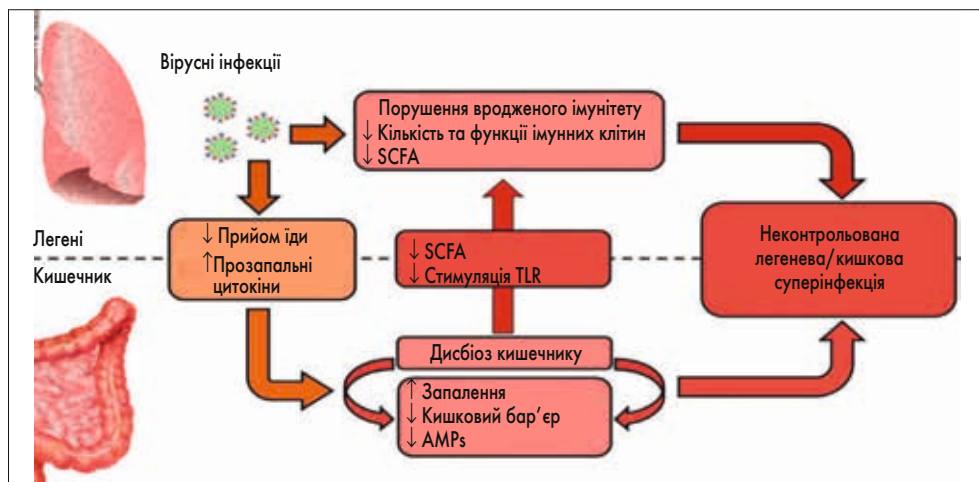


Рис. Вісь «кишечник – легені» (V. Sencio et al., 2021)

Спосіб застосування та дози. Рекомендована добова доза: дітям віком 1-3 років: 1 саше на добру дітку від 4 років: 1-2 саше на добру. Висхідні відомості саше розчиняють у воді або іншій рідині кімнатної температури (молочко, сік, йогурт).

Повідомлення про застосування. Засіб Kids Vits Multimmune не застосовують при піднятих температурах до компонентів дієтичної добавки. Не перевищувати рекомендовану дозу. Цей продукт є дієтичною добавкою і не повинен замінювати повноцінне раціональне харчування та збалансований і здоровий спосіб життя.

Упаковка. Продукт представлений саше з двома окремими відсіками. Кожен відсік містить окремі порошки. Обидва порошки повинні розчинитися одночасно. По 14 саше разом з інформаційною літатурою у картонній коробці.

Виробник: С.І.Т. С.Р.Л., Італія. Вів Аркосто 30/50. Тредано сул Навільо, Мілан. На замовлення ALCA/LOD AD Скоп'є, Бульвар Олександра Македонського 12, Скоп'є, Республіка Північна Македонія.

Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

К.О. Зупанець, д. фарм. н., професор, клінічний провізор вищої категорії

Парадигма брендів і генериків: погляд клінічного фармацевта

Сучасна медико-фармацевтична галузь зараз переживає епоху глобальних змін. Підвищений попит на ліки та їх використання off-label, необхідність вакцинації, біоаналоги, незвична увага до виробів медичного призначення, інтернет-бронювання препаратів, потіковий (стрімінговий) сервіс онлайн-аптек, вітамінний «бум» і періодичний дефіцит життєво важливих лікарських засобів – це неповний список тих питань, з якими стикається фармацевтична галузь і споживачі. Усе це загостило багато давно існуючих проблем, однією з яких є проблема вибору між оригінальним і генеричним препаратом, адже ліки повинні бути не тільки якісними, але й доступними.

В Україну імпортується 70% лікарських засобів, частка препаратів місцевого виробництва становить менше 1/4 від загального обсягу фармацевтичного ринку. І в цьому сегменті вітчизняні виробники брендів намагаються продовжити патентний захист, що ускладнює вихід на ринок генеричних препаратів українського виробництва, а значить, пацієнти змушені переплачувати за ліки. Така ситуація склалася через недосконалість системи патентування лікарських засобів.

FDA (Food and Drug Administration – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів, США) підтримує концепцію генеричних лікарських засобів і в 2021 році, надаючи перевагу так званим першим генерикам. Перші генерики – це препарати, які отримують схвалення в FDA, що дозволяє виробнику продавати їх у США. У FDA вважають, що перші генерики важливі для громадської охорони здоров'я, і першочергово зосереджують увагу на розгляді цих матеріалів. Процедура схвалення перших генеричних засобів у FDA називається ANDA (Generic) Approval і являє собою скорочене реєстраційне dossier нового препарату [3]. Згідно з вимогами FDA, генерики повинні мати фармацевтичну еквівалентність, причому відповідність повинна бути й у лікарській формі, й у технології вивільнення діючої речовини [4]. Цікаво, що активний фармацевтичний інгредієнт повинен бути ідентичний у бренд і у генерику, а ось для допоміжних речовин FDA не вимагає 100% збігу з брендом, досить лише доказів їх безпеки для людини.

В останньому виданні Orange book (2020) написано наступне: «Консерванти та інші допоміжні інгредієнти можуть відрізнятися для деяких терапевтично еквівалентних лікарських препаратів. Ці відмінності не впливають на оцінку FDA терапевтичної еквівалентності, за винятком випадків, коли ці компоненти можуть впливати на біоеквівалентність або шляхи введення».

Окремо сьогодні розглядається сектор брендів і генериків рослинних препаратів. Як відомо, рослинні екстракти у складі фітопрепаратів, на відміну від синтетичних компонентів, є складною сумішшю біологічно активних речовин (БАР). Щоб їх спектр і співвідношення у фітопрепаратах на основі одного й того ж ботанічного виду лікарської рослини (ЛР) від різних виробників збіглися, необхідно дотримуватися набагато більшої кількості вимог, ніж при виробництві хіміко-синтетичних препаратів, активних фармацевтичних інгредієнтів, які представлені лише одним типом діючої молекули. На біохімічний склад кінцевих екстрактів впливають такі ключові фактори: сорт (підвид) ЛР, використовуваної для культивування; умови культивування; технологія сушки і заготівлі сировини; технологія екстракції та виробництва готової лікарської форми. Відомо, що в дикій природі, де збирається більше 80% лікарської рослинної сировини, у будь-якої ЛР існує велика кількість сортів/підвидів зі значними коливаннями концентрації ключових біологічно активних речовин, які визначають лікарські властивості рослин. Крім того, на момент збору в дикій природі різні екземпляри ЛР знаходяться на різних стадіях дозрівання, що також істотно позначається на біохімічному складі їх компонентів. З цієї причини при використанні дикорослої рослинної сировини неможливо домогтися

ідентичності біохімічного профілю навіть між різними партіями сировини одного й того ж виробника. Умови зростання ЛР, час збору врожаю, умови сушіння також критично впливають на склад ключових БАР ЛР та їх пропорції.

Іншою критичною проблемою, що ускладнює створення ідентичних фітопрепаратів від різних виробників, є дотримання технологій виробництва. На даний час не існує загальноприйнятих методик і умов приготування екстрактів для кожної ЛР. Кожен виробник використовує свою технологію, виходячи з власного технологічного устаткування виробництва. З цієї причини відтворення точної фітокопії іншим виробником на інших промислових потужностях абсолютно неможливе і у фітопрепаратів не може бути генериків.

Прикладом істотної різниці між готовими фітопрепаратами на основі однакових ботаничних видів ЛР є порівняння деяких фармакологічних властивостей *in vitro* препарату Канефрон® Н із українським препаратом на основі компонентів розмарину, любистку і золототисячника. Однаковий протизапальний і спазмолітичний ефект досягався в 2 рази меншими концентраціями препарату Канефрон® Н у порівнянні з іншим препаратом, незважаючи на те що вихідні дані рослинної лікарської сировини, згідно з документами, в обох препаратах були однаковими.

Сьогодні серед рослинних лікарських засобів фітонірингові препарати компанії «Біонорика» є одними з небагатьох, які випускаються з точним і незмінним змістом ключових БАР у кожній дозі препарату, а їх ефективність доведена в ході повного циклу досліджень – від передклінічних до клінічних.

На першому етапі розробки інноваційного фітопрепарату в Інсбрукському університеті Леопольда та Франца (Австрія) проводиться вивчення ЛР. На біохімічному рівні виявляються БАР, які зумовлюють лікувальні ефекти рослини.

На другому етапі у дикій природі виконується пошук ЛР, яка ідеально підходить за критеріями, визначається екземпляр із рекордним вмістом установлених ключових БАР, які зумовлюють лікарську цінність цієї рослини.

Після виявлення ЛР із ідеальним біохімічним складом проводиться її вегетативне розмноження в лабораторних умовах. Так накопичується власна база ЛР, адаптованих для культивування на плантаціях в оптимальних умовах. Усі ці рослини ідентичні одна одній за вмістом БАР, засіваються в один час і збираються одночасно на одній і тій же стадії дозрівання.

Таким чином, компанія «Біонорика» сама забезпечує себе сировиною для виробництва препаратів, яка радикально відрізняється від сировини, зібраної в дикій природі: рекордним вмістом ключових БАР, незмінною їх концентрацією, яка мало залежить від партії та року врожаю.

Четвертим етапом фітонірингу є виробництво. Устаткування і технології розробляються з урахуванням особливостей БАР, які плануються екстрагувати. Наприклад, для виробництва екстракту чебрецю в складі препарату Бронхипрет® використовується запатентована вакуумна камера для низькотемпературної вакуумної екстракції та сушіння. Вона дозволяє ефективно видобути усі важкорозчинні речовини з рослинної

сировини, але при цьому уникнути їх руйнування під дією кисню і температури.

П'ятий етап фітонірингу – це всебічне вивчення безпеки (токсикології) та ефективності лікарського препарату. Вони повинні бути доведені в клінічних дослідженнях, що відповідають критеріям доказової медицини. Це рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі дослідження. Їх неможливо проводити з нестандартизованими фітопрепаратами, оскільки ті мають значні відхилення біохімічного складу від партії до партії й, відповідно, різної виразності фармакологічні ефекти. Прикладами таких досліджень є наступні плацебо-контрольовані дослідження: CanUti-7 [8], яке довело, що Канефрон® Н може бути безпечною альтернативою антибактеріальній терапії при гострому неускладненому циститі; e-Bro-1 і e-Bro-3 [9], що продемонстрували значну перевагу препарату Бронхипрет® над плацебо при гострому бронхіті; дослідження ARhSi-1, яке продемонструвало прискорення на 3,8 дні зменшення симптоматики гострого вірусного риносинуситу при застосуванні препарату Синупрет® [10].

Незважаючи на те що фітонірингові препарати мають широкую доказову базу, проводяться усе нові та нові клінічні і доклінічні дослідження для підтвердження їх ефективності, безпеки та пошуку нових



К.О. Зупанець

властивостей [11, 12, 13], що дає підставу включати такі рослинні лікарські речовини до сучасних протоколів лікування під власними міжнародними непатентованими назвами (Європейський погоджувальний документ по риносинуситу та назальним поліпам – EPOS, 2020).

Таким чином, проблема терапевтичної та фармацевтичної еквівалентності брендів і генериків існує в усьому світі. Тому дуже важливо при виборі того чи іншого лікарського препарату обов'язково уточнювати рівень доказовості його ефективності. Інформацію про терапевтичну еквівалентність оригінальних та генеричних препаратів в Україні можна знайти у спеціалізованому медичному виданні «Rx index». Довідник еквівалентності лікарських засобів». У випадку з лікарськими засобами рослинного походження потрібні наукові докази ефективності кожного препарату різних брендів окремо, через те що їх не можна автоматично екстраполювати на інші фітопрепарати на підставі того ж ботанічного виду, але від різних виробників.

Список літератури знаходиться в редакції.

Нежить? Синусит?

Синупрет®

- усуває нежить¹
- полегшує носове дихання²
- запобігає ускладненням³

Розкриваючи силу рослин

корінь генціани
 квітки бузини
 квіти первоцвіту з чашечкою
 трава вербени
 трава цвілю

Синупрет® сироп. Показання для застосування: гострі та хронічні запальні захворювання придаткових пазух носа. Спосіб застосування та дози: діти віком від 2 до 5 років – 3 рази по 2,1 мл; діти віком від 6 до 11 років – 3 рази по 3,5 мл; дорослі та діти від 12 років – 3 рази по 7 мл. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Особливості застосування: При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: іноді спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш часті ускладнення (Ю.Мітин, Л.Хриченко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш часті ускладнення (Ю.Мітин, Л.Хриченко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет є ліквідним і профілактичним засобом гострої респіраторної інфекції у дітей (Б.Шаква) РІДЗ 2013, № 5; Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Додатковий застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Клюшніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 24-26.
Синупрет® сироп: БП, НДІА/437/03/01 від 24.07.15.
ТОВ «Біонорика» 02005, м. Київ, вул. Конейко Злата, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.
Для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

PedSMART. Вакциноконтрольовані інфекції

28 листопада 2020 року Українська академія педіатричних спеціальностей, зважаючи на соціальну важливість вакцинації та потребу в безперервному професійному розвитку з імунізаційної профілактики для лікарів усіх спеціальностей, провела в онлайн-форматі майстер-курс «PedSMART. Вакциноконтрольовані інфекції».



Вичерпну інформацію про ситуацію стосовно вакциноконтрольованих захворювань в Україні у період пандемії COVID-19 надала **завідувачка кафедри епідеміології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ірина Павлівна Колеснікова:**

— У Законі України «Про захист населення від інфекційних хвороб» під епідемічною ситуацією розуміють показник епідемічного благополуччя території (об'єкта) у певний час, що характеризується рівнем і динамікою захворювання людей на інфекційні хвороби, наявністю відповідних факторів передачі інфекції та іншими обставинами, що впливають на поширення інфекційних хвороб. Згідно з діючим законодавством, епідемічна ситуація може бути благополучною, нестійкою та неблагополучною. **Благополучною епідемічною ситуацією** є тоді, коли інфекційні хвороби не реєструються або реєструються їх поодинокі випадки, відсутні сприятливі умови для поширення цих хвороб. **Нестійкою епідемічною ситуацією** вважають тоді, коли рівень захворювання людей на інфекційні хвороби не перевищує середні багаторічні показники, проте є сприятливі умови для поширення цих хвороб. **Неблагополучною епідемічною ситуацією** вважається при такому рівні захворювання людей на інфекційні хвороби, який перевищує середні багаторічні показники, реєструються спалахи інфекційних хвороб.

У своїй повсякденній роботі лікарі користуються не лише національною нормативною базою, але й міжнародними документами. Перший план дій щодо боротьби з вірусним гепатитом у Європейському регіоні ВООЗ, куди входить і Україна, був прийнятий у 2017 р. У ньому зазначалася надзвичайно амбітна мета: до 2030 р. зменшити кількість нових випадків хронічного вірусного гепатиту В і С на 90% та знизити рівень смертності від цих хвороб на 65% (порівняно з показниками 2015 р.). Імунізація від вірусу гепатиту В (ВГВ) має важливе значення для елімінації епідемії HBV-інфекції. Розширення масштабів застосування безпечної та ефективної вакцини проти ВГВ, у тому числі шляхом загальної вакцинації дітей, та своєчасне введення дози вакцини при народженні дозволить різко скоротити кількість нових випадків інфікування ВГВ, а також знизити показники поширеності хронічного гепатиту і пов'язаної з ним смертності. Цільовий показник глобальної стратегії по вакцинації проти ВГВ передбачав збільшення охоплення третьою дозою вакцини дітей грудного віку з 82% у 2015 р. до 90% у 2020 р. ВГВ нерідко передається дітям від інфікованих матерів у перинатальний період. Вчасна вакцинація дитини від HBV-інфекції протягом 24 годин після народження у поєднанні з іншими підходами може зупинити таку передачу вірусу. Цільовий показник профілактики передачі ВГВ від матері до дитини передбачає охоплення першою дозою вакцини при народженні на рівні 50% у 2020 р. та 90% до 2030 р. (за даними Глобальної програми ВООЗ по боротьбі з гепатитом). Згідно з уніфікованою відомчою формою звітності про виконання профілактичних щеплень «УкрВак», можна відмітити позитивні тенденції щодо збільшення рівня охоплення щепленнями проти ВГВ із 89% у 2018 р. до 96% у 2019 р.

Цього року в умовах пандемії через карантинні заходи деякі послуги системи охорони здоров'я постраждали, у тому числі й імунізація. Рівень охоплення першою дозою вакцини проти ВГВ дещо знизився, проте прогнозований річний показник ще може скласти 93%, якщо впродовж останніх місяців продовжити активно вакцинувати дітей. Необхідно й надалі зберігати такі темпи вакцинації, бо за 10 місяців 2020 р. в Україні зареєстровано 650 нових випадків HBV-інфекції, у тому числі серед дітей виявлено 19 випадків гострого гепатиту В (ГГВ), ще у 9 діагностовано хронічний гепатит В (ХГВ).

В Україні з 1995 р. спостерігається неблагополучна епідемічна ситуація щодо туберкульозу. За 10 місяців 2020 р. порівняно з аналогічним періодом 2019 р. захворюваність на туберкульоз органів дихання знизилася на 30%, але все ще реєструються непоодинокі випадки хвороби у дітей. У 2020 р. у пологових будинках та на первинній ланці вакцину від туберкульозу отримали 70,4% дітей віком до 1 року та 41,1% старше 1 року.

Епідемічна ситуація щодо захворюваності на дифтерію допоки залишається благополучною. Згідно з офіційними даними, станом на 01.11.2020 жодного випадку дифтерії не зареєстровано, але у 5 областях України (Донецькій, Луганській, Одеській, Чернівецькій, Хмельницькій) та Києві було виявлено 7 підозрілих випадків. Проведено ретельне епідеміологічне розслідування згідно з Наказом МОЗ України від 03.07.2020 № 1510 «Про затвердження Порядку проведення епідеміологічного нагляду за дифтерією», діагноз не підтвердився. Так само станом на 01.11.2020 р. майже вдвічі знизилася захворюваність на кашлюк (1039 зареєстрованих випадків проти 2063 випадків у 2019 р.), проте протягом звітного періоду виявлено 209 випадків хвороби у дітей віком до 1 року. Інтенсивний показник склав 62,5 на 100 тис. населення відповідного віку, тоді як загальний показник захворюваності по країні становить 2,5 на 100 тис. населення.

Неблагополучною залишається епідемічна ситуація щодо правця. За 10 місяців 2020 р. зареєстровано 10 випадків захворювання, у тому числі 5 випадків серед дітей віком від 10 до 17 років, 3 дорослих померли. Встановлено, що 2 дітей не отримали щеплення через переконання батьків, решта були вакциновані з порушенням календаря профілактичних щеплень. Після перенесеного правця імунітет не формується й існує ймовірність повторного зараження, тому необхідна ревакцинація.

Надзвичайно важливим показником для оцінки дієвості системи профілактики інфекційних хвороб шляхом імунізації є охоплення третім завершальним щепленням вакцинального комплексу проти кашлюку, дифтерії та правця (АКДП-3) дітей віком до 1 року та 4-им щепленням дітей віком до 18 місяців (АКДП-4). Згідно з базою даних «УкрВак», внаслідок пандемії COVID-19 прогнозований річний показник охоплення АКДП-3 2020 р. 79-80,5%, що є недостатнім для формування належного популяційного імунітету проти дифтерії та кашлюку. Якщо показник щеплення вакциною АКДП-3 у дітей до 1 року надалі залишиться менше 80%, жодна міжнародна організація не буде рекомендувати Україні впроваджувати у Національний календар щеплень нові вакцини, оскільки через неефективність системи діти не отримують навіть базові життєво важливі щеплення. Варто зазначити, що рівні охоплення вакциною АКДП суттєво відрізняються за адміністративними регіонами і потребують особливих уваги там, де їх значення є найнижчими.

У червні 2002 р. Україна у складі Європейського регіону ВООЗ отримала сертифікат як країна, вільна від «дикого» поліовірусу. Проте в 2015 р. накопичення прошарку неімунізованих дітей стало причиною спалаху захворювання поліомієлітом, зумовленого циркулюючим вакциноспорідним поліовірусом 1 типу (cVPPV1). Для стабілізації ситуації було проведено 3 раунди додаткової імунізації, проте за даними Європейської регіональної комісії з сертифікації ліквідації поліомієліту, ризик передачі інфекції у випадку ввезення «дикого» поліовірусу або появи деривату вакцинного поліовірусу в Україні залишається високим. Це пов'язано з низьким рівнем охоплення дитячого населення плановими профілактичними щепленнями проти поліомієліту, недоліками системи епідеміологічного нагляду за гострими в'ялими паралічами (ГВП), ентеровірусними інфекціями та об'єктами довкілля. Один з основних показників якості епідеміологічного нагляду за ГВП — відповідність кількості ГВП розрахунковому показнику. З 2015 р. цей індикаторний показник



для України становить 3 випадки на 100 тис. дитячого населення віком до 15 років. Дотепер жоден із регіонів не досягнув необхідного рівня. Не виконуються епідеміологічні індикаторні показники і щодо обстеження контактних осіб. Згідно з нормативами, в оточенні 1 хворого на ГВП потрібно обстежити не менше 5 контактних дітей. У 2019 р. це співвідношення склало 1:3,43, поточне лише 1:2,8. Прогнозований річний показник охоплення щепленнями від поліомієліту дітей першого року життя в 2020 р. фактично відповідає рівню 2019 р. і становить 79%, що недостатньо для запобігання спалаху поліомієліту.

Станом на 1.11.2020 р. в Україні зареєстровано 258 випадків кору, у той час як за аналогічний період 2019 р. їх 56 986. З них 38,5% випадків були підтверджені лабораторно. За 10 місяців 2020 р. у 10 регіонах країни виявлено 32 випадки краснухи проти 133 за 2019 р., лабораторно підтверджено лише 65%. Також зафіксовано 138 випадків епідемічного паротиту, за аналогічний період 2019 р. їх було 238. Епідемічна ситуація поступово покращилася, зокрема завдяки додатковим заходам з імунізації проти кору в 2017-2018 рр. Проте серед усіх рутинних щеплень проблеми з вакцинації проти кору, краснухи та паротиту виникли ще до початку запровадження карантину з приводу COVID-19 та посилюються з його введенням. Прогнозований річний показник охоплення першою дозою вакцини КПК дітей однорічного віку в 2020 р. становить 67 проти 93% за 2019 р. Така ситуація призводить до поступового зростання кількості сприйнятливих до інфекції дітей та ризику нової епідемії через декілька років.

Отже, запобігання ускладненням епідемічної ситуації в умовах пандемії COVID-19 потребує об'єднання зусиль, вірного сполучення лідерства і всебічних дій, оптимізації епідеміологічного нагляду та інтенсифікації профілактичних заходів на усіх рівнях.



Доцент кафедри педіатрії № 2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, кандидат медичних наук Людмила Олександрівна Раковська представила увазі слухачів доповідь «Грип у період пандемії COVID-19: коінфекція, вакцинація».

— Сезон грипу, що співпадає у часі з пандемією COVID-19, становить потенційно серйозну загрозу здоров'ю населення. Еволюційно склалося, що поява нових патогенних штамів вірусів, проти яких у людей поки що немає захисних антитіл, завжди призводить до швидкого поширення захворювання, розвитку великої кількості ускладнень, у тому числі внаслідок приєднання вторинної інфекції/коінфекції, і летальних випадків.

Під вторинною інфекцією розуміють суперінфекцію, яка приєднується або йде за первинною інфекцією, викликається умовно-патогенною або патогенною флорою, частіше — антибіотикорезистентними штамми. Коінфекція означає одночасне зараження двома або більше різними збудниками. Відомо, що суперінфекція та коінфекція можуть посилювати тяжкість перебігу вірусних інфекцій і підвищувати смертність від них. У той час як вторинні інфекції, викликані бактеріальними, вірусними та іншими збудниками, добре описані при грипі, SARS, MERS та інших вірусних інфекціях, відомості про ризики та особливості супутніх інфекцій при COVID-19 обмежені й усе ще уточнюються. Попередні дані комплексного дослідження епідеміологічних,

клінічних, лабораторних та рентгенологічних характеристик 221 пацієнта, госпіталізованого до лікарні Чжунань (Китай) із лабораторно підтвердженим SARS-CoV-2, показали, що серед усіх хворих лише у 25,8% (57) осіб були виявлені вторинні інфекції/коінфекції, викликані переважно вірусними збудниками (15%), ніж бактеріальними (8%) та грибковими (3%). Примітно, що серед 166 хворих із легким перебігом патології у 87% осіб не діагностовано інших інфекцій, у 10% відзначено приєднання вірусів, у 2% підтверджена вторинна бактеріальна інфекція, в 1% — грибкова інфекція. У 55 пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, на відміну від легких випадків, у 10 разів частіше спостерігалися суперінфекції, спричинені бактеріями або грибами, а саме — 25 та 11% випадків відповідно, удвічі частіше мали місце вірусні вторинні інфекції (25%) і тільки 35% осіб не мали проявів коінфекції (Zhang et al., 2020).

Наразі мало інформації про взаємодію між SARS-CoV-2 пандемічного вірусу та сезонного грипу. Відомо, що минулого року сезон грипу в Північній півкулі закінчився рано і несподівано з появою COVID-19. Сезон грипу в Південній півкулі цього року так і не відбувся. Заслуговують на увагу дані, що ризик позитивного результату тесту на SARS-CoV-2 був на 68% нижче серед позитивних випадків грипу, що вказує на можливу патогенну конкуренцію між двома вірусами. Проте зараз з'являються деякі докази, які свідчать про те, що коінфекція грипом та COVID-19 призводить до поганих результатів. З огляду на відносно невелику вибірку (n=58) супутніх інфекцій у Великобританії минулою весною, виявлено, що у людей, які одночасно заразилися і грипом, і COVID-19, ризик тяжкого перебігу захворювання і/або смертність істотно зростає. Пацієнти з коінфекцією мали ризик смерті у 5,92 рази вище, ніж ті, хто не хворів ані на грип, ані на COVID-19, що дає підстави припустити можливі синергетичні ефекти в осіб із коінфекцією. Цей ризик значно вищий, ніж ризик, пов'язаний тільки із COVID-19. Вірогідність використання апарату ШВЛ при надходженні до відділення інтенсивної терапії або смерті була найбільшою серед пацієнтів із цією коінфекцією (J. Stoweet, 2020). Ще один звіт показав, що у 3 із 4 пацієнтів із коінфекцією SARS-CoV-2 та вірусу грипу А швидко розвивається дихальна недостатність (E. Cuadrado-Payan, 2020). В інших статтях описувалися лише легкі симптоми в обмеженої кількості амбулаторних пацієнтів із коінфекцією на ранній стадії епідемії COVID-19 (X. Zheng, 2020). Також були дослідження, які не виявили збільшення тяжкості перебігу грипу і поєднаної інфекції (J. Stoweet, 2020). Отже, клінічні результати коінфекції SARS-CoV-2 та вірусу грипу А непередбачувані, коли велика популяція людей зіткнеться із загрозами дії обох вірусів. У жовтні 2020 р. в експериментальному дослідженні за допомогою одночасного інфікування мишей вірусами грипу А (BGA) і SARS-CoV-2 було виявлено, що попереднє інфікування BGA значно підвищує інфекційність SARS-CoV-2 у широкому діапазоні типів клітин. У мишей, коінфікованих BGA *in vivo*, відмічалось підвищене вірусне навантаження SARS-CoV-2 та більш тяжке ушкодження легенів. Більш того, таке посилення інфекційності SARS-CoV-2 не спостерігалось при поєднанні з деякими іншими вірусами. Це дослідження показує, що BGA має особливу дію стосовно загострення інфекції SARS-CoV-2 і профілактика грипу має велике значення під час пандемії COVID-19 (L. Bai, 2020). Варто зазначити, що кортикостероїди, рекомендовані до застосування при тяжкій коронавірусній інфекції у госпіталізованих пацієнтів, здатні подовжувати реплікацію вірусу при грипі.

Згідно з даними Centers for Disease Control and Prevention (CDC, США) вакцинація від грипу буде мати першорядне значення для зменшення впливу респіраторних захворювань, пов'язаних із грипом, на населення і, як наслідок, послаблення навантаження на систему охорони здоров'я під час пандемії COVID-19. Інформування пацієнтів і батьків про важливість вакцинації, а також про протоколи та процедури безпеки може допомогти заспокоїти тих, хто в іншому випадку не наважився б на вакцинацію. Дослідники вже повідомили, що вакцинація проти грипу не збільшила захворюваність на COVID-19 і не погіршила результати, пов'язані з лікуванням і перебігом цього захворювання. Наявні обнадійливі дані, що зусилля щодо стримування циркуляції коронавірусної інфекції, включаючи маски та фізичне дистанціювання, призвели до глобального скорочення випадків грипу. Але все ще існують побоювання, що сезон грипу 2021 може викликати колапс

у лікарнях, які й без того перевантажені через пандемію, що підкреслює важливість серйозного ставлення до грипу цього року і необхідність вакцинації.

Щорічна вакцинація проти грипу під час пандемії COVID-19 показана:

- усім людям у віці від 6 місяців і старше для зниження захворюваності і смертності від грипу;
- для захисту вразливих груп населення та медичного персоналу;
- особам із підвищеним ризиком тяжкого перебігу COVID-19: дорослим старше 65 років, пацієнтам в установах реабілітації та тривалого догляду, особам різного віку із супутніми захворюваннями;
- особам із високим ризиком ускладнень грипу: дітям молодше 5 років, вагітним і жінкам у післяпологовому періоді, дорослим старше 65 років, особам із певними захворюваннями (легеневими, серцевими, неврологічними ускладненнями, з імуносупресією, індексом маси тіла ≥ 40 , а також тим, хто тривалий період приймає аспірин).

Необхідно поінформувати пацієнтів, що після вакцинації проти грипу можуть виникати місцеві реакції (почервоніння, біль і припухлість у місці ін'єкції) та системні (підвищення температури, лихоманка, головний біль, ломота в тілі). Такі реакції зазвичай проходять протягом 72 годин після щеплення. Через побоювання з приводу COVID-19 при підвищенні температури після вакцинації рекомендується залишатися вдома до того часу, доки температура не нормалізується протягом 24 годин без використання жарознижувальних препаратів. Вакцинація проти грипу не викликає респіраторних симптомів, характерних для COVID-19, таких як кашель або задишка. Якщо з'являються симптоми COVID-19 або лихоманка не проходить протягом 72 годин після вакцинації без застосування жарознижувальних, рекомендується зв'язатися зі своїм сімейним лікарем або звернутися по невідкладну медичну допомогу.

Немає даних для визначення оптимального часу та ефективності вакцинації проти грипу у людей із вірусом SARS-CoV-2 або тих, хто одужує від COVID-19. Деяких пацієнтів із COVID-19 лікують препаратами, які здатні пригнічувати імунну систему, наприклад інгібіторами інтерлейкіну 6, високими дозами стероїдів, що може знизити імунну відповідь на вакцинацію проти грипу, але ідеальний час для щеплення після припинення прийому цих препаратів невідомий. Водночас ці люди також можуть мати підвищений ризик тяжкого перебігу грипу внаслідок імуносупресії. При виборі часу вакцинації для цих осіб слід керуватися міркуваннями індивідуального ризику розвитку ускладнень, викликаних грипом, і ступенем циркуляції грипу в регіоні.

З огляду на додаткові рекомендації CDC стосовно щеплення проти грипу, людей, які не знають про свій контакт із хворим на COVID-19, треба вакцинувати. Пацієнти, яким відомо про контакт із хворим на COVID-19 в останні 14 днів, можуть вакцинуватися під час карантину (протягом 14 днів після контакту), якщо у них не буде іншої можливості пройти протигрипозну вакцинацію. Проте вони не повинні звертатися по амбулаторну допомогу тільки для вакцинації проти грипу до завершення карантинного періоду, щоб уникнути зараження медичного персоналу та інших пацієнтів в умовах пандемії. Пацієнтів із безсимптомним або симптоматичним COVID-19 можна вакцинувати під час ізоляції впродовж 10 днів після позитивного тесту на SARS-CoV-2. Однак їм не слід звертатися по амбулаторну допомогу тільки для вакцинації, поки не завершиться період ізоляції. Допустимо дочекатися завершення карантину або ізоляції, якщо медичний персонал впевнений, що пацієнт повернеться для вакцинації або звернеться за вакцинацією в інше місце, коли закінчиться період карантину або ізоляції. Якщо є побоювання, що поствакцинальні симптоми можуть бути помилково прийняті за симптоми COVID-19 і викличуть діагностичну плутанину, вакцинацію можна відкласти до завершення карантину або ізоляції. Хворим із симптомами COVID-19 на амбулаторному лікуванні слід розглянути можливість відстрочення вакцинації як мінімум на 10 днів після появи симптомів та 24 години без лихоманки без використання жарознижувальних препаратів за умови, що симптоми COVID-19 покращуються і людина не має середньотяжкого або тяжкого перебігу хвороби. Дозволено відкладання візиту для вакцинації проти грипу до повного одужання пацієнта від гострого захворювання.

Вакцинуватися проти грипу дозволено безпосередньо в медичних закладах та за їх межами, що значно розширює доступ до вакцин для деяких груп населення або

в певних ситуаціях. До альтернативних місць вакцинації за кордоном відносять виїзні послуги імунізації в стаціонарних пунктах, клініках біля узбіччя, мобільних виїзних відділеннях або відвідуваннях вдома. Незалежно від місця проведення імунопрофілактики, необхідно дотримуватися всіх вимог з безпеки вакцинації та інфекційного контролю, організувати спостереження за пацієнтами впродовж 15 хвилин після щеплення, щоб знизити ризик отримання травми у разі непритомності. Інформація щодо введених вакцин повинна бути задокументована у будь-який спосіб.



Лікар-педіатр, завідувачка дитячої поліклініки медичної мережі «Добробут», член правління ГС «Українська академія педіатричних спеціальностей» Станіслава Олександрівна Гапонова нагадала про особливості клінічного перебігу, діагностики та ведення пацієнтів із кашлюком:

— Кашлюк — це бактеріальна респіраторна інфекція, що викликається *Bordetella pertussis*. У клінічній картині захворювання виділяють катаральну, пароксизмальну стадію та стадію одужання. Найбільш тяжкі симптоми спостерігаються у немовлят та дітей раннього віку. Як правило, хвороба має легший перебіг у підлітків та дорослих, які є джерелом поширення збудника. Для визначення випадку кашлюку Європейським центром з профілактики та контролю захворювань (ECDC) з 2012 р. для країн ЄС прийняті клінічні, лабораторні та епідеміологічні критерії. До клінічних критеріїв належить кашель, що триває не менше 2 тижнів, і хоча б один із наступних симптомів: нападоподібний кашель, свистяче дихання під час вдихання (інспіраторна «реприза»), блювання після нападу кашлю, або встановлений лікарем діагноз кашлюк, або епізоди апное у новонароджених. Лабораторні критерії включають наявність одного з трьох результатів: виділення *B. pertussis*, визначення ДНК збудника у біологічному матеріалі, специфічна відповідь антитілами. Епідеміологічним критерієм слугує наявність епідеміологічного зв'язку.

За даними CDC, близько половини дітей молодше 1 року, які хворіють на кашлюк, потребують госпіталізації. Основними ускладненнями є: пневмонія (23%), судоми (1,1%), апное (61%), енцефалопатія (0,3%), смерть (1%). За результатами одного дослідження, менше 5% дорослих та підлітків із кашлюком потребують госпіталізації. До найбільш частих ускладнень у цій віковій групі відносять втрату маси тіла (33%), розлади роботи сечового міхура (28%), втрату свідомості (6%), переломи ребер через надмірний кашель (4%), пневмонію (2%).

Вчасне лікування кашлюку дуже важливе. Етіотропне лікування, розпочате у катаральному періоді, може полегшити перебіг хвороби; у періоді пароксизмального кашлю — не вплине на перебіг хвороби, але зменшить розповсюдження збудника. Призначення етіотропного лікування дітям старше 1 року після 3 тижнів від початку пароксизмального кашлю та дітям молодше 1 року і вагітним після 6 тижнів від початку кашлю не впливає на поширення кашлюку та перебіг хвороби. Препаратами вибору для лікування кашлюку у дітей старше 1 місяця є азитроміцин, еритроміцин, кларитроміцин, а у віковій групі до 1 місяця — виключно азитроміцин у зв'язку із нижчим ризиком розвитку гіпертрофічного пілоричного стенозу новонароджених. У дітей старше 2 місяців як альтернативу можна використовувати триметоприм-сульфаметоксазол.

Більшість протикашльових засобів при кашлюку є малоефективними. У дітей старшого віку можливе використання муколітиків для покращення бронхіальної прохідності (Red Book American Academy of Pediatrics). Хворий на кашлюк є заразним, починаючи з катарального періоду і протягом 3 тижнів від початку пароксизмального кашлю або 5 днів від початку ефективної антибіотикотерапії. Профілактика для контактних осіб проводиться усім, хто перебував у близькому контакті, незалежно від вакцинального статусу. Використовуються ті самі препарати, дозування та тривалість прийому, що і для лікування хворих на кашлюк. Контактним особам, які не вакцинувалися або не вакциновані повністю від кашлюку, має бути якнайшвидше розпочатий або продовжений курс вакцинації.

Підготувала **Вікторія Бандалетова**

Колаж з сайту <https://www.uaps.org.ua>



Гепаргін

засіб для корекції

АЦЕТОНЕМІЧНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ*



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



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

*-Листок-вкладення до дієтичної добавки Гепаргін
Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом.

Декларація про відповідність продукції «Гепаргін» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «10» червня 2020 р.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40 /факс: +38 (044) 485-26-86 /e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua
УКР/ПРОМО/11/2020/ГЕП/ПБ/001



Сучасні можливості нутритивної та медикаментозної корекції метаболічних розладів у дітей дошкільного віку

Збалансований за калорійністю та нутрієнтами раціон є не тільки трендом XXI століття, а й ефективним методом підвищення загальної опірності організму, позитивного тривалого впливу на продовження та покращення якості життя у майбутньому. Для дітей раннього віку через високу активність метаболічних процесів, посилений ріст і розвиток неповноцінне харчування та дефіцит мікро- й макронутрієнтів є найбільш критичним. Під час авторського вебінару «Конспект педіатра: актуальні питання дитячої гастроентерології», який відбувся 9 лютого, тему недостатності харчування та можливостей її корекції в практиці педіатра і сімейного лікаря висвітлювала завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти, голова Харківського обласного осередку Асоціації педіатрів-гастроентерологів і нутриціологів України, доктор медичних наук, професор Ольга Юріївна Белоусова.

— На думку експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2011), здоров'я людини на 20% залежить від генетичних факторів та на 80% — від чинників зовнішнього середовища (харчування, способу життя, стресів та ін.). При цьому у 3/4 населення світу наявні патологічні стани, у розвитку і прогресуванні яких має значення нерациональне харчування.

На підставі результатів тривалих спостережень і цілої низки проведених багатоцентрових досліджень експерти Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) у 2010 р. зробили висновок про те, що харчування дитини у неонатальному і молодшому віці впливає не тільки на фізичний розвиток малюка, а й на частоту розвитку шлунково-кишкових, респіраторних, алергічних захворювань та базові показники обміну речовин у дорослому віці. Таким чином, в основі значного поширення хронічних неінфекційних захворювань у зрілому та літньому віці лежать особливості харчування дитини у ранньому віці. Найбільш сприйнятливі до неправильного харчування діти першого року життя у зв'язку з їх інтенсивним ростом і розвитком. При цьому найшвидше реагує на дефіцит нутрієнтів центральна нервова система. Ось чому недостатність харчування на першому році життя дитини неможливо компенсувати у наступні періоди.

Необхідно пам'ятати про те, що особливу увагу харчуванню дитини слід приділяти у три періоди найбільш інтенсивного росту (перший рік, 4-5 років і пубертатний період), оскільки в цей час адаптаційні можливості організму знижені, що зумовлює часту маніфестацію функціональних гастроентерологічних порушень. Вища потреба у нутрієнтах у дітей також спричинена обмеженими можливостями організму запасати поживні речовини, особливостями перебігу метаболічних процесів, що зумовлює вищу схильність до розвитку різних порушень нутритивного статусу. Тому повноцінне харчування, збалансоване за макро- та мікронутрієнтами й калорійністю, є надзвичайно важливим для дитячого організму.

При розгляді піраміди харчування в європейських країнах основу раціону складають овочі та фрукти у співвідношенні 3:1, в Україні перше місце у цій системі належить виробам зі злаків і борошна, що є категорично неправильним розподілом. Важливе значення у раціональному харчуванні сьогодні належить незамінним нутрієнтам (білок, поліненасичені жирні кислоти, вода, вітаміни, мінерали), які організм не може синтезувати, накопичувати та недостатність яких може негативно вплинути на стан здоров'я. Наявність білка тваринного походження у раціоні необхідна через повний спектр незамінних амінокислот у його складі.

Дефіцит омега-3 ненасичених жирних кислот, що часто виявляють в українських дітей, може призводити до відхилень у розвитку нервової системи, порушень зору та периферичної нейропатії, тоді як нестача омега-6 ненасичених жирних кислот супроводжується порушенням росту, шкірними змінами (сухістю, потовщенням шкіри, екземою, випадінням волосся), дегенерацією печінки, нирок, частими інфекціями, поганим загоєнням ран. З метою належного поповнення вмісту омега-3 ненасичених жирних кислот рекомендовано включати в раціон дитини лляну олію чи риб'ячий жир.

Особливе значення у підтримці здоров'я людини відіграють і мікронутрієнти — вітаміни та мінеральні речовини. За даними дослідження Х. Yang та співавт. (2017), проведеного в США, виражене «мікроелементне голодування» спостерігалось у раціоні більшості дівчаток. Так, їжа, яку вживали діти, тільки на 53% забезпечувала добову потребу в кальції, на 56% — у цинку, на 48% — в селені та на 43% — у йоді.

У клінічній практиці досить часто трапляються ситуації, коли аналіз фактичного раціону демонструє аліментарний

дефіцит нутрієнтів. Проте однозначно стверджувати про наявність у дитини первинної недостатності харчування без додаткового обстеження неможливо. Це пов'язано з тим, що різноманітні порушення харчової поведінки можуть супроводжувати багато соматичних та інфекційних захворювань, це дозволяє визначити наявність взаємозв'язку між первинною та вторинною мальнутрицією.

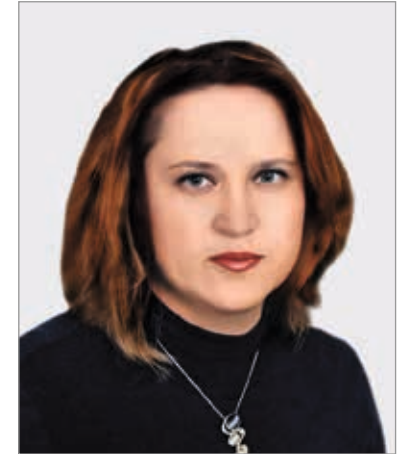
Анорексію сьогодні розглядають не тільки як патологічний стан, який характеризується неадекватним бажанням схуднути через тривале обмеження харчування з подальшим формуванням соматичних порушень, але і як стан, що супроводжується стійкою відсутністю апетиту при фізіологічній потребі поживних речовин, яка зумовлена порушенням діяльності харчового центру, супутньою патологією чи інтоксикацією.

При веденні дитини зі скаргами на поганий апетит педіатру насамперед слід об'єктивно проаналізувати її раціон на основі попередньо заповненого щоденника чи підрахунку калорійності та харчової цінності раціону. Також потрібно адекватно оцінити антропометричні показники на основі регіонально адаптованих таблиць стандартів сигмального чи центрального типу, в яких за нормальні величини приймаються значення, що наявні у половини здорових дітей такого самого віку та статі та перебувають в межах 25-50-75-го центиля.

У 2013 р. розлад вибіркового харчування (Avoidant Restrictive Food Intake Disorder, ARFID) було виділено в окремий діагноз. Він характеризується порушенням прийому їжі через її уникнення чи обмеження та часто притаманний дітям з аутизмом. У літературі описано декілька випадків смерті від цього синдрому внаслідок виснаження організму. Прояви ARFID переважно з'являються в дитинстві, проте можуть спостерігатися чи зберігатися в зрілому віці. Люди, які відповідають критеріям ARFID, мають характерний тип проблем, пов'язаний із прийомом їжі, в результаті яких вони можуть не отримувати достатню кількість калорій зі свого раціону. Сьогодні виділяють багато типів проблем із харчуванням, які можуть спровокувати розвиток ARFID, а саме: повна відсутність апетиту, вживання дуже малих порцій, відмова від прийому продуктів певного кольору чи окремої текстури, страх ковтання після пережитого раніше хвилюючого епізоду задишки чи блювання, розлади перетравлення певних продуктів.

Через недостатнє надходження калорій з їжею у дітей з ARFID відмічають втрату маси тіла (переважно у старших дітей і дорослих) чи недостатні темпи набору маси тіла відповідно до вікових норм (частіше у малюків і дітей раннього віку). Діагноз ARFID встановлюють на підставі виявлення різних розладів харчування (відсутність інтересу до їжі, відраза до продуктів харчування через сенсорні характеристики страв, хвилювання з приводу небажаних наслідків прийому їжі), які проявляються у постійній відмові від задоволення потреб організму, що може призвести до значної втрати маси тіла, дефіциту поживних речовин, зміни психосоціального функціонування, залежності від зондового харчування чи пероральних харчових добавок. Крім того, у такого пацієнта немає ознак спотвореного сприйняття власного тіла та інших причин, які б мотивували бажання знизити масу тіла, як при нервовій анорексії чи нервовій булімії. Це порушення харчування не пов'язане з супутніми соматичними захворюваннями, його неможливо пояснити іншими психологічними розладами.

Проте найчастіше причинами анорексії є функціонально-психогенні чи ситуативні зміни, пов'язані з неадекватним режимом сну та активності, режимом годування, соціально-психологічною ситуацією в сім'ї. Пацієнтам та їх родичам потрібно рекомендувати таке: забезпечити можливість дитини повноцінно харчуватися у сім'ї, не примушуючи її їсти, та формувати звичку до прийому їжі в той самий час. Рідко можна використовувати метод 1-2 «голодних днів» шляхом виключення з раціону сім'ї шкідливих продуктів



О.Ю. Белоусова

і приготування тільки корисних страв. Якщо дитина відмовляється від вживання здорової їжі, страву відкладають у холодильник, а наступний прийом їжі пропонують дитині мінімум через 3 години. Суть методу полягає у тому, що здорова дитини ніколи не буде перебувати в стані голоду при наявності їжі. За потреби можна призначити консультацію психолога та лікарські засоби.

Спектр лікарських препаратів, які використовують у комплексному лікуванні анорексії у дітей дошкільного віку, достатньо вузький. Згідно з сучасною Анатомічно-терапевтично-хімічною класифікацією препаратів, до засобів, які впливають на травну систему і метаболізм, належать:

- рослинні гіркоти (настій полину, подорожника, айру), які мають обмежену ефективність і характеризуються недостатнім комплаєнсом у дітей молодшого віку через їх органолептичні характеристики, зокрема неприємний смак, що робить їх тривалий прийом неможливим в усуненні порушень апетиту;
- хлористоводнева кислота з пепсином, натуральний шлунковий сік, які також характеризуються недостатнім комплаєнсом;
- ферменти підшлункової залози, тривале вживання яких слід вважати обґрунтованим тільки за наявності клініко-лабораторних ознак синдрому мальдигестії/мальабсорбції, диспептичних порушень;
- гормональні лікарські засоби анаболічної дії (ретаболіл тощо) та ті, що належать до статевих гормонів (метандростендіол та його аналоги), прийом яких дітьми загрожує можливістю незворотного порушення росту та розвитку, ендокринного дисбалансу в організмі дітей віком 4-6 років, які у цей період активно ростуть;
- препарати, що впливають на гіпоталамус (метопін), який блокує серотонін, дія якого спрямована на латеральні гіпоталамічні ядра, що відповідають за контроль апетиту;
- протиастенічні препарати, що стимулюють апетит, прийом яких є виправданим при станах, що виникають у результаті тривалого дотримання раціону з низьким умістом харчових речовин та у період підвищених фізичних і психологічних навантажень.

Одним із протиастенічних засобів, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку компанією «Фармак», є біологічна добавка **Гепаргін®**. Вона випускається у формі розчину у флаконах по 10 мл та містить аргініну цитрату нейтрального 1000 мг, бетаїну гідрохлориду 500 мг та бетаїну 500 мг. Вживання такої комбінації сприяє підвищенню апетиту та покращенню травлення. Крім того, комплексна добавка **Гепаргін®** призначена для корекції ацетонемічного синдрому у зв'язку з його впливом на зниження рівня ацетону в організмі, зменшення загальної слабкості, повернення сил та енергії, усунення наслідків інтоксикації при ацетонемічному синдромі.

Таким чином, збалансований за мікро- та макронутрієнтами раціон є сильним терапевтичним інструментом, який у поєднанні з сучасним протиастенічним засобом **Гепаргін®** дозволяє забезпечити адекватну корекцію метаболічних розладів, нормалізувати функцію шлунково-кишкового тракту, активувати захисні сили організму та забезпечити здоров'я дитини в цілому.

Підготувала Ірина Неміш



А.П. Волоха, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Роль пробіотиків у становленні інтестинальної імунної системи

Мікробіота відіграє фундаментальну роль в становленні та розвитку імунної системи дитини. Імунна система відповідає за підтримку симбіозу нашого організму з різноманітними мікробами. При оптимальній роботі альянс імунна система – мікробіота регулює захисні реакції на патогени та толерантність до нешкідливих антигенів. Ранній постнатальний період – «вікно можливостей» оптимального розвитку імунної системи, наслідки якого важливі для стану здоров'я в подальшому житті. В цьому періоді відбувається динамічний розвиток постнатального мікробіому та дозрівання вродженої та адаптивної імунної системи. Колонізація біфідобактеріями кишечника немовлят сприяє підтримці правильного балансу між представниками мікробіоти, впливає на розвиток імунної системи, дозволяє запобігти розвитку аутоімунних та алергічних захворювань. Оскільки склад мікробіоти кишечника протягом перших місяців життя критично важливий для розвитку імунорегуляторних мереж і впливає на ризик розвитку хвороб в подальшому житті, застосування пробіотиків може бути ефективним для поліпшення взаємодії мікробіоти та імунної відповіді у ранньому віці або під час вагітності.

Імунна система кишечника та її становлення в періоді новонародженості

Шлунково-кишковий тракт – це високорозвинена система, спеціалізована для виконання основних функцій травлення, всмоктування та утилізації поживних речовин. Інтестинальна імунна система (GALT – gut-associated lymphoid tissue) підтримує цілісність шлунково-кишкового тракту в присутності величезної кількості антигенів, таких як харчові білки та мікробіом.

Толерантність до харчових та мікробних антигенів на поверхні слизової оболонки не є пасивним процесом. Постійно здійснюється координація мережі клітин та молекул, спрямована на підтримку захисних імунних реакцій на потенційні патогени, і водночас – на відсутність реагування на безліч різноманітних бактерій. Наявність рецепторів розпізнавання мікробних патернів (PRR – Patterns Recognized Receptors) дозволяє імунній системі розрізняти комасальні та шкідливі мікроби. Неадекватна імунна реакція на бактеріальні або харчові антигени лежить в основі запальних захворювань кишечника, синдрому подразненого кишечника та харчової алергії [12, 23].

Інтестинальна імунна система (GALT) включає організовані структури, такі як Пейєрові пляшки, мезентеріальні лімфатичні вузли та лімфоїдні фолікули в стінці кишечника, де відбувається захоплення, процесинг та презентація антигену. На противагу цьому, існує дифузний GALT – це неорганізована система клітин, такі як інтраепітеліальні лімфоцити, поширені по всій поверхні слизової оболонки кишківника. Епітеліальні клітини також є бар'єром для транслокації антигенів і сенсорами бактеріальної активності просвіту кишечника [13].

Вроджена імунна система кишечника представлена дендритними клітинами, макрофагами та лімфоїдними клітинами. Інтестинальні дендритні клітини розпізнають мікробні компоненти та метаболіти завдяки рецепторам вродженого імунітету: TLR (Toll-like рецептори), NOD-like рецептори, GPCR. Дендритні клітини як антиген-презентуючі клітини (АПК) презентують антиген Т-лімфоцитам, експресують ко-стимуляторні молекули і продукують цитокіни, які ініціюють і формують адаптивну імунну відповідь. Молекули бактерій індують різні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що змінюють фенотип дендритних клітин та секрецію ними цитокінів, які диференціюють подальшу адаптивну імунну відповідь Т-клітин на Т-хелпери 1 типу (Th1), Th2, Th9, Th17, Th22 або Т-регуляторні клітини (Treg). Таким чином, відповідне розпізнавання дендритними клітинами мікробних чинників є ключовим для взаємодії мікробіоти та імунної системи господаря. З дендритними клітинами також асоціюється метаболізм вітаміну А і продукція в кишечнику важливого імуномодулятору – ретиноевої кислоти [25].

Адаптивна імунна система отримує регулюючий сигнал від клітин вродженого імунітету і, відповідно, контролює імунну відповідь на бактеріальні фактори та метаболіти.

Інтестинальна толерантність в основному опосередковується CD4+ Treg клітинами в контексті відповіді на харчові та мікробні антигени. Т-регуляторні клітини секретують IL-10 і трансформуючий фактор росту-β (TGF-β), які чинять супресивний ефект на ефекторні Т- і В-лімфоцити в межах lamina propria. Розрізняють Treg клітини, які походять з тимусу, та периферично індуковані Treg. Похідні з тимусу CD4+CD25+Foxp3+ Treg клітини відіграють фундаментальну роль у підтримці толерантності та запобіганні аутоімунітету. Крім того, похідні з тимусу Treg клітини сприяють толерантності до чужорідних антигенів, що підтверджує їх здатність пригнічувати імунні реакції, спрямовані проти комасальних бактерій в кишечнику, і, отже, запобігати розвитку запальних захворювань кишечника. Відомо, що субпопуляція тимічних Treg клітин необхідна для формування і підтримки оральної толерантності до розчинних білкових антигенів. Існує декілька субпопуляцій периферично індукованих Treg клітин, включаючи Th3, що продукують трансформуючий фактор росту (TGF), регуляторні Tr1 клітини, які продукують IL-10 та індуковані Foxp3+ Treg клітини.

Приферично індуковані Treg клітини також відіграють значну роль в оральній толерантності [16].

Інтраепітеліальні Т-лімфоцити – це переважно γδ-Т-клітини з вираженою цитотоксичністю та супресорною активністю. В lamina propria представлена також велика кількість В-лімфоцитів, які продукують IgA. Імуноглобулін А відіграє важливу роль у захисті організму від патогенів, контролює адгезію комасальних бактерій до епітеліальних клітин та нейтралізує бактеріальні токсини для підтримки гомеостазу на слизових оболонках [23].

Імунна система новонародженого представлена всіма ланками, але не повністю зріла. Після народження дитини імунна система повинна адаптуватися до всіх чинників навколишнього середовища, насамперед, до зустрічі з мікроорганізмами, харчовими продуктами. Постійно має здійснюватися вибір щодо толерантності до цих чинників чи їх відторгнення. Фізіологічна адаптація імунної системи до численних викликів, з якими зустрічається новонароджена дитина, є важливою передумовою нормального розвитку в подальшому житті.

При дослідженні клітин імунної системи, задіяних в захисті слизових оболонок, Henrick et al. (2020) було виявлено, що в перші дні після народження у дитини в крові збільшується кількість моноцитів, які продукують інтерферон-гама (ІФН-γ). У відповідь на експансію цих клітин вродженого імунітету з прозапальною активністю через кілька днів зростає субпопуляція Т-регуляторних клітин (Treg) за рахунок збільшення кількості Treg клітин з фенотипом пам'яті. Це обмежує первинну прозапальну відповідь в періоді новонародженості. У віці 2 місяців збільшується кількість цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів, як ефекторних клітин, так і клітин з фенотипом пам'яті [9].

Поступово впродовж першого місяця життя зростає популяція CD8+ Т-клітин, що експресують рецептор CD161 і представляють асоційовані з слизовою оболонкою інваріантні Т клітини (MAIT), які беруть участь в антибактеріальній імунній відповіді на слизових оболонках [15]. Паралельно спостерігали збільшення циркулюючих CD161+ γδТ клітин. Такі клітини є важливими виробниками IL-17A, що підтверджено підвищеним рівнем IL-17A у плазмі протягом перших 3-х місяців життя.

Починаючи з віку 2 місяців життя, відбувається зростання кількості CD4+ Т-клітин та активованих CD8+ αβТ клітин, що свідчить про активацію імунної системи в ранньому віці, які, ймовірно, спричинені колонізуючими мікробами. В перші 100 днів життя в крові зростає субпопуляція CD4+ Т-клітин пам'яті, асоційованих зі слизовими оболонками, які виконують регуляторну роль в інтестинальній імунній системі [9].

Транскриптомний аналіз, проведений в динаміці на 1-му та 12-му тижні життя, виявив значні зміни метаболізму, функцій імунної системи. Більшість регульованих генів клітин імунної системи були генами головного комплексу гістосумісності (МНС) класу II (HLA-DRA та -DQB1), індукованими ІФНγ при мікробній стимуляції. Ці дані свідчать про те, що взаємодія з мікробами, особливо на поверхнях слизових оболонок, імовірно, є рушієм стереотипного розвитку імунної системи у новонароджених дітей протягом перших кількох місяців життя [11, 21].

Становлення мікробіоти в ранньому дитячому віці

Онтогенез та дозрівання імунної системи модулюється мікробіотою. Вже під час внутрішньоутробного періоду мікробіота матері виробляє метаболіти, які передаються до плода та посилюють дозрівання клітин вродженого імунітету. При бактеріологічному дослідженні меконію виявлені різні групи грампозитивних та грамнегативних бактерій, можливо, не всі отримані після пологів [18].

Колонізація бактеріями кишечника починається через кілька годин після народження і встановлюється протягом першого місяця життя, значною мірою залежить від харчування дитини. Кишечник новонародженого при народженні – це аеробне середовище, де можуть рости лише факультативні



А.П. Волоха

анаероби, такі як представники сімейства *Enterobacteriaceae*. Однак за кілька днів просвіт кишечника стає анаеробним, що дозволяє колонізувати його анаеробам: *Bifidobacterium*, *Clostridium* та *Bacteroides*.

Протягом перших тижнів життя мікробіота кишечника новонародженої дитини подібна до мікробіому шкіри матері та вагінального мікробіому, при цьому переважають *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Clostridiaceae* та *Bifidobacteriaceae*.

В перші кілька місяців раціон немовляти майже виключно становить материнське молоко, сприяючи росту *Bifidobacterium*, які ферментують олігосахариди материнського молока. Багато видів біфідобактерій було виділено з кишечника дитини, вони вважаються найпоширенішими представниками інтестинальної мікробіоти на цій стадії. Відлучення від грудей та/або введення прикорму призводить до швидких і важливих змін в мікробіоті кишечника. Введення різноманітних поживних речовин, в тому числі полісахаридів, які не перетравлюються ферментами організму, викликає збільшення кількості *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus* та зменшення кількості *Bifidobacterium* і *Enterobacteriaceae* [2].

Протягом наступних 12-30 місяців мікробіота кишечника немовляти трансформується у мікробіоту кишечника, подібну за складом до мікробіоти дорослих.

Багато чинників впливають на формування і склад мікробіоти на всіх слизових оболонках, включаючи кишечник. Найважливіше надходження мікробів відбувається при народженні дитини та незабаром після нього. Однак тип харчування немовлят, регіон їх проживання та вживання антибіотиків у цей період може мати вплив в подальшому житті на склад та функції інтестинальної мікробіоти.

Незважаючи на перевагу певних штамів в залежності від харчування, мікробіота протягом перших кількох років життя характеризується значною відмінністю між індивідами. Загалом цей період життя характеризується поступовим збільшенням різноманітності мікробіоти. Водночас перші кілька років життя є також дуже вразливим періодом розвитку мікробіоти, такі події, як інфекції, лихоманка та епізоди лікування антибіотиками, мають негайний прямий або опосередкований вплив на мікробіоту, і деякі з цих змін зберігаються з часом.

Вплив мікробіоти на становлення імунної системи

Мікробіом кишечника немовляти – це складна екосистема, що включає велику кількість та різноманітність видів (бактерії, фаги, гриби, віруси, найпростіші), які взаємодіють у просторово-часовому структурованому середовищі. Мікробіом кишечника впливає на фізіологічні процеси в організмі дитини, включаючи розвиток імунної, нервової системи, метаболічний гомеостаз та диференціацію тканин. До 2-річного віку мікробіом людини залишається дуже неоднорідним і нестабільним, на нього впливають чинники зовнішнього середовища, такі як материнські фактори, шлях народження, харчування, лікування антибіотиками [13].

Після певного віку у дітей (зазвичай, в 3-4 роки) мікробіота досягає стабільного складу, який зберігається і в зрілому віці. Зараз вже добре встановлено, що мікробіота раннього віку відіграє важливу роль у розвитку толерогенних імунних функцій, запобігаючи небажаним запальним процесам, відповіді проти власних антигенів та потенційних алергенів. Яскравий приклад толерогенних мікроорганізмів демонструють *Bacteroides fragilis*, який виробляє полісахарид А, що стимулює розвиток Treg клітин через TLR2; кластери *Clostridium* IV та XIVa, які індують Treg клітини шляхом продукції трансформуючого фактора росту-β (TGFβ). Інші комасальні бактерії сприяють індукції в кишечнику Treg клітин з експресією рецептору ретиноевої кислоти (RORγt) [17].

Після народження дитини мікробіота, що колонізує кишечник новонародженого, стимулює розвиток лімфоїдної тканини кишечника, дозрівання мієлоїдних і лімфоїдних клітин, а також формує імпринт (відбиток) реактивності імунної системи, який зберігається ще довго після закінчення грудного вигодовування навіть у зрілому віці. Склад кишкового мікробіому є критичним для правильного дозрівання імунної системи дитини, насамперед в перші 100 днів.

На сьогодні накопичені дані, які демонструють існування «вікна можливостей» в ранній період життя, насамперед, від народження до закінчення грудного вигодовування, протягом

якого дитина піддається впливу мікробіоти, що сприяє нормальному розвитку імунної системи. У разі порушення взаємовідносин між імунною системою і мікробіотою на ранніх стадіях життя може розвинути патологічний імпринт, який характеризується надмірною імунною реактивністю в зрілому віці, що призводить до підвищеної схильності до запальних патологічних станів. Доведено, що імунно-мікробна взаємодія в перші роки життя впливає на ризик розвитку у людини алергії, астми та деяких аутоімунних розладів [14, 18].

Мікробіота кишечника регулює імунну систему господаря з залученням різних механізмів: виробляє метаболіти, взаємодіє з рецепторами клітин хазіяїна та іншими молекулами-мішенями.

В процесі постнатальної колонізації бактеріями відбувається розпізнавання рецепторами вродженого імунітету молекулярних патернів, асоційованих з мікробами (MAMP — Microbe Associated Molecular Patterns). Рецептори вродженого імунітету (TLR) експресуються на поверхні епітеліальних клітин кишечника і при взаємодії з MAMP мікробів індукують каскад сигналів, необхідний для дозрівання імунної системи та мукозального бар'єру. Ці сигнали також призводять до проліферації епітеліальних клітин у криптах, продукції антимікробних пептидів дефензинів. Спеціалізовані епітеліальні клітини (М-клітини), розташовані над Пейєровими бляшками, сприяють безпосередній взаємодії вмісту просвіту кишечника з основними лімфоїдними клітинами для стимулювання дозрівання імунітету слизової оболонки [7, 23].

Тип та інтенсивність внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, що розгортаються після розпізнавання MAMPs рецепторами, є важливими для взаємодії АПК з Т-клітинами, яка визначає характер відповіді Т-клітин. Реакції Т-клітин поділяються на ефекторні (Th) та регуляторні (Treg), баланс яких є ключовим у підтримці кишкового гомеостазу. Загальновідомо, що коменсальна мікробіота, індукуючи відповідь Treg, модулює баланс Th1/Th2, сприяючи імунній толерантності до мікробіоти кишечника.

Імунна система немовляти характеризується домінуючим фенотипом Т-хелперів 2 типу (Th2) і поступово зростаючою імунною відповіддю Т-хелперів 1 типу (Th1) для підтримки імунного гомеостазу. Переважання фенотипу Th2 призводить до підвищення продукції IgE та активації тучних клітин, що, в свою чергу, збільшує схильність до алергічних розладів. Мікрофлора відіграє значну роль у регулюванні взаємодії Th1 і Th2. Як було продемонстровано в дослідженнях, колонізація коменсальними мікробами може змінити перевагу фенотипу Th2, зменшити схильність до алергічних реакцій [16, 21].

Мікробні метаболіти можуть виконувати різноспрямовану функцію, сприяючи підвищенню толерантності та підтримці імунної відповіді. Це ілюструють коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), які утворюються в кишечнику внаслідок ферментації бактеріями харчових волокон. КЛЖК генеруються багатьма інтестинальними бактеріями, в тому числі і *Bifidobacterium* spp. Ці продукти мікробного метаболізму в кишечнику діють як сигнальні молекули, впливаючи на енергетичний гомеостаз організму хазіяїна та відіграють важливу роль в імунологічній відповіді. КЛЖК можуть модулювати епітеліальну бар'єрну функцію, виробництво антимікробних пептидів та секрецію прозапальних медіаторів. Пропіонат і бутират володіють потужним імуномодуючим ефектом. Зокрема, бутират, як епігенетичний регулятор експресії генів, діє на метилювання ДНК та ацетилювання гістону. Бутират пригнічує активність гістон деацетилази, яка відповідає за зменшення секреції дендритними клітинами IL-12 та IL-6. Бутират також сприяє регуляторній активності дендритних клітин, що призводить до індукції Treg клітин та IL-10-секретуючих Т клітин. Пропіонат збільшує експресію маркера Treg Foxp3 + [13, 23, 25].

КЛЖК також відіграють важливу роль в хомінгу Т лімфоцитів в інтестинальну слизову оболонку. Вони індукують активність ферменту Aldh1a і сприяють конверсії абсорбованого в кишечнику вітаміну А в ретиноеву кислоту. Ретиноева кислота сприяє взаємодії Т-лімфоцитів з клітинами ендотелію через адгезивні молекули інтегринів [25].

Отже, продукція основних метаболітів КЛЖК має проти-запальну дію та регулює пул Treg клітин товстої кишки. Порушення продукції цих метаболітів (внаслідок дієтичних факторів та/або дисбіозу) можуть відігравати роль у патогенезі діабету 2 типу, ожиріння, запальних захворювань кишечника, раку прямої кишки та алергії.

Відомо, що різні види біфідобактерій є домінуючими представниками мікробіому немовляти і сильними модуляторами імунної відповіді. *Bifidobacterium* spp. знижують рівень рН просвіту кишечника завдяки продукції лактату та ацетату, що вважається важливою стратегією збільшення всмоктування поживних речовин в кишечнику. На ацетат припадає понад 80% продукції КЛЖК у кишечнику немовляти (порівняно з понад 50% у кишечнику дорослої людини), він є ключовим метаболітом у ранньому встановленні резистентності до колонізації, запобігаючи зараженню ентеропатогенами [13].

У немовлят 3-х місячного віку із низьким вмістом біфідобактерій в кишечнику склад клітин імунної системи характеризувався розширенням популяцій ефекторних клітин

та прозапальних клітин, таких як прозапальні моноцити та MAIT-клітини — важливі Т-клітини інтестинальної імунної системи, які реагують на бактеріальні метаболіти вітаміну B2. На відміну від цього, у дітей з великою кількістю кишкових біфідобактерій підвищена кількість плазмобластів, а також вищий рівень Treg клітин пам'яті, як необхідні для нормальної імунно-мікробної взаємодії в кишечнику.

При дослідженні взаємозв'язку між вмістом біфідобактерій у кишечнику дитини віком 3 місяців та складом клітин імунної системи виявлена сильна позитивна кореляція між рівнем *Bifidobacterium* та рівнем наївних CD4+, CD8+ та регуляторних Т-клітин. Водночас, у немовлят із більшим вмістом біфідобактерій було виявлено, що Treg-клітини фенотипу пам'яті обернено корелюють з рівнем активованих CD8+ Т-клітин, прозапальних моноцитів, тоді як у немовлят з низькою кількістю біфідобактерій це співвідношення повністю протилежне. У цих дітей відзначалась позитивна кореляція Tregs клітин пам'яті та активованих CD8+ Т-клітин, що свідчить про постійну імунну активацію, скоріше про гомеостатичний баланс між толерантністю та запаленням. Вчені прийшли до висновку, що у немовлят, які не були колонізовані біфідобактеріями протягом перших місяців життя, стан імунної системи у 3-місячному віці характеризується підвищеним рівнем маркерів запалення кишечника, активованими популяціями імунних клітин та дизрегуляцією імунної клітинної мережі [10].

Отже, взаємодія з мікробами, що колонізують новонароджених дітей протягом перших тижнів життя, надзвичайно важлива, і порушення процесу колонізації асоціюється з порушеннями стереотипного розвитку імунної системи на ранніх стадіях життя.

Роль пробіотиків у становленні імунної системи

Пробіотики — це живі мікроорганізми, які при введенні їх у достатній кількості приносять користь для здоров'я господаря. Функція пробіотиків тісно пов'язана з мікроорганізмами, які колонізують кишечник. Взаємодія між пробіотиками, мікрофлорою та клітинами слизової оболонки кишечника є важливим чинником для здоров'я господаря. Пробіотики впливають на екосистему кишечника шляхом регуляції інтестинальної імунної системи, взаємодії з коменсальною мікрофлорою або потенційно шкідливими патогенами, продукції метаболітів. Ці механізми сприяють пригніченню та знищенню потенційних патогенів, поліпшенню мікросередовища кишечника, посиленню захисного інтестинального бар'єру, послабленню запалення та посиленню антиген-специфічної імунної відповіді [6, 25].

Пробіотики можуть прямо чи опосередковано (наприклад, шляхом корекції мікробіоти кишечника) впливати на дозрівання імунітету з розвитком клінічної та імунологічної толерантності. Рандомізовані дослідження, що вивчали ефекти застосування пробіотиків у вагітних жінок, годувальниць та немовлят, надають докази того, що пробіотики можуть зменшити ризик atopічного дерматиту у немовлят [8, 27].

Численні дослідження in vitro та in vivo на тваринах показали імуномодуючу дію деяких штамів пробіотиків. Серед найбільш широко використовуваних пробіотичних штамів є штами Lactobacillaceae та Bifidobacteriaceae. При застосуванні пробіотичних штамів лактобактерій (*Lacticaseibacillus rhamnosus* GG, *Lacticaseibacillus casei*, *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactocaseibacillus paracasei*, *Lactiplantibacillus plantarum* and *Lactobacillus acidophilus*,) та біфідобактерій (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* та інших) відзначали різний ступінь збільшення кількості та/або функції FOXP3+ Treg клітин з продукцією TGFβ, стимуляцію продукції IL-10 макрофагами та дендритними клітинами, що виявляло супресивний вплив на рівень TNF-альфа та продукцію IL-6. Інші механізми імуномодуляції, опосередковані пробіотиками, включають стабілізацію tight-joints слизової оболонки кишечника, посилення секреції слизу, посилену рухливість кишечника, продукцію КЖЛК та метаболітів амінокислот, які також можуть бути відповідальними за деякі толерантні ефекти [17].

Для визначення ефекторів дії пробіотиків вивчають їх активні компоненти. Так, за допомогою мас-спектрометричного аналізу виявлено, що *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® продукують понад 70 білків. Як було встановлено, 18 з цих білків опосередковують взаємодію бактерії з епітеліальними клітинами організму хазіяїна або білками позаклітинного матриксу. Потенційні функції білків *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12® включають зв'язування плазміногену, утворення фібріл, адгезію до колагену, прикріплення до муцину та клітин кишечника, а також індукцію імуномодуючих реакцій. Ці результати свідчать про роль бактеріальних білків у колонізації шлунково-кишкового тракту, адгезії до тканин хазіяїна та модуляції імунної системи [24, 27].

На ринку України пробіотичні бактерії *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® представлені у вигляді Лінекс® Дитячі краплі та Лінекс Бебі®.

Як виявлено в дослідженні Henrick et al (2020), введення добавки *B. infantis* EVC001 модулює імунну дизрегуляцію шляхом пригнічення імунної відповіді Th2 та Th17 в кишечнику, одночасно індукуючи вироблення IFNβ, *in vitro* метаболіти *B. infantis* EVC001 посилюють поляризацію Т-клітин від Th2 фенотипу Th1. Враховуючи, що мікробіом кишечника відіграє важливу роль у ранньому розвитку імунної системи, добавка

B. infantis немовлятам, що перебувають на грудному вигодовуванні, може покращити імунний імпринтинг протягом перших критичних місяців життя. На сьогодні невідомі молекулярні механізми взаємозв'язку складу або функції мікробіому з ключовими етапами імунного розвитку у людини, однак, відомо, що у немовлят, яким не вистачає *Bifidobacterium*, частіше розвиваються аутоімунні та алергічні захворювання. Один із запропонованих механізмів передбачає надмірну продукцію Th17-індукуючих цитокінів, що призводить до збільшення кількості Th17 клітин як один із механізмів підвищеного ризику захворювання [10].

Імуноглобулін А (IgA) є найпоширенішим антитілом слизових оболонок людини і модулює імунну реакцію проти коменсальних бактерій, запобігаючи прямому контакту з імунними клітинами. Загалом, понад 40% кишкових бактерій покриті IgA, хоча це залежить від виду та штаму. У здорових осіб покриття IgA біфідобактерій найвище порівняно з іншими комменсалами, що пояснює імунну толерантність до високої щільності біфідобактерій. Відомо, що 44 білки *B. longum* і 24 білки *B. adolescentis* розпізнаються IgA. Біфідобактерії, покриті IgA, також посилюють приєднання пробіотиків до клітин Сасо-2 та збільшують продукцію захисних молекул слизової оболонки .

Рівні коменсалів кишечника, покритих IgA, змінюються при дисбіозі, як це описано при целиакії, запальних захворюваннях кишечника або аутоімунній патології. У дітей, що страждають на целиакію, спостерігався знижений рівень біфідобактерій та бактерій, покритих IgA. На сьогодні є дані, що добавки біфідобактерій модулюють продукцію IgA. Добавки *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12® немовлятам на штучному вигодовуванні підвищували рівень IgA в калі, а у дітей народжених шляхом кесарського розтину, посилювали імунну відповідь, що відображалась високим рівнем анти-ротавірусних та анти-поліовірусних IgA після вакцинації. Біфідогенний ефект галактоолігосахаридів також корелював із збільшенням продукції IgA [1, 20].

Слід зазначити, що попередні дослідження показали суттєве збільшення КЛЖК та продукцію лактату у немовлят, які отримували добавку *B. infantis*, завдяки унікальній еволюції споживання олігосахаридів материнського молока. Нещодавні дослідження у недоношених дітей з добавками *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* показали підвищені концентрації ацетату та лактату порівняно з контролем, якому не вводили ніяких мікробних добавок .

В імунній системі при народженні переважають клітини Th2. Однак плід людини має функціональну імунну систему при відносно ранньому стані розвитку, що включає не тільки CD4+ та CD8+ Т-клітини, але також FOXP3+ Treg клітини. Одна з концепцій полягає в тому, що плід може отримати вплив бактерій або їх генетичного матеріалу від матері. В плаценті матері виявлені ДНК двох пробіотичних штамів — біфідобактерій та лактобактерій. Навпаки, внутрішньоутробний вплив потенційно патогенних бактерій, таких як уреоплазма, призводить до порушення імунної регуляції, що часто закінчується фатальними ускладненнями. Вживання матір'ю харчових компонентів, що містять пробіотики, може зменшити ризик розвитку алергічних захворювань у дітей. Вивчені епігенетичні механізми впливу бактерій на вагітних жінок, наприклад, *Acinetobacter lwoffii*, які були асоційовані з деметилюванням ДНК локусу FOXP3+ та метилюванням асоційованих з Th2 генів RAD50 та IL-13 [4, 6].

Показано, що пробіотики, як і коменсальні бактерії пригнічують реакцію Th17 за допомогою різних механізмів. Клітини Th17 секретують IL-17, який індукує запалення тканин. Пробиотичні штами пригнічують активність Th17 і IL-17, активують субпопуляції Treg і Th1 та стимулюють продукцію IL-27. Це зменшує продукцію IL-17 і сприяє індукції IL-10 [12].

Оскільки склад мікробіоти кишечника протягом перших місяців життя надзвичайно важливий для розвитку відповідних імунорегуляторних мереж і тим самим впливає на ризик хвороб в подальшому житті, застосування пробіотиків може бути найбільш ефективними в цьому віці або навіть під час вагітності. [19]

Всесвітня організація алергії (WAO — World Allergy Organization) розглядає застосування пробіотиків у вагітних жінок та годувальниць, а також немовлят з сімейним анамнезом алергічних захворювань з метою профілактики у них алергічної патології [22].

Висновки

Мікробна колонізація людини починається з народження і продовжує формуватися протягом перших років життя. У цей проміжок часу діти зазнають значних змін у розвитку, які впливають на їх стан здоров'я, а також на імунну систему. Оптиміальний склад мікробіоти сприяє нормальному розвитку імунної системи, впливає на її функції в подальшому житті. Порушення складних та динамічних взаємодій мікробіоти та імунної системи може мати глибокі наслідки для здоров'я господаря. Більш глибоке розуміння того, як мікробіота кишечника в ранньому віці впливає на наш імунний розвиток, сприяє пошуку нових методів лікування мікроорганізмами, спрямованих на профілактику захворювань.

Список літератури знаходиться в редакції.
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
4-29-ЛИН-ОТС-0321

BB-12® є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія
Лінекс® Дитячі краплі є дитячою добавкою та не є лікарським засобом
Лінекс Бебі® порошок для оральної суспензії №10, 20 Р.П. UA/14576/01/01

Сучасні аспекти діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань у педіатричній практиці

Сучасна педіатрична практика наповнена численними викликами, з якими щоденно стикаються як сімейні лікарі, так і вузькопрофільні спеціалісти. Тому проведення наукових заходів є надзвичайно важливим для фахівців різних галузей з точки зору постійного професійного вдосконалення, обміну досвідом та можливостей отримати відповіді на свої питання.



За підтримки ВГО «Асоціація педіатрів-гастроентерологів і нутриціологів України» 26-27 листопада 2020 року відбувся щорічний V науковий конгрес із міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології», до роботи в якому були залучені кращі українські та міжнародні спікери, які поділилися безцінними знаннями та досвідом з дитячої гастроентерології. Протягом 2 насичених днів заходу активно висвітлювалися теми діагностики та лікування захворювань кишечника, функціональної й органічної диспепсії, патології гепатобіліарної системи та особливостей дитячої нутриціології, немедикаментозної корекції та фармако-терапії захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей.



У рамках наукового заходу президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів і нутриціологів України, завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук (НАМН)

України» доктор медичних наук, професор Олег Геннадійович Шадрін представив інформаційно насичені та змістовні доповіді на теми: «Виразковий коліт у дітей. Підходи до діагностики та терапії», «Лактазна недостатність у патогенезі гастроінтестинальних проявів харчової алергії. Особливості клініки та підходи до терапії», «Новітні технології в дистанційному консультуванні пацієнтів», «Захворювання ШКТ та анемія: що первинно?», «Напрямки терапії синдрому подразненого кишечника у дітей», «Бактеріофаги: сучасні аспекти застосування, перспективи на майбутнє». Зокрема, дуже актуальним сьогодні є питання телемедицини, яка в умовах пандемії Covid-19 дає можливість ефективно продовжувати ведення пацієнтів із різними захворюваннями, не наражаючи їх та лікарів на додаткові ризики зараження коронавірусною інфекцією.



Керівник наукового Центру дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», завідувачка кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Валентина Сергіївна Березенко у своїй доповіді зробила акцент на сучасних підходах у діагностиці та лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у дітей.

Протягом останніх років НАЖХП є поширеною патологією серед дорослих та дітей через збільшення кількості людей з ожирінням. Згідно з даними метааналізу E.L. Anderson та співавт. (2015), поширеність НАЖХП серед дітей у загальній популяції складає 7,6% та зростає до 34% при наявності ожиріння (D. Goldner et al., 2020). Основними

причинами розвитку стеатозу печінки у дітей є: неправильне харчування, хронічні захворювання, вживання лікарських засобів, наявність спадкових метаболічних захворювань та токсичний вплив алкоголю чи наркотичних речовин (D.A. Kelly, 2017). Найбільш вагомим фактором ризику розвитку НАЖХП є ожиріння, оскільки гіперкалорійна дієта із надлишковим споживанням рафінованих вуглеводів та фруктози стимулює розвиток інсулінорезистентності, що призводить до відкладання тригліцеридів у печінці та жировій тканині. Сьогодні важливе значення також надається перинатальним факторам (наявності метаболічного синдрому в матері, типу пологів, відсутності грудного вигодовування та низькій масі тіла дитини при народженні), генетичним чинникам, порушенню мікробіоти, впливу статевих гормонів, наявності обструктивного апное уві сні та дії негативних факторів навколишнього середовища (D. Goldner et al., 2020). Часто НАЖХП має паралельний перебіг з іншими коморбідними станами, такими як дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози та обструктивне нічне апное. Крім того, ця патологія печінки асоційована зі зниженою мінеральною щільністю кісток, субклінічним атеросклерозом та діастолічною дисфункцією (K.E. Harlow et al., 2018).

Тактика скринінгу та діагностики НАЖХП у дітей регламентується рекомендаціями Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 2018 р. та настановами Південноамериканської асоціації дитячої гастроентерології, гепатології й харчування (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN), 2017 р. Згідно з рекомендаціями NASPGHAN 2017 р., на етапі скринінгу у дітей із ожирінням та іншими проявами метаболічного синдрому (дисліпідемією, інсулінорезистентністю) рекомендовано визначити рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), що не зазначено в рекомендаціях AASLD 2018 р. При виявленні підвищеного рівня трансамінази необхідно виключити інші розлади печінки, а у дітей раннього віку – ще й генетично-детерміновані метаболічні захворювання. Проведення біопсії печінки може бути розглянуто при АЛТ більше 80 Од/мл, спленомегалії та співвідношенні аспаратамінотрансферази (АСТ)/АЛТ > 1. При підозрі на НАЖХП рекомендовано провести рутинні тести (загальний аналіз крові, визначення рівня сечової кислоти, печінкові проби, коагулограму, рівень тиреотропного гормону), ліпідогаму, визначити вміст глюкози у крові, глікозильованого гемоглобіну, індекс НОМА та виключити наявність інших захворювань печінки (у тому числі вірусного гепатиту). Проведення метаболічного скринінгу показане дітям раннього віку (D.A. Kelly, 2017). Для оцінки фіброзу печінки у дітей із НАЖХП рекомендовано проводити транзієнтну еластографію чи еластографію зсувної хвилі, а для виявлення стеатозу використовувати ультразвукові методи, магнітно-резонансну томографію чи магнітно-резонансну спектроскопію. Згідно з настановами NASPGHAN 2017 р., основою лікування НАЖХП є модифікація способу життя, проте AASLD також додатково рекомендують прийом вітаміну Е. Крім

того, сьогодні проходять клінічні дослідження ефективності двох препаратів у лікуванні пацієнтів із НАЖХП, які з часом можуть з'явитися на фармацевтичному ринку України.



Про нутриціологічні аспекти лікування дітей із хворобою Крона (ХК) розповіла президент Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), завідувачка відділення педіатрії та керівник Центру дитячої гастроентерології та нутриціології в дитячій лікарні Загреб (Хорватія), доктор медичних наук, професор Саня Колачек.

Як відомо, етіопатогенез ХК пов'язаний із розвитком імунітопосередкованого запалення, яке виникає через дисбіоз кишечника, неадекватну імунну відповідь та пошкодження слизового бар'єра. Негативно на мікробіом кишечника впливає харчування з високим вмістом цукру, емульгаторів, мальтодекстринів та низьким вмістом клітковини. Тому в контексті лікування ХК важливо з'ясувати роль повністю та частково ентєрального харчування в індукції ремісії та запобіганні розвитку рецидивів захворювання. Згідно зі спільними настановами Європейського товариства з вивчення ХК та коліту (European Crohn's and Colitis Organization, ECCO) та ESPGHAN, виключно ентєральне харчування рекомендовано для індукції ремісії у дітей з активною стадією ХК, ефективність якого була підтверджена у метааналізах N.N. Dhillon та співавт. (2018), A. Swaminath та співавт. (2017) і Y.Yu та співавт. (2019). Крім того, такий тип харчування сприяв загоєнню слизової оболонки кишечника незалежно від локалізації ХК у ШКТ. Різниця щодо переваг у використанні сумішей із різним вмістом жирів та білка виявлено не було, проте рекомендовано надавати перевагу стандартній полімерній суміші з помірним вмістом жиру. Тривалість курсу лікування повинна становити в середньому 8 тижнів. Частково ентєральне харчування не рекомендовано для індукції ремісії у дітей із ХК. Згідно з даними A. Levine та співавт. (2019), «дієту виключення» при ХК (харчування із повною відсутністю тваринних жирів, молочних продуктів, емульгаторів, мальтодекстринів та великим вмістом фруктів і овочів у раціоні) пацієнти переносять краще порівняно із виключно ентєральним харчуванням, проте як у першому, так і в другому випадках корекція раціону сприяла ефективному досягненню періоду ремісії у цих пацієнтів. Однак через 12 тижнів «дієта виключення» з частково ентєральним харчуванням виявилася більш ефективною – період ремісії був більш тривалим, зменшилося запалення, покращилася кишкова проникність та кількість протеобактерій. Тому використання виключно ентєрального харчування не слід розглядати як тривалу підтримувальну терапію для запобігання рецидивів ХК у дітей, проте частково ентєральне харчування може використовуватися для підтримання ремісії

у вибраних пацієнтів із легким перебігом захворювання та низьким ризиком розвитку рецидивів.



Тему хронічного панкреатиту (ХП) у дітей висвітлив **професор кафедри гастроентерології, гепатології, розладів харчування та педіатрії Дитячого меморіального інституту здоров'я у Варшаві (Польща), доктор медичних наук Гжегож Орач.**

ХП — це патологія, яка супроводжується хронічним прогресуючим запальним процесом, що призводить до незворотніх морфологічних змін у підшлунковій залозі (ПЗ) з ураженням екзо- та ендокринної функції органу. Захворювання частіше реєструється у дорослих, ніж у дітей. Чітко регламентовані рекомендації щодо ведення дітей із ХП прописані в спільних настановах Європейського панкреатичного клубу (European Pancreatic Club, EPC) та Угорської групи з вивчення ПЗ (Hungarian Pancreatic Study Group, HPSG), в яких окрема увага приділяється критеріям розмежування гострого рецидивуючого та хронічного процесу в ПЗ. Згідно з власним аналізом етіологічних чинників розвитку ХП у дітей, які перебували на лікуванні в Центрі здоров'я дитини у Варшаві, найбільш частою причиною розвитку захворювання є мутація генів. У пацієнтів з обтяженими анамнестичними даними щодо захворюваності на ХП ризик розвитку раку ПЗ у 40-60 разів більше, ніж у загальній популяції. Іншою причиною розвитку захворювання є вроджені анатомічні дефекти ПЗ, які супроводжуються порушенням відтоку панкреатичного соку, підвищенням тиску в протоці ПЗ та передчасною активацією ферментів в органі. До інших етіологічних чинників розвитку патології ПЗ відносять: патологію жовчних шляхів,

порушення обміну ліпідів, прийом протисудомних препаратів, дисфункцію сфінктера Одді, гіперфункцію паразитоподібної залози та системні захворювання. Аутоімунний панкреатит у дітей виникає дуже рідко порівняно з дорослими. Згідно з даними EPC, при встановленні гострого панкреатиту невідомої етіології з тяжким перебігом (2 чи більше епізодів), обтяженому сімейному анамнезі та ХП невідомого генезу потрібно проводити генетичне тестування. Середній вік появи перших проявів ХП у залежності від мутації коливається від 8 до 14 років, при цьому у цих хворих частіше, порівняно з пацієнтами із ХП іншої етіології, розвивається екзо- та ендокринна недостатність ПЗ. Крім того, у цих хворих спостерігаються більш виражені запальні зміни у ПЗ, тому вони частіше потребують стаціонарного лікування, протезування ПЗ, літотрипсії та хірургічних інтервенцій. Етіологічне лікування захворювання відсутнє, тому в терапії цих хворих використовують методи лікування, спрямовані на зменшення вираженості симптомів захворювання.

Найбільш характерними клінічними ознаками захворювання є біль, нудота, блювання, анорексія та схуднення. При лабораторному дослідженні можна спостерігати збільшення рівня амілази в крові та сечі, лейкоцитоз, зростання С-реактивного білка, гіпокальціємію та гіперглікемію. За необхідності оцінюють добове виділення жирів із калом, рівень еластази-1 та активність хімотрипсину у калі, проводять дихальний тест із міченим ізотопом вуглеводу (^{13}C). Також проводять ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, магнітно-резонансну томографію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (при наявності показань до її проведення). При легкому перебігу ХП призначають кількаденне голодування та симптоматичну терапію. При тяжкій формі захворювання — повне голодування, корекцію порушень водно-електролітного

обміну, нестероїдні протизапальні засоби за потреби та антибіотики в перші 24-48 годин протягом 10-14 днів.

У випадку неефективного консервативного лікування потрібно взяти до уваги можливість проведення хірургічного втручання, особливо при наявності хронічного больового синдрому та при повторних загостреннях, що вимагають лікування в стаціонарі. Головною метою хірургічного лікування повинно бути збереження секреторної функції ПЗ.

Незмінно цікавими для учасників заходу були доповіді завідувача кафедри педіатрії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, засновника «Університету здорової дитини Няньковських», доктора медичних наук, професора **Сергія Леонідовича Няньковського**; завідувачки кафедри педіатрії № 2 ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», доктора медичних наук, професора **Тетяни Олександрівни Крючко**; завідувачки кафедри дитячої гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора медичних наук, професора **Ольги Юріївни Белоусової**; головного підліткового терапевта Міністерства охорони здоров'я України, голови асоціації педіатрів м. Києва, доктора медичних наук, професора **Галини Володимирівни Бекетової**.

Проведення V наукового конгресу з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології» сприяло професійному вдосконаленню сімейних лікарів та спеціалістів педіатричного профілю, що, беззаперечно, стало кроком у підвищенні якості діагностики та лікування дітей із гастроентерологічними захворюваннями.

Підготувала **Ірина Неміш**



СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

**Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!**

Наша сторінка Facebook

Наш сайт

ЛАНТИГЕН Б

СУМІШ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІЗАТІВ



ПОТУЖНИЙ ЗАХИСТ ВІД ЧАСТИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ!¹⁻⁴

Зміцнення місцевого імунітету – першої лінії захисту⁵

Зменшення кількості, тривалості і тяжкості захворювань¹⁻⁴

Добре переноситься^{3,4}

Для дітей з 1 року, зручна форма – краплі⁵

Всмоктуються
ШВИДКО
та **ПОВНІСТЮ**^{6,7}



ЕФЕКТ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ВАКЦИНИ⁵

СКОРОЧЕНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЛАНТИГЕН Б, РП UA/18057/01/01.

Склад: діюча речовина: 1 мл суспензії містить суміш бактеріальних лізатів: *Staphylococcus aureus* 79,6 АО; *Streptococcus pyogenes* групи А 126,2 АО; *Streptococcus pneumoniae* типу 3 63,2 АО; *Haemophilus influenzae* типу В 50,2 АО; *Branhamella catarrhalis* 39,9 АО; *Klebsiella pneumoniae* 39,8 АО. Лантіген Б містить суспензію бактеріальних антигенів, отриманих у процесі контрольованого автолізу деяких видів мікроорганізмів, які є найбільш частими збудниками інфекцій дихальних шляхів. Препарат при сублінгвальному застосуванні сприяє стимуляції місцевих імунних процесів шляхом абсорбції бактеріальних антигенів через слизову оболонку порожнини рота та глотки. **Показання:** Діти: профілактика рецидивуючих випадків бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей з більшою кількістю випадків захворювання для їх віку, ніж очікувалося. Препарат може зменшити кількість та інтенсивність випадків інфікування. Дорослі: профілактика рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів у деяких пацієнтів, препарат може сприяти зменшенню кількості та інтенсивності випадків інфікування. Протипоказання: Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Аутоімунні захворювання. Гострі кишкові інфекції. Повний перелік можливих побічних ефектів, взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, особливості застосування та дози вказані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.**

Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

1. Pozzi E, Serra C. Efficacy of Lantigen B in the Prevention of Bacterial Respiratory Infections. Monaldi Arch Chest Dis. Jan-Mar 2004;61(1):19-27.

2. Braido F, Melioli G et al. The Bacterial Lysate Lantigen B Reduces the Number of Acute Episodes in Patients With Recurrent Infections of the Respiratory Tract: The Results of a Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter Clinical Trial. Immunol Lett. 2014 Dec; 162(2 Pt B):185-93.

3. Chen AH et al. Efficacy of sublingual polyvalent bacterial vaccine (Lantigen B) in children with recurrent respiratory infection: a randomized double-blind controlled clinical trial. Zhonghua Er Ke Za Zhi [Chinese Journal of Pediatrics] 2004;42(6):463-4.

4. Cimadamore N et al. Valutazione del titolo delle IgA salivari in bambini affetti da infezioni respiratorie ricorrenti trattati con vaccino orale polivalente. Studio controllato. Minerva Pediatrica, 1988, 40(6):355-360.

5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТИГЕН Б. Затверджена Наказом МОЗ України 23.04.2020 №945.

6. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / за ред. І.М.Перцева. — Х. : Золоті сторінки, 2010. — 600 с.

7. О.Г.Шадрін. Проблема зростаючих контактів та рекурентні респіраторні захворювання у дітей. Шляхи вирішення. Медична газета "Здоров'я України", тематичний номер "Педіатрія", №1(57), 2021 р.

Проблема зростаючих контактів та рекурентні респіраторні захворювання у дітей: шляхи вирішення

Однією із найпоширеніших причин звернення пацієнтів за медичною допомогою є гострі респіраторні інфекції (ГРІ), тривалий перебіг і частий розвиток яких призводять до ослаблення імунітету, психічного та матеріального виснаження хворих. При розгляді груп пацієнтів, найбільш сприйнятливих до рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ), варто пам'ятати про те, що велика кількість дітей раннього віку не відвідують заклади дошкільної освіти, тому починають часто хворіти у шкільний період, під час активної взаємодії та спілкування з іншими дітьми. Отже, превентивні заходи у цієї когорти хворих надзвичайно важливі, оскільки дають можливість запобігти частим ГРІ, зміцнити імунітет і зменшити тягар для системи охорони здоров'я в цілому.

З метою підвищення професійної підготовки лікарів-педіатрів і фахівців вузького профілю, забезпечення безперервної післядипломної освіти та ознайомлення з актуальними та проблемними питаннями ведення та профілактики ГРІ у період пандемії COVID-19 спільними зусиллями Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика та групи компаній «МедЕксперт» 17 лютого було організовано надзвичайно важливу для медичної спільноти подію — фахову школу «Практична педіатрія від А до Я».

Особливу зацікавленість у учасників заходу викликала доповідь заслуженого діяча науки і техніки України, завідувача відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», доктора медичних наук, професора Олега Геннадійовича Шадріна. Він розповів про можливі шляхи розв'язання проблеми зростаючих контактів серед дітей з РРІ.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, як у країнах, що розвиваються, так і в економічно розвинених у перші три роки життя діти хворіють на ГРІ в середньому 6–8 разів за рік. У перші 7 років життя в дітей, які більшість часу перебувають удома, кількість випадків ГРІ на 10–15% нижча порівняно з такою в їх однолітків, котрі відвідують заклади дошкільної освіти, а згодом, у молодших класах школи, рівень захворюваності зростає (О.О. Охотнікова та ін., 2013). У структурі захворюваності дітей з ГРІ близько 81,0–83,2% займає патологія органів дихання, найпоширенішим етіологічним фактором якої є віруси. Останні пригнічують імунітет і створюють сприятливе середовище для росту найчастіших бактеріальних збудників, таких як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*.

Сьогодні термін «рекурентні респіраторні інфекції» застосовується у разі повторних епізодів ГРІ (8 і більше разів на рік) без чіткого «прив'язування» до певної нозологічної форми захворювання (S.S. Kilic et al., 2004). Серед найбільш вагомих причин розвитку РРІ у педіатричних пацієнтів виділяють функціональну незрілість імунної системи, відсутність набутого імунного досвіду у дітей, які не відвідували закладів дошкільної освіти, наявність соматичної патології, відхилен в алергостатусі, первинного або вторинного селективного імунodefіциту, генетичної схильності, фонових станів і захворювань (персистуючої інфекції або вогнищ хронічного запалення). Тривалий перебіг РРІ призводить до формування хронічних інфекційних і неінфекційних захворювань, функціональних змін з боку серцево-судинної та бронхолегеневої систем, порушень нервово-психічного і фізичного розвитку.

На думку Л.В. Квашніної (2020), у контексті розгляду РРІ як диспансерної групи доцільно виділяти три основні клінічні типи дітей з ГРІ:

- соматичний;
- отоларингологічний;
- змішаний.

При аналізі причин розвитку РРІ у дітей слід проводити диференційну діагностику з такими захворюваннями, як синдром набутого імунodefіциту, герпетична, бактеріальна або паразитарна інфекція, туберкульоз. Крім того, необхідно виділяти дітей із хронічними вогнищами інфекції та виключати наявність atopічних захворювань (бронхіальної астми). При підозрі на первинний імунodefіцит дітям з РРІ слід призначити поглиблений імунологічний аналіз.

Основним етіологічним фактором РРІ є віруси, шкідлива дія яких реалізується не тільки через зниження бар'єрної функції слизових оболонок дихальних шляхів, а й опосередковано, через різноманітні механізми імуносупресії, що сприяє зниженню резистентності організму до дії інших патогенів.

У дошкільному віці (від 3 до 4–6 років) імуносупресивний вплив вірусів, які спричиняють РРІ, активно проявляється у зв'язку з певними особливостями імунітету у цей період (високим рівнем

імуноглобулінів (Ig) класу Е і низьким — А), що є провідними факторами ризику розвитку багатьох хронічних захворювань полігенної природи.

Таким чином, профілактичні заходи щодо розвитку РРІ у дітей мають бути спрямовані на роз'єднання замкненого кола рецидивуючого запалення слизової оболонки респіраторного тракту та активацію першої лінії імунного захисту організму при потраплянні патогена з навколишнього середовища (J. Bousquet et al., 2005).

Тактика запобігання розвитку РРІ повинна реалізовуватися через вплив на гуморальну ланку імунітету, секреторний IgA та асоційовану зі слизовими оболонками лімфоїдну тканину (mucosal-associated lymphoid tissue, MALT), яка забезпечує формування імунної відповіді на дію патогенів (Su Fei et al., 2016).

Сьогодні у світі активно розвивається напрям виробництва імуномодуляторів на основі бактеріальних лізатів або рибосом бактерій, що забезпечує активацію імунних клітин через рецептори розпізнавання образів (PPO), toll-подібні рецептори, які відіграють ключову роль в ідентифікації збудників інфекцій. Патогенасоційовані структури, які є типовими для багатьох бактерій, стимулюють вроджену імунну відповідь (активацію антигенпрезентуючих клітин, вироблення цитокінів і хемокинів, прискорене накопичення фагоцитарних клітин), що у підсумку забезпечує стимуляцію адаптивного імунітету.

Таким чином, прийом відповідних бактеріальних лізатів стимулює вроджену й адаптивну імунну відповідь, покращує природний процес дозрівання імунної системи.

Згідно з рекомендаціями Європейського агентства з лікарських засобів (2019), препарати на основі бактеріальних лізатів слід використовувати тільки для профілактики РРІ, за винятком пневмонії.

Сьогодні увагу фахівців привертає новий оригінальний препарат **Лантіген Б**, виготовлений на основі суміші бактеріальних лізатів (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* групи А, *Streptococcus pneumoniae* типу 3, *Haemophilus influenzae* типу В, *Branhamella catarrhalis* та *Klebsiella pneumoniae*), який виробляє фармацевтична компанія «Брусчеттіні С.Р.Л.» (Італія). Перевагою цього лікарського засобу є зручна форма випуску — краплі, що забезпечує швидке та повне всмоктування через слизову оболонку ротової порожнини та глотки, активацію MALT дихальних шляхів і формування неспецифічної імунної відповіді (рис. 1).

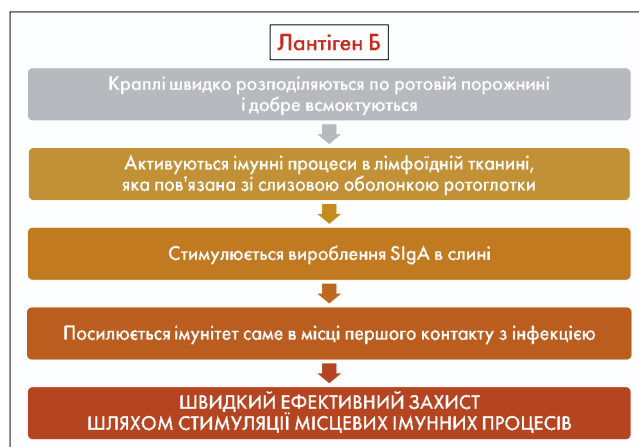


Рис. 1. Особливості дії препарату Лантіген Б

Було доведено, що суміш бактеріальних лізатів **Лантіген Б** стимулює дозрівання дендритних клітин, які здатні розпізнавати антиген та запускати послідовну імунну реакцію, тим самим забезпечуючи формування специфічного імунітету (G. Rinaldi et al., 2007).

Препарат **Лантіген Б** володіє імуномодулюючою активністю, стимулюючи вироблення секреторних IgA плазматичними клітинами.

Вірогідне покращення клінічного перебігу ГРІ спостерігалося у рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні з вивчення ефективності сублінгвального прийому полівалентного бактеріального лізату за участю 86 дітей віком від 2 до 12 років з РРІ. Після 6-місячного спостереження у групі прийому лікарського засобу **Лантіген Б** відзначалося



О.Г. Шадрін

зменшення кількості випадків ГРІ на 32%, лихоманки — на 43% та потреби у прийомі антибактеріальних засобів на 45% (A.H. Chen et al., 2004; рис. 2).

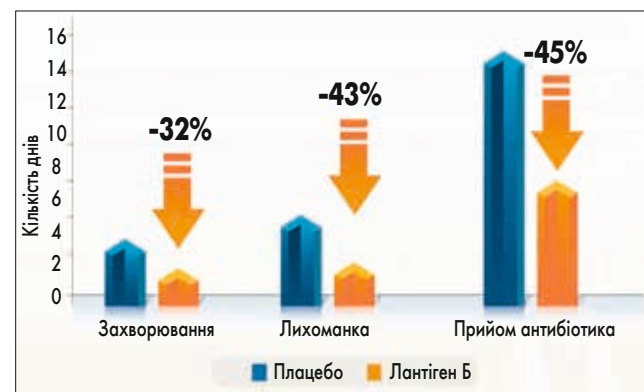


Рис. 2. Ефективність препарату Лантіген Б за результатами рандомізованого контрольованого дослідження

Аналогічна картина відзначалася й в іншому плацебо-контрольованому дослідженні, яке було проведено за участю 160 дорослих віком від 18 до 65 років. Після 8-місячного спостереження у пацієнтів, які приймали препарат **Лантіген Б**, відмічалася зменшення кількості випадків ГРІ на 39,8% (p=0,036), потреби у призначенні антибіотиків — на 56,2%, у застосуванні бронходилататорів — на 25,7%, прийомі антигістамінних препаратів — на 56,2% та у використанні місцевих кортикостероїдів — на 41,6% (F. Braido et al., 2014).

За результатами аналізу представлених плацебо-контрольованих досліджень полівалентного бактеріального лізату **Лантіген Б** було встановлено вірогідне зменшення середньої кількості рецидивів інфекцій та хорошу переносимість цього лікарського засобу.

Таким чином, препарат **Лантіген Б** є єдиною зареєстрованою в Україні сумішшю бактеріальних лізатів у формі крапель, яка призначена для профілактики рецидивуючих бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей віком від 1 року та у дорослих. Краплі зручно давати маленьким дітям. Таблетку треба розсмоктувати кілька хвилин, за цей час дитина може її проковтнути або виплюнути, а краплі всмоктуються швидко і повністю. Технологія солюбілізації забезпечує швидке та повне всмоктування діючої речовини та кращу стимуляцію місцевої імунної відповіді (І.М. Перцев та ін., 2010; рис. 3).

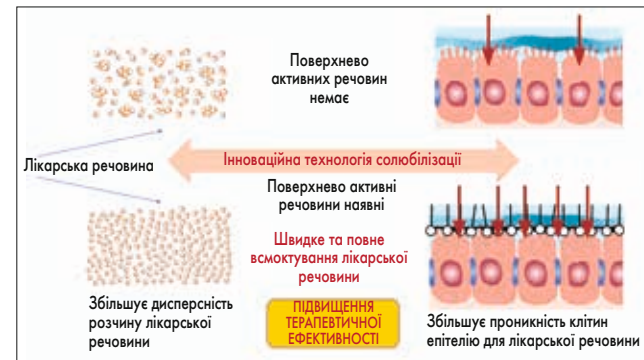


Рис. 3. Покращення всмоктування лікарської речовини завдяки технології солюбілізації

З метою досягнення оптимального профілактичного ефекту від застосування препарату **Лантіген Б** суміш бактеріальних лізатів слід приймати сублінгвально вранці у дозі 15 крапель дітям від 1 до 10 років, а дорослим у такій же дозі вранці й увечері протягом 24 днів з перервою на 2–3 тижні та подальшим застосуванням протягом 12 днів.

Отже, використання суспензії бактеріальних лізатів **Лантіген Б** супроводжується зменшенням кількості випадків РРІ порівняно з плацебо, що призводить до переривання ланцюга інфекції та дозволяє зменшити рівень захворюваності у популяції в цілому.

Підготувала Ірина Неміш

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

β-Глюкан — підвищення функціональної активності імунної системи дітей

Сучасні дослідження демонструють, що COVID-19 у дітей має легший перебіг порівняно з дорослими. І хоча тяжкі ускладнення серед дітей також зустрічаються порівняно рідше, все ж вони виникають та можуть мати непередбачувані наслідки. Але чіткого розуміння, за якими саме ознаками дітей можна віднести до групи ризику тяжкого перебігу COVID-19, лікарі на даний час не мають. Тому належна профілактика вірусних захворювань зараз є надзвичайно актуальною.

У період епідемій вірусних захворювань усі сім'ї спрямовують свої зусилля на те, щоб всі члени родини залишалися здоровими та активними. Тому необхідно раціонально підійти до питання профілактики вірусних захворювань, що передбачає застосування усіх можливих методів, які дозволять знизити ймовірність інфікування, а у випадку розвитку інфекції будуть сприяти легшому перебігу та меншій тривалості хвороби. Безсумнівно, соціальне дистанціювання, носіння захисних масок та регулярне миття рук є найбільш ефективними та перевіреними методами зменшення ймовірності розвитку та поширення гострих респіраторних інфекцій (ГРІ), у тому числі COVID-19. Проте не менш важливу роль відіграє підтримка здорової імунної системи (ІС), що є актуальним не лише у період пандемії, а й протягом усього року.

Яким чином можна покращити функціональну активність ІС у зимово-весняний період, коли у багатьох людей розвивається дефіцит тих чи інших вітамінів і мінералів?

У країнах Європи при збалансованому харчуванні у людей виявляють дефіцит більшості вітамінів і мікроелементів, який сягає 20-30% від рекомендованих норм споживання, що свідчить про необхідність їх додаткового надходження в організм у вигляді біологічних добавок. Моніторинг вітамінозабезпеченості дитячого організму та корекція виявлених змін дуже важливі для нормальної життєдіяльності організму. Нами (Ю.В. Марушко та співавт.) у весняний період визначений вміст вітаміну С у сечі дітей шкільного віку. Рівень вітаміну С у сечі нижче порогового (<0,5 ммоль/л) мали 130 (90,3%) дітей, рівень 0,5-1,5 ммоль/л мали 8 (5,6%) дітей, рівень аскорбінової кислоти в сечі >1,5 ммоль/л визначався у 6 (4,2%) пацієнтів. При аналізі скарг обстежених дітей із рівнем вітаміну С у сечі нижче порогового було виявлено, що впродовж останнього місяця до обстеження 26,1% дітей скаржилися на слабкість, 17,4% — на зниження працездатності, 34,8% — на сонливість, 34,8% — на підвищену втомлюваність, 30,4% — на сухість шкіри, 30,4% — на схильність до крововиливів у шкіру. 43,5% обстежених пацієнтів із допороговим рівнем аскорбінової кислоти в сечі скаржилися на часту захворюваність на ГРЗ (більше 3 разів на рік). Такі дані вказують на необхідність моніторингу забезпечення вітамінами організму дітей та проведення лікувально-профілактичних заходів. У різних людей в залежності від способу їх харчування виникає індивідуальний дефіцит вітамінів і не завжди можливо швидко та чітко визначити, якого саме вітаміну, мінералу або одразу кількох нутрієнтів не вистачає організму. У цьому аспекті найбільшої уваги медиків заслуговують полівітамінні комплекси.

Застосування полівітамінів у фізіологічних дозах забезпечує добову потребу і не призводить до їх надмірного накопичення та виникнення можливих побічних ефектів, що у першу чергу стосується жиророзчинних вітамінів. У період поширення вірусних ГРІ важливим є застосування вітамінних комплексів із вмістом вітамінів С, А і D.

Окрім вітамінів, для підтримки адекватної роботи ІС необхідні мінерали, зокрема цинк та селен.

Цинк регулює процеси запалення та Т-клітинний захист і таким чином може протидіяти розвитку цитокінового шторму (A.V. Skalny et al., 2020), а також стимулює диференціювання В-лімфоцитів, дозрівання CD4+ і CD8+ клітин у культурі *in vitro*, індукує синтез інтерферону, захищає клітини від апоптозу, може модулювати активність природних кілерів та активує систему комплементу, що робить його незамінним для будь-якої ланки імунітету (А.Е. Abaturov, 2012; Т.В. Frolova, О.В. Oharkina, 2013). Регулярне вживання цинку знижує ризик розвитку ГРІ та потребу в застосуванні антибіотиків, а прийом цинку в перший день появи симптомів здатен значно скоротити тривалість перебігу захворювання (М. Singh et al., 2013; Н. Hemila, 2017). Продукція захисних антитіл особливо ефективно здійснюється при поєднанні цинку з вітаміном А (Н. Бойко, 2014).

Селен входить до складу більше 200 гормонів і ферментів та сприяє нормальному функціонуванню ІС, росту кісткової тканини, фізичній і розумовій активності, енергообміну. Селен

стимулює активність природних кілерів, підвищує продукцію інтерлейкінів ІЛ-1 і ІЛ-2, потенціює клітинні і гуморальні імунні відповіді та має здатність пригнічувати реплікацію вірусів, «утримуючи» їх всередині клітини. Також селен необхідний для поліпшення активності щитоподібної залози, тобто для поліпшення фізичної активності та витривалості всього організму.

■ А як же можна знизити ймовірність захворювань?

Важливо не просто зміцнювати загальний опір організму, а прицільно посилювати місцевий неспецифічний імунний захист слизових оболонок верхніх і нижніх дихальних шляхів, кишечника й шкіри. Особливо важливим є зміцнення імунітету бронхів і легень, які є «вхідними воротами» для інфекції. Важливе значення у підсиленні місцевого імунітету слизових оболонок, стимуляції дозрівання, активації та подовження життєздатності імунотопетентних клітин має застосування β-1,3/1,6-глюкану.

■ Як працює β-1,3/1,6-глюкан?

β-Глюкан (БГ) — це велика молекула, що не піддається ферментації в ШКТ. Ці молекули захоплюють клітинами слизової оболонки кишечника і переносяться в підслизовий шар, де активують макрофаги, збільшуючи їх активність до фагоцитозу та «перетравлення» вірусів, через макрофаги активують лімфоцити, відповідальні за захист ендотелію, тобто за місцевий імунітет, збільшують на 50% синтез В-клітинами неспецифічного імуноглобуліну А, якого багато саме в слизових бронхах та легенях (R. Sejelid et al., 1981; S.H. Young et al., 2001).

Завдяки механізму репопуляції активовані лімфоцити зі слизової оболонки кишечника дисемінують у слизові оболонки різних органів, особливо в бронхи та легені, забезпечуючи таким чином їх захист від інфекцій (М.М. Беседнова и соавт., 2000).

Проведені дослідження показали, що пероральне застосування β-1,3/1,6-глюкану знизило плазматичну концентрацію прозапального цитокіну — ІЛ-6 і фактору некрозу пухлин (ФНП)-α та сприяло збільшенню концентрації протизапального цитокіну — ІЛ-10, що свідчить не лише про зміцнення імунітету, а й про наявність протизапальної дії β-1,3/1,6-глюкану (J. Li et al., 2006).

У дослідженні М. Doll та співавт. (2005) була продемонстрована добра переносимість засобів із вмістом БГ при їх пероральному застосуванні. Після щоденного вживання продуктів, які містять БГ, протягом лише 1 тижня рівень секретції ІgА підвищується на 50% та залишався таким ще впродовж 2 тижнів (S.Ch. Jeong, 2012).

При цьому важливою особливістю БГ є те, що його імуномодуляторні властивості не зумовлюють гіперстимуляції ІС (М. Jesenak, I. Urbancikova, P. Banovcin, 2017).

Дослідження показали, що β-1,3/1,6-глюкан також може використовуватися для зміцнення ІС навіть після вакцинації.

■ А які результати у дітей?

Вивчення ефективності сиропу із вмістом β-1,3/1,6-глюкану проводилося при його застосуванні у комплексному лікуванні з антибактеріальними, десенсибілізуючими, протизапальними або жарознижувальними препаратами у дітей.

У дослідженні брали участь 30 дітей віком від 1 до 7 років із вторинним імунодефіцитом. 86,6% склали діти, що часто хворіють на ГРІ, у 6,7% дітей була діагностована целіакія та гостра пневмонія. Для оцінки динаміки показників клітинного та гуморального імунітету визначали рівні CD3+, CD8+ фагоцитарного індексу та фагоцитарної активності (% перетравлювання фагоцитами). Було продемонстровано зростання CD3 майже на 10%, підвищення CD8+ на 3%, а також покращення фагоцитарного індексу і фагоцитарної активності на 14,3 і 6,3% відповідно, що свідчило про позитивний імуномодуляторний вплив БГ на фагоцитарну ланку імунітету, гуморальний та меншою мірою клітинний імунітет (Г.М. Рахметилдаева и соавт., 2016).

Результати. Клінічна ефективність сиропу із вмістом БГ характеризувалася позитивною дією. Так, додавання БГ до комплексної терапії сприяло достовірному прискоренню розрешення кашлю та скороченню періоду лихоманки. При подальшому спостереженні на тлі прийому

БГ було продемонстровано зниження частоти захворюваності на ГРІ, зменшення тривалості хвороби приблизно на 2 дні, зменшення вираженості симптомів інтоксикації, зниження частоти розвитку бактеріальних ускладнень, що зрештою дозволило скоротити використання антибактеріальних препаратів у дітей.

Чому саме β-1,3/1,6-глюкан, а не інші БГ?

Найбільш активною з біологічної точки зору формою БГ є β-1,3/1,6-глюкан, оскільки на поверхні макрофагів є специфічні до нього рецептори. Крім того, важливо, щоб у засобі β-1,3/1,6-глюкан був у чистому вигляді, що забезпечить максимальну біодоступність БГ та імуномодуляторну ефективність. У випадку надходження β-1,3/1,6-глюкану у складі дріжджів у кишечнику вивільняється лише 11-15% БГ і дані БГ менш активні, бо вони вкриті білками.

■ Які засоби містять очищений, стандартизований БГ?

Очищений β-1,3/1,6-глюкан входить до складу комплексу Асглюкан плюс компанії Asfarma, який випускається у вигляді сиропу 150 мл. Асглюкан Плюс зміцнює загальний імунітет та місцевий імунітет бронхів і легень, сприяє підвищенню фізичної та розумової працездатності, концентрації уваги, зниженню втомлюваності, оскільки сироп Асглюкан плюс містить фізіологічні добові дози необхідних вітамінів та мікроелементів (у розрахунок на 10 мл): цинку — 5 мг, селену — 45 мкг, вітамінів С — 70 мг, D — 400 МО, Е — 8 мг, А — 400 мкг, вітамінів групи В (В₁ — 0,8 мг, В₂ — 0,9 мг, В₃ — 10 мг, В₅ — 4 мг, В₆ — 0,5 мг, В₁₂ — 1,5 мкг), фолієвої кислоти — 300 мкг, а також β-1,3/1,6-глюкану 50 мг. БГ, який входить до складу сиропу Асглюкан плюс, є високоочищеним, що



Ю.В. Марушко

покращує його засвоєння та імуномодуляторну дію. Варто зауважити, що Асглюкан плюс підходить для зміцнення імунітету всієї родини. Сироп Асглюкан плюс можна застосовувати у дітей з 4 років — по 5 мл (1 мірний ковпачок = 25 мг БГ) 1 раз на добу, перед їдою. Дітям з 14 років та дорослим — по 10 мл (2 мірних ковпачки) 1 раз на добу. Бажано під час вживання спочатку прополоскати сиропом Асглюкан плюс ротову порожнину, що додатково сприятиме захисту слизових оболонок і ротової порожнини. Асглюкан плюс має приємний апельсиновий смак і аромат завдяки апельсиновій олії, не містить шкідливих домішок, тому максимально безпечний у формі дієтичної добавки і може використовуватися для зміцнення імунітету в період поширення ГРІ, при частих респіраторних вірусних та бактеріальних інфекціях, стресі, профілактичних щепленнях, підвищених розумових та фізичних навантаженнях. Для дорослих та дітей з 14 років, яким важлива зручність, існує таблетована форма засобу Асглюкан (очищений β-1,3/1,6-глюкан 50 мг, цинк 5 мг, вітамін С 60 мг), по 1 таблетці 1 раз на добу. В період епідемії вірусних захворювань дотримуйтеся правил гігієни, зміцнюйте імунітет бронхів та легень і залишайтеся здоровими! А застосування засобу Асглюкан плюс допоможе зміцнити імунітет усієї родини.

Матеріал підготовлений за підтримки компанії Asfarma



Коли одних вітамінів замало!

НОВИНКА!

Асглюкан Плюс

зі смаком апельсину

Зміцнює імунітет бронхів та легень!

- Бета-глюкан, Вітамін D3, С, ЦИНК, СЕЛЕН, мультивітаміни
- Дітям з 4 років – по 5 мл (25 мг бета-глюкану) 1 раз на добу
- Дорослим і дітям з 14 років – по 10 мл (50 мг бета глюкану) 1 раз на добу

1. Інструкція з застосування дієтичної добавки Асглюкан Плюс. 2. Vetricka V., Richter J., Svozil V., Dobiasova K.R., Kral V. Placebo-driven clinical trials of transfer point glucan 300 in children with chronic respiratory problems: Antibody production. Am. J. Immunol. 2013. 3. Jesenak M., Sanislo L., Kuniakova R., Rennerova Z., Buchanec J., Banovcin P. Immunoglobulin A (IgA) in the prevention of recurrent respiratory infections in childhood. Ceska Pediatra. 2010. Asfarma: Дієтична добавка Асглюкан Плюс — це збалансований комплекс вітамінів і мінералів, який сприяє підвищенню імунітету, зміцненню бронхів та легень, в тому числі і застереження щодо споживання, містяться в інструкції з використання Асглюкан Плюс. Не є лікарським засобом. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва компанії «Асфарма» в Україні: вул. Лінійна, 17, оф. 510, м. Київ, 03038, тел.: (044) 597 14 47, e-mail: uainfo@asfarma.com

Asfarma

Рекомендації щодо діагностики та лікування пневмонії у дітей

У світі щорічно реєструють близько 150 млн випадків пневмонії серед дітей віком до 5 років (N.J. Bennett, 2017). Сьогодні пневмонія є провідною причиною ранньої дитячої смертності у країнах, що розвиваються (S.S. Shah et al., 2019). На її частку припадає 13% інфекційних захворювань у немовлят та дітей до 2 років, а також 16% усіх випадків смерті дітей віком до 5 років (R.E. Black, 2010). У 2015 р. пневмонія стала причиною смерті понад 920 тис. дітей цієї вікової групи (R.E. Black, 2010; WHO Pneumonia, 2018). За даними центру медичної статистики МОЗ України, захворюваність на пневмонію серед дорослих за 2017 р. становила 384 випадки на 100 тис. населення (Ю.І. Фещенко та співавт., 2019). Смертність від пневмонії зросла з 11,7 у 2017 р. до 15,3 на 100 тис. у 2018 р., а кількість випадків смерті у лікарнях збільшилася з 1,43 у 2017 р. до 1,59 у 2018-му.

Сьогодні, у час широкого впровадження бактеріальних кон'югованих вакцин та розповсюдженого використання методу ампліфікації нуклеїнових кислот, респіраторні віруси є найчастішими збудниками позагоспітальної пневмонії (ПП) у дітей віком до 5 років (С.М. Nascimento-Carvalho, 2020). Відомо, що у дітей молодшого та дошкільного віку основними етіологічними чинниками ПП є віруси (табл. 1), тоді як у дітей старшої вікової групи переважає пневмонія бактеріального генезу (табл. 2).

При оцінюванні лабораторних показників лейкоцитоз, нейтрофіліоз та прискорена ШОЕ свідчить на користь бактеріальної етіології пневмонії, а лімфоцитоз, еозинофілія та прискорена ШОЕ – про атипову флору. Підвищені рівні С-реактивного протеїну, прокальцитоніну та сіалових кислот не допомагають диференціювати бактеріальну та вірусну пневмонію, проте вони можуть бути корисними для оцінки ефективності лікування.

При неускладненій ПП та лікуванні в амбулаторних умовах рентгенографія органів грудної клітки не є обов'язковою. Проте у хворих із підозрою на ускладнений перебіг пневмонії, ознаками гіпоксемії та респіраторного дистресу необхідним є її проведення у задньопередній і бічній проекціях (Bradley et al., 2011). На ранній стадії захворювання, при дегідратації, нейтропенії, а також при пневмонії, викликаній

Pneumocystis carini, рентгенологічна картина може бути помилково негативною, тому обстеження потрібно повторити через 24 год. Комп'ютерна томографія (КТ) проводиться при ураженні верхніх долей, лімфатичних вузлів, межистіння, зменшенні об'єму долі, підозрі на абсцедування, були, у разі неефективності адекватної антибактеріальної пневмонії (В.Г. Майданник, 2014). Новим швидким та безпечним методом інструментальної діагностики пневмонії є ультразвукове дослідження (УЗД) легень. У проведених дослідженнях із включенням дітей із рентгенологічно підтвердженою пневмонією чутливість цього методу склала 96% (95% ДІ 94-97), а специфічність – 93% (95% ДІ 90-96) (М.А. Pereda, 2015; L.E. Ellington, 2017).

Частота госпіталізації дітей із пневмонією варіює залежно від року. Так, у 2006 році вона склала 201,1 на 100 тис. дитячого населення. При цьому найвищий показник був у немовлят віком до 1 року та становив 912,9 на 100 тис., у той час як серед підлітків 13-18 років він був найнижчим – 62,8 на 100 тис. Проте в більшості випадків лікування дітей із ПП може відбуватися в амбулаторних умовах (S.N. Grief, 2020).

Показаннями до госпіталізації дітей із ПП є:

- вік 3-6 місяців, підозра на ПП бактеріальної етіології;
- підозра на ПП або підтверджена ПП, викликана патогенами з підвищеною вірулентністю, наприклад метицилінорезистентними штамами стафілококів (MRSA);
- температура тіла $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$;
- відсутність умов для належного догляду за дитиною та неможливість виконувати призначення лікаря в домашніх умовах;
- наявність ознак респіраторного дистресу та гіпоксемії ($\text{SpO}_2 < 92\%$);
- наявність у дитини супутніх захворювань (бронхіальної астми, муковісцидозу, вроджених вад серця, цукрового діабету, нервово-м'язових захворювань);
- відсутність апетиту та ознаки гіпогідратації.

Антибактеріальна терапія

Вибір стартового антибіотика завжди здійснюється емпірично з урахуванням регіональних

Таблиця 4. Рекомендації щодо антибіотикотерапії ПП у дітей в умовах стаціонару		
Вік	Препарат вибору/1-ша лінія	Альтернатива/2-га лінія
0-6 місяців		
Бактеріальна	В/в похідні пеніциліну та цефалоспорины III покоління*	Аміноглікозиди у поєднанні з похідними пеніциліну, при підозрі на атиповий збудник – макроліди
6 місяців – 5 років		
Бактеріальна	В/в похідні пеніциліну (пеніцилін або ампіцилін)	Цефалоспорины III покоління*
MRSA	Ванкоміцин або кліндаміцин (у поєднанні з β -лактамами антибіотиками)	Ванкоміцин або кліндаміцин (у поєднанні з β -лактамами антибіотиками)
Атипова флора	Макроліди	Макроліди (у поєднанні з β -лактамами антибіотиками)
Алергічні реакції на будь-який із зазначених вище препаратів	Цефалоспорины III покоління* / кліндаміцин	Хінолони
5-16 років		
Бактеріальна	В/в похідні пеніциліну (пеніцилін або ампіцилін)	Цефалоспорины III покоління*
Метицилінрезистентні стафілококи (MRSA)	Ванкоміцин або кліндаміцин (у поєднанні з β -лактамами антибіотиками)	Ванкоміцин або кліндаміцин (у поєднанні з β -лактамами антибіотиками), лінезолід дітям віком від 12 років
Атипова флора	Макроліди	Макроліди (у поєднанні з β -лактамами антибіотиками)
Алергічні реакції на будь-який із зазначених вище препаратів	Цефалоспорины III покоління* / кліндаміцин	Хінолони
Тяжка пневмонія/переведення до відділення інтенсивної терапії	Цефалоспорины III покоління* у поєднанні з макролітами/ванкоміцин у поєднанні з цефалоспоринами III покоління*	Цефалоспорины III покоління* у поєднанні з доксицикліном/ванкоміцин у поєднанні з цефалоспоринами III покоління* та макролідами + (необов'язково) нафцилін та проти-вірусні засоби

особливостей чутливості збудників та даних про антибіотикорезистентність, віку дитини, статусу імунізації та наявності супутніх захворювань (N.J. Bennett et al., 2017; K. Stuckey-Schrock et al., 2012; W.J. Barson, 2018). У більшості випадків ПП у дітей можна лікувати в амбулаторних умовах із використанням пероральних антибактеріальних препаратів. Препаратом вибору 1-ї лінії лікування все ще залишається амоксицилін (N.J. Bennett et al., 2017; K. Stuckey-Schrock et al., 2012; J.S. Bradley et al., 2011). Альтернативними препаратами є цефалоспорины та макроліди, проте варто враховувати зростаючий рівень

резистентності до похідних пеніциліну та макролідів (M.I. Neuman, 2007) (табл. 3, 4).

Отже, емпірична антибактеріальна терапія є наріжним каменем у лікуванні пневмонії, а знання місцевої та регіональної чутливості й резистентності мікроорганізмів сприятиме підвищенню результатів лікування цієї патології.

Підготувала **Ольга Нестерівська**
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.
4-15-ЦФА-РЕЦ-022 І



Таблиця 1. Збудники пневмонії у дітей віком до 5 років	
Віруси	Бактерії
Респіраторно-синцитіальний вірус Вірус паратрипу 1, 2 та 3 Вірус грипу типу А та В Аденовірус Риновірус Коронавірус Людський метанемовірус Вірус простого герпесу Вірус вітряної віспи Цитомегаловірус Ентеровіруси	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> / <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Group B Streptococcus</i>

Таблиця 2. Збудники пневмонії у дітей віком старше 5 років		
Бактерії	Віруси	Атипові мікроорганізми
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Стрептокок групи А <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> тип В	Цитомегаловірус Вірус грипу типу А, В, Риновірус Аденовірус Респіраторно-синцитіальний вірус Вірус паратрипу Людський метанемовірус Ентеровіруси	<i>Aspergillus</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Legionella pneumophila</i> Анаероби ротової порожнини (аспіраційна пневмонія)

Таблиця 3. Рекомендації щодо амбулаторної антибіотикотерапії ПП у дітей		
Вік	Препарат вибору/1-ша лінія	Альтернатива/2-га лінія
0-5 років		
Вірусна	Лікування немає	Противірусна терапія грипу
Бактеріальна	Амоксицилін	Амоксициліну клавуланат/цефалоспорины III покоління*
Атипової етіології	Макроліди	Консультація інфекціоніста
Алергічні реакції на будь-який із зазначених вище препаратів	Цефалоспорины III покоління* / кліндаміцин	Хіноліни
5-16 років		
Вірусна	Лікування немає	Противірусна терапія грипу
Бактеріальна	Амоксицилін	Амоксициліну клавуланат/цефалоспорины III покоління*
Атипової етіології	Макроліди або доксициклін	Хінолони дітям віком від 8 років, підозра на мультирезистентний штам (MDR)
Алергічні реакції на будь-який із зазначених вище препаратів	Цефалоспорины III покоління* / кліндаміцин	Хінолони
Адаптовано з медичного центра дитячої лікарні Цинциннаті. Рекомендації базуються на доказах. Позалікарняна пневмонія у дітей віком від 60 днів до 17 років. Доступно за посиланням: https://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/GuidelinesPatient_Care/PDF_Library/2011%20CAP%20in%20Children.pdf . У доступі з 20 лютого 2018 року.		

* В Україні одним із представників цефалоспорины III покоління (цефподоксим) є препарат «Цефма» для перорального застосування.

ЦЕФМА

ДИТЯЧА СУСПЕНЗІЯ

Цефподоксиму проксетил



- Єдина європейська суспензія цефподоксима в Україні²
- Єдина суспензія цефподоксима, яка має шприц-дозатор^{1,2}
- Ефективна ерадикація найчастіших збудників респіраторних захворювань *Str. Pneumoniae*, *H. Influenzae*^{3,4}

Рекомендована доза суспензії ЦЕФМА становить **8 мг/кг/добу**, приймати в **ДВА прийоми** з інтервалами в 12 годин¹

НОВИНКА!

Новинка від компанії “Сандоз” – Цефма дитяча суспензія, єдиний на ринку України європейський цефподоксим^{1,2}

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефма. UA/18064/01/01, <http://www.drlz.com.ua/>
2. Мається на увазі цефподоксим, вироблений в країні ЄС та доступний для продажу станом на 01.02.2021
3. М.П. Суворова, С.В. Яковлева. Consilium Medicum. Інфекції та антимікробна терапія, 2002, Том 04(4)
4. Е.Н. Бачинська. Consilium Medicum. Інфекції та антимікробна терапія, 2004, Том 06(1)

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЦЕФМА (CEFMA)
Діюча речовина: цефподоксим; 5 мл оральної суспензії, містить цефподоксиму проксетилу 52,219 мг, що відповідає 40 мг цефподоксиму; допоміжні речовини: для детальної інформації див. повну інструкцію до медичного застосування. Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії. Фармакологічна група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші β -лактамні антибіотики. Цефалоспорины III покоління. Код АТХ J01D D13. Показання. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату збудниками:
– інфекції ЛОР-органів (включаючи синусити, тонзиліти, фарингіти, гострі та середні отити);
– інфекції дихальних шляхів (включаючи пневмонію, бронхопневмонію, гостру екзацерацію хронічного бронхіту);
– неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів;
– інфекції шкіри та м'яких тканин.
Діти. Препарат застосовувати дітям віком від 4 тижнів до 12 років. Немовлятам віком від 4 тижнів до 3 місяців з нирковою недостатністю лікування препаратом не рекомендується, оскільки такий досвід відсутній. Категорія відпуску. За рецептом. РП UA/18064/01/01. Затверджено наказом МОЗ України від 23.04.2020. № 945. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування препарату ЦЕФМА ДИТЯЧА СУСПЕНЗІЯ, затвердженої Наказом МОЗ України від 23.04.2020. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представникам заявника: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

SANDOZ A Novartis Division

Здоров'я України

23

Т.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри педіатрії № 2
Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Артроз у дітей: оновлені дані

Остеоартроз (ОА) належить до так званих хвороб цивілізації, поширення якої за останні роки значно зросло. Ця патологія вражає як людей середнього та зрілого віку, так і дітей та підлітків і часто є причиною інвалідизації та тягарем для системи охорони здоров'я держави. Терапія ОА передбачає комплексний підхід (розвантаження суглобу, корекцію харчування, фізіотерапію, лікувальну фізкультуру, медикаментозне лікування), однак ефективні методи профілактики патології поки що не розроблені.



Т.В. Марушко

Артроз (остеоартроз, ОА) — це гетерогенна група захворювань суглобів незапального характеру (МКХ-X: M15-M19), при яких у суглобах (або в одному суглобі) прогресують зміни деструктивного характеру з ураженням усіх компонентів суглоба, через що хрящі втрачають еластичність, їх поверхня стає нерівною, в'язкість внутрішньосуглобової (синовіальної) рідини знижується, спостерігається руйнування хряща із подальшим ураженням субхондральної кістки, синовіальної оболонки, капсули. Усе це стає причиною повільного руйнування суглоба, а також запалення навколосуглобових оболонок.

Розповсюдженість ОА дуже велика — хворіє до 20% населення планети. Захворюваність, за даними, що приводяться у літературі, становить 8-9 випадків на 100 тис. населення. Кількість людей в усьому світі, що хворіють на ОА, зросла на 48% з 1990 по 2019 р., а в 2019 р. ОА став 15-ою причиною розвитку незворотніх змін у людей з обмеженими можливостями, які проживають в усьому світі (Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results).

В Україні захворюваність на ОА коливається від 14,1 до 43,2% у мешканців різних регіонів і є значно більшою серед дорослого населення, ніж серед дітей. ОА може виникати у будь-якому віці. Найчастіше його діагностують у пацієнтів середнього та зрілого віку, що пов'язують із природними віковими змінами, але випадки захворювання реєструються також і в підлітковому та дитячому віці. У дітей ОА може виникнути після травми, ураження суглобів запального чи іншого характеру. За даними, приведеними Н.В. Багацькою та В.Є. Нефідовою (2020), вагомий вплив на формування ОА у підлітків має сімейний анамнез захворювань суглобів, у тому числі ОА. За наявності ОА у когось із родичів ризик розвитку захворювання у дитини зростає у 21 раз. Найчастіше в дитячому віці спостерігається артроз тазостегнових суглобів (коксартроз) та ОА колінних суглобів (гонартроз).

Етіологія, патогенез. Неможливо виділити конкретну причину появи ОА, тому що до дегенеративних змін хрящової тканини призводить ціла низка факторів. Основною причиною вважається порушення співвідношення між механічними навантаженнями на суглобову поверхню хряща та можливістю компенсації цього навантаження, тому найчастіше ОА у дитячому та підлітковому віці виникає при неадекватному фізичному навантаженні на суглоби (у разі раннього носіння взуття на високих підборах, у спортсменів, після травм суглобів, при захворюваннях суглобів).

Патологічний процес починається з порушення кровообігу в дрібних кісткових судинах, після чого відбуваються зміни у хрящі, що покриває суглоб. Хрящова тканина не має судин, тому її живлення відбувається за рахунок надходження поживних речовин із внутрішньосуглобової рідини та навколишніх тканин. При порушенні постачання поживних речовин у суглобові тканини у ній виникають біохімічні зміни: знижується кількість протеогліканів, рідини, зменшується еластичність хрящової маси, що призводить до поступового руйнування. На початку захворювання хондроцити компенсують ці процеси, але поступово їх кількість зменшується, хрящ потоншується, з'являються тріщини. Зменшення товщини хряща призводить до підвищеного навантаження на кісткову тканину, яка знаходиться під ураженим хрящем, тому вона компенсаторно потовщується, розростається,

склерозується, на периферичній поверхні виникають кістково-хрящові розростання — остеофіти. Патологічний процес може завершитися повним зникненням хряща та оголенням кістки, що знаходиться під ним. Потоншення хряща, компенсаторні зміни кісткової тканини призводять до зміни форми суглоба, ураження синовіальної оболонки, виникнення запального процесу в суглобі з ексудативними явищами та морфологічною зміною складу синовіальної рідини, розвитком дистрофічних процесів у капсулі, зв'язках, м'язах, порушення функції суглоба.

Однією з теорій причин розвитку ОА у підлітків є теорія гормональних впливів, порушення продукції статевих гормонів, спадковості особливостей загального обміну речовин, генетичної схильності.

Класифікація. Умовно ОА можна поділити на первинний і вторинний.

Первинний (ідіопатичний) ОА — це захворювання суглобу, коли прогресуючий патологічний процес розвивається через генетичну схильність при наявності тригерних факторів (порушення загального обміну, травми, перенавантаження тощо). Первинний ОА може бути локалізованим (охоплювати окремі групи суглобів — міжфалангові, колінні чи інші) та генералізованим (коли уражується 3 та більше груп суглобів).

Вторинний ОА розвивається після травми (внутрішньосуглобовий перелом, розтягування зв'язок, ушкодження менісків, гемартроз) або на тлі захворювання суглобів (артрит різної етіології, хондроматоз суглобів, «суглобна миша» тощо). Виділяють такі типи вторинного ОА:

- посттравматичний (через внутрішньосуглобовий перелом, мікротравматизацію, підвищене механічне навантаження, ожиріння);
- вторинний на тлі вроджених та набутих захворювань (при остеохондропатії, при синдромі гіпермобільності суглобів, реактивному артриті, ювенільному ревматоїдному артриті);
- при метаболічних захворюваннях (хворобі Гоше, хворобі Вілсона — Коновалова, гемохроматозі тощо);
- при ендокринопатії (цукровому діабеті, гіперпаратиреозі, гіпотиреозі, порушенні продукції статевих гормонів тощо);
- при порушенні відкладення кальцію (фосфату або гідроксіапатиту кальцію);
- при невропатії (хворобі Шарко);
- при інших захворюваннях (асептичному некрозі кісток).

Своєчасне адекватне лікування усіх згаданих вище процесів може перешкоджати виникненню й розвитку артрозу.

До групи ризику по розвитку ОА відносять дітей таких категорій — спортсменів, пацієнтів із травмами суглобів, дітей із надмірною масою тіла.

Клінічні прояви. Спочатку хворий відчуває певну скутість у суглобі, стягнення, біль після тривалої ходьби. Більшість пацієнтів скаржиться також на утруднення при ходьбі зранку, після сну або більш-менш тривалого сидіння. З часом захворювання прогресує, біль стає постійним та більш інтенсивним. Хворі чують хрускіт в уражених суглобах під час рухів. Поступово обмежується згинання й/або розгинання кінцівок з ураженням суглобів, прогресує кульгавість.

Огляд уражених суглобів на початковій стадії захворювання не виявляє зовнішніх змін. Надалі стає помітною деформація, контури кісток, що утворюють суглоб,

стають грубішими, з'являється контрактура (неповне розгинання або згинання кінцівок) і скривлення вісі суглоба, розвивається деформація суглобів (варусна деформація колінних суглобів, «квадратна» кисть). Якщо покласти долоню на передню поверхню суглоба, то при згинально-розгинальних рухах у суглобі відчувається хрускіт різної інтенсивності й тривалості. При ОА колінного суглоба відчуття хрускоту з'являється при зрушенні надколінної чашечки у передньо-внутрішньому напрямі (позитивний пателло-конділярний симптом).

При пальпації суглоба виявляється болюча зона, частіше з внутрішнього боку. Нерідко у порожнині суглоба накопичується випіт, тобто приєднується синовіт. Цей стан проявляється припухлістю суглоба і свідчить про ускладнення артроза асептичним запальним процесом. Такий стан називається артрозо-артритом. Температура при артрозоартриті, як правило, не підвищується, аналізи крові не показують відхилень від норми.

Лабораторні дослідження. Патогномонічних ознак для встановлення діагнозу ОА серед лабораторних показників не існує. У загальних, серологічних, біохімічних аналізах відсутні ознаки системного запалення. При вторинних артрозах наявні ознаки основного захворювання.

Інструментальні методи обстеження. Рентгенодіагностика підтверджує й уточнює діагноз, встановлює ступінь дегенеративних змін, дозволяє стежити за динамікою процесу. Крім того, рентгенографія необхідна для виключення пухлинного або будь-якого іншого процесу в кістках, що утворюють суглоб. На початковій стадії ОА рентгенологічні зміни можуть бути відсутніми або незначними. Пізніше виявляється звуження суглобної щілини, склероз підхрящової ділянки, загострення країв мишелків, іноді — відкладення солей у навколишніх м'яких тканинах.

Ультразвукові критерії дають змогу оцінити цілісність хряща і ступеня його деградації, ширину суглобової щілини, наявність кісткової ерозії, крайових остеофітів, дегенерації допоміжних структур суглоба та порушення конфігурації суглобових поверхонь, наявності супутнього синовіту.

MPT виявляє морфологічні зміни та повні дефекти у товщині хряща і навколосуглобових тканинах.

Диференційна діагностика ОА у дітей та підлітків перш за все проводиться з усіма запальними захворюваннями суглобів. До уваги береться наявність даних, що свідчать про запальну активність (клінічні, лабораторні, інструментальні), супутніх спадкових станів, ендокринологічних змін. Особлива увага приділяється наявності ознак артрозу у дітей із клінічною ремісією хронічного ювенільного артрити, тому що лікування артрозу має свої особливості і буде ефективним лише при урахуванні його перебігу.

Лікування. Основою консервативного лікування ОА є розвантаження ураженого суглоба. У разі невиконання цієї умови будь-яке консервативне лікування виявиться малоефективним. У стаціонарних умовах при ОА колінного суглоба використовують метод витягування для повноцінного розвантаження суглоба. Але при наявності хронічного запального процесу та виникненні вторинного ОА знерухомлювати уражений суглоб повністю не бажано, треба тільки обмежити його навантаження.

Також потрібно пити достатню кількість рідини протягом дня, тому що вода стимулює вироблення внутрішньосуглобової рідини.

Рекомендовано вживати продукти, які містять:

- **кальцій**: тверді сири, сир, бобові, зелень, овочі, родзинки, курагу, моркву, буряк, картоплю, банани;
- **магній**: фініки, чорнослив, родзинки, курагу, квасолю, гречаний мед, вівсянку, гречку, горіхи, висівки, гіркий шоколад, какао;
- **фосфор**: рибу, крупи, м'ясо, персики, абрикос, родзинки;
- **вітамін D**: морепродукти, морську рибу;
- **марганець**: яєчний жовток, морські водорості, шипшину, яблука, сливи, горобину.

У комплексі лікування ОА корисною є лікувальна гімнастика. Вона необхідна для профілактики контрактур, поліпшення кровообігу в кінцівках, підвищення м'язового тону. Дуже важливо провести перший урок гімнастики вранці, перш ніж встати на ноги й почати ходити. Комплекс вправ варто виконувати у кабінеті лікувальної фізкультури 3-4 рази на день; особливо це важливо при переході з горизонтального положення у вертикальне. Фізичні вправи допомагають зменшити біль та зберегти функціональну активність суглобів. Також корисна їзда на велосипеді, плавання та пішохідні прогулянки. Напівспиртові зігрівальні компреси й теплі (36 °C) ванни (можна з хвойним екстрактом) перед сном доповнять домашнє лікування.

Для лікування ОА використовуються різні методи реабілітаційної терапії (діадинамічні струми, фонофорез із гідрокортизоном, електрофорез із новокаїном, ультрафіолетове опромінення, УВЧ), лазеро-, магніто-терапія, масаж.

При вираженому больовому синдромі показане призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). При виборі НПЗП слід керуватися переліком препаратів, дозволених до застосування в педіатричній практиці, а також раціональним балансом ефективності та безпеки.

Дози та кратність прийому НПЗП, рекомендовані дітям і підліткам, наступні. Німесулід (пацієнтам старше 12 років) перорально 2-3 мг/кг на добу за 2 прийоми. Мелоксикам (пацієнтам старше 12 років)

0,15-0,2 мг/кг на добу за 1 прийом. Диклофенак натрію 2-3 мг/кг на добу за 3 прийоми. Ібупрофен 20-30 мг/кг на добу за 3 прийоми.

При призначенні тривалого застосування НПЗП слід враховувати ознаки захворювання, що збереглися (у першу чергу – суглобовий синдром). Вибір НПЗП для призначення хворій дитині повинен базуватися перш за все на індивідуальній ефективності, тривалості дії і, на жаль, вартості препарату і його доступності. Для зниження токсичності пацієнт повинен приймати НПЗП під час їди або після неї, можна запивати молоком, відваром насіння льону. Необхідно систематично опитувати дитину щодо можливої побічної дії ліків – болю в животі, нудоти, гіркоти в роті тощо. При появі небажаних симптомів, болю з боку ШКТ необхідно припинити прийом ліків та звернутися до лікаря.

- Можливі побічні ефекти при застосуванні НПЗП:
- ураження травного тракту (диспептичні розлади, ерозія, виразка шлунка і дванадцятипалої кишки);
 - ураження нирок (розвиток інтерстиціального нефриту);
 - гематотоксичність (апластична анемія, агранулоцитоз);
 - коагулопатія (гальмування агрегації тромбоцитів, кровотеча з органів ШКТ);
 - гепатотоксичність (підвищення активності трансаміназ, поява жовтяниці, розвиток гепатиту);
 - реакції гіперчутливості (набряк Квінке, висип, анафілактичний шок);
 - бронхоспазм у хворих на бронхіальну астму.

Внутрішньосуглобове введення стероїдних гормонів (тріамцінолону ацетоніду, бетаметазону, метилпреднізолону ацетату) доцільне тільки при доказаній наявності гострого запального процесу в суглобі або ексудативних проявів 1-2 рази на рік. Такі препарати призначені для запобігання подальшим дегенеративним процесам та покращення метаболічних процесів у хрящовій тканині (хондропротектори). Вони показані усім хворим із ОА з метою створення структурно-модифікуючого ефекту ураженої хрящової тканини,

протизапальної, антикатаболічної дії. До хондропротекторів відносять глюкозаміну сульфат, хондроїтину сульфат, гіалуронову кислоту.

Хондроїтину сульфат натрію приймають по 250-500 мг 2-3 рази на добу впродовж 3-6 міс.

Глюкозаміну сульфат + хондроїтину сульфат по 1 капсулі 2-3 рази на добу впродовж 2 міс.

Глюкозаміну сульфат (дітям від 15 років) 1500 мг 1 раз на добу впродовж 3-6 міс.

Терафлекс (глюкозаміну гідрохлорид + хондроїтину сульфат) призначається в перші 3 тижні по 1 капсулі 3 рази на добу, потім 2 рази на добу протягом часу до 2 міс. Курс проводиться 2 рази на рік.

Алфлутоп – синтетичний препарат, який стимулює синтез гіалуронової кислоти, блокує активність гіалуронідази. Вводиться внутрішньом'язово по 1 мл № 20.

Для покращення мікроциркуляції у хрящах суглобів підліткам рекомендовано призначати:

- дипіридамолу – 75-225 мг на добу, розподілені на 2-3 прийоми;
- пентоксифіліну – 0,2 г/добу за 3 прийоми.

Лікування первинної патології, правильне лікування внутрішньосуглобових переломів, видалення ушкоджених менісків, відновлення розірваних зв'язок, видалення «суглобної миші» є одночасно лікуванням та профілактикою ОА. Дитині доцільно підібрати спеціальні пристрої (пов'язки, наколінники, ортези, шини, милиці) у консиліумі з ортопедом.

Профілактика ОА розроблена недостатньо. У дитячому віці проводиться рання діагностика дисплазії кульшових суглобів та корекція цієї патології. Необхідні правильний підбір взуття, достатня фізична активність, закріплення правильної пози за шкільною партою, носіння супінаторів при виявленні симптомів плоскостопості, ортопедична корекція вроджених чи набутих вад постави. Необхідно проводити загальнозміцнювальні процедури, спрямовані на покращення загального кровопостачання і поліпшення обміну речовин.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2021 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28 (29):

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»

- Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати:
- на 1 номер – 105 грн;
 - на 6 місяців – 210 грн;
 - на 12 місяців – 420 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р UA 063510050000026009643535200 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 41031234
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати (044) 364-40-28 (29)
e-mail: podpiska@health-ua.com

Оприбутувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»
Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 06351005000002600964353520
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б. _____
Поштовий індекс та адреса платника _____

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія» (передплатний індекс – 37638)	12 місяців (2021 р.)	420,00

Підпис платника _____ Дата «__» ____ 20__ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

Оприбутувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»
Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 06351005000002600964353520
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б. _____
Поштовий індекс та адреса платника _____

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія» (передплатний індекс – 37638)	12 місяців (2021 р.)	420,00

Підпис платника _____ Дата «__» ____ 20__ р.

КВИТАНЦІЯ

Касир

ЕКТОБРІС - РЕСПІРАТОРНИЙ ЦИТОПРОТЕКТОР

Перший в Україні
оригінальний інгаляційний Ectoin®

- Усуває запалення, утворюючи Ectoin® Hydro Complex, що служить бар'єром на поверхні слизових оболонок дихальних шляхів
- Захищає слизові оболонки від впливу вірусів, бактерій та алергенів
- Сприяє відновленню слизових оболонок дихальних шляхів



Від перших симптомів
до повного відновлення дихальних шляхів

Стисла інструкція до медичного застосування ЕКТОБРІС

Склад: Ectoin®, вода, морська сіль. **Показання до застосування:** допоміжний засіб для зменшення запалення і полегшення симптомів захворювань дихальних шляхів, у разі алергічної або неалергічної астми, бронхіту або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), захист і зволоження слизової оболонки дихальних шляхів, наприклад, при впливі твердих частинок, квіткового пилку, пилу або сухого повітря в опалювальних або кондиціонованих приміщеннях, запобігання симптомам алергічних реакцій дихальної системи при алергічній астмі, викликаній, наприклад, домашнім пилом або квітковим пилом, допоміжного засобу при лікуванні і для профілактики симптомів бронхіту. **Протипоказання:** підвищена чутливість до Ectoin® або будь-якого іншого компоненту виробу. **Декларація про відповідність:** №AR-037 дійсна до 26.05.2024

Цей матеріал призначений тільки для фахівців охорони здоров'я і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-Фарм» не рекомендує використовувати виріб медичного призначення з метою, яка відрізняється від зазначеної в інструкції. Перед використанням виробу медичного призначення, ознайомтеся з повною інструкцією щодо медичного застосування.



WWW.UF.UA

33038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел./факс: (044) 275-01-08, 275-92-42



Ектоін® — новий інструмент у веденні пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів

Сьогодні лікарі все частіше надають перевагу застосуванню місцевої терапії при різних захворюваннях, зокрема патології дихальних шляхів, яка дозволяє досягти максимальної концентрації діючої речовини у вогнищі запалення. На український фармацевтичний ринок вперше вийшов респіраторний цитопротектор ЕКТОБРИС (ТОВ «Юрія-фарм»), до складу якого входить молекула Ектоін®, що має протизапальні та мембраностабілізуючі властивості.

Походження ектоїну

Ектоін® — це низькомолекулярний циклічний тетрагідропіримідиновий осмоліт органічного походження, який вперше був ідентифікований Galinski та співавт. (1995) у галофільної бактерії *Ectothiorhodospira halochloris*, що живе в соловому середовищі. З того часу його знаходили й в інших мікроорганізмах, здатних синтезувати ряд захисних молекул (у тому числі Ектоін®) у відповідь на дію різних стресових чинників (екстремальної температури, високої концентрації солі у навколишньому середовищі, ультрафіолетового випромінювання).

За винятком деяких представників облігатних галофільних протистів (група еукаріотичних організмів) та археїв, Ектоін® зазвичай синтезується бактеріями, у геномі яких присутні гени *ectABC* (відповідає за синтез ектоїну) та *ectD* (відповідає за синтез 5-гідроксиектоїну). Ектоін® синтезується з L-аспартат-β-семіальдегіду — основного субстрату для синтезу амінокислот, за допомогою ферментів 2,4-діамінобутирату (ДАБ) — аміотрансферази (EctB), ДАБ-ацетилтрансферази (EctA) та ектоінсинтази (EctC). 5-гідроксиектоін синтезується з ектоїну за допомогою ферменту ектоінгідроксилази (EctD). У порівнянні з ектоїном ця хімічна модифікація наділяє 5-гідроксиектоїн посиленням, або додатковим, клітинним захистом проти дії деяких екологічних факторів (наприклад, спеки). Високу експресію генів ектоїну/5-гідроксиектоїну, як правило, спричиняють висока зовнішня осмолярність, а іноді — висока або низька температура середовища (L. Czech, A. Norppner et al., 2019).

Виробництво ектоїну

Ектоін® є стабілізатором макромолекул, що володіє цитопротективними та протизапальними властивостями. Це зумовило чималий інтерес до цього органічного продукту та призвело до виробництва сполуки у промислових масштабах.

Принцип і спосіб отримання ектоїну з використанням штаму-продуцента *Halomonas elongata* ATCC 33173 був запатентований у 1994 р. німецькою біотехнологічною компанією Bitop AG (J.A. Jwin et al., 2018). Сьогодні існують й інші стратегії виробництва органічної сполуки. Найбільш відома технологія — екстракція сполуки з галофільних бактерій. У промисловості для виробництва ектоїну та гідроксиектоїну використовують штами *Halomonas elongata* ATCC 33173 та *Marinococcus M52*. Процедура отримання сполуки базується на принципі «бактеріального доїння» (T. Sauer et al., 1998; E. Frings et al., 1995). Зокрема, T. Sauer та співавт. (1998) розробили виробничий біотехнологічний процес, при якому як продуцент ектоїну використовують *H. elongata*. У гіперсольовому середовищі бактерії вирощують до отримання високої клітинної концентрації, де, відповідно, буде міститися велика кількість

внутрішньоклітинного ектоїну. Після цього застосовується принцип «осмотичного удару», при якому бактерії переміщують із гіперсольового середовища у гіпосольове. При цьому продуценти звільняються від власного ектоїну та інших розчинів для підтримки необхідного осмотичного балансу; бактерії реагують таким чином, що у навколишнє середовище виділяється значна частина ектоїну, який у подальшому збирається за допомогою фільтрації та очищується. Після цього в культуральне середовище додають сіль, що повторно стимулює синтез ектоїну. Цей процес можна повторювати багато разів, відповідно, отримувати метаболіт у промислових масштабах. Компанія Bitop AG — єдиний виробник сертифікованого ектоїну, який відповідає усім вимогам ISO 13485.

Властивості ектоїну

Цитопротективні властивості ектоїну реалізуються завдяки такому фізичному механізму, як селективне, або привілейоване, виключення (англ. preferential exclusion) (T. Arakawa, 1987). Цей механізм базується на трьох основних принципах: виключенні захисної молекули з поверхні протеїну, підвищенні поверхневого натягу води та селективний гідратації протеїну за рахунок солефобного ефекту. Результатом цього процесу є утворення кластерів з молекул води, які оточують білок та захищають його від дії негативних чинників. Таким чином, Ектоін® стабілізує молекули білків, але не утворює з ними сполук.

Мембраностабілізуючий ефект ектоїну пов'язаний з властивостями утвореного комплексу ектоїну з водою та посиленням гідрофільних взаємодій.

За даними Р.Н. Yancey (2005) і T. Arakawa та співавт. (1985), іони солі та сечовина зазвичай зв'язуються з білковими молекулами, що призводить до їх розгортання та вивільнення груп, які піддаються термодинамічному зв'язуванню із дестабілізуючими молекулами. Однак стрес-захисні молекули, до яких належить Ектоін®, не зв'язуються з білками, а виключаються з гідратаційного шару білка (молекули води, що прилягають до поверхні білка). Внаслідок цього процесу білки краще зберігають свою структуру, завдяки чому пептидний ланцюг менше піддається термодинамічному несприятливому зв'язуванню (рис.).

Крім зволожувальних властивостей, було показано, що Ектоін® обмежує каскад запальних реакцій на мембранному рівні у клітинах слизового епітелію дихальних шляхів та шкіри. Зокрема, у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, яке розвинулося через негативний вплив навколишнього середовища та дію професійних чинників, таких як наночастинки вуглецю, Ектоін® сприяв зменшенню нейтрофільного запалення (K. Unfried et al., 2016). Точні механізми такого ефекту достеменно не відомі,

однак існують припущення, що ця молекула відіграє стабілізуючу роль у рецепторних структурах, ефективно запобігаючи активації сигнального каскаду (U. Sydlík et al., 2009).

Сфери застосування ектоїну

Протизапальні та гідратаційні властивості ектоїну зумовлюють інтерес до цієї молекули, яка може бути корисною при деяких захворюваннях, де протекція клітинної мембрани має важливе значення. Сьогодні Ектоін® широко застосовується у дерматології і наразі немає повідомлень про наявність протипоказань чи небажаних лікарських взаємодій. У дослідженні A. Magini та співавт. (2014) було показано, що місцеве застосування засобу із вмістом ектоїну у пацієнтів із atopічним дерматитом легкої та середньої тяжкості зменшує клінічні прояви захворювання. Нещодавно Ектоін® почали використовувати в якості допоміжного засобу у лікуванні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів. Зокрема, метааналіз A. Eichel та співавт. (2014) показав, що застосування місцевого засобу із вмістом ектоїну зменшує симптоми алергічного ринокон'юнктивіту без побічних ефектів.

Алергічний риніт — це поширене захворювання, яке має тенденцію до зростання кількості хворих. Часто ефективність існуючих методів лікування цього захворювання незадовільна, зокрема через побічні ефекти, що зумовлює зацікавленість пацієнтів та лікарів у застосуванні альтернативних методів. Враховуючи протизапальний потенціал ектоїну, у неінтервенційних дослідженнях N. Werkhauser та співавт. (2014) порівнювали ефективність та безпечність топічних засобів із вмістом ектоїну із засобами на основі азеластину та кромогліцинової кислоти. В обох дослідженнях засоби із вмістом ектоїну суттєво зменшували назальні та очні симптоми у пацієнтів із алергічним ринітом, а також мали кращий профіль безпеки порівняно із засобами на основі азеластину та кромогліцинової кислоти.

Ефективність та переносимість топічного засобу із вмістом ектоїну вивчали також при гострому фарингіті та/або ларингіті і порівнювали його з сольовими пастилками. Протягом періоду лікування (до 10 днів) за 3 візити пацієнта до лікаря (перед початком лікування, проміжному та остаточному) оцінювалися суб'єктивні симптоми, такі як охриплість та утруднене ковтання. Також оцінювалися додаткові симптоми: набряк піднебінних мигдаликів, шийних лімфатичних вузлів, наявність лихоманки, кашлю. Оцінка ефективності проводилася за 4-бальною шкалою, де 3 — це дуже добре, 2 — добре, 1 — задовільно, 0 — погано. За оцінкою дослідників, пацієнти, які застосовували засіб з ектоїном, мали вищі показники ефективності ($1,95 \pm 0,81$) порівняно з тими, хто застосовував пастилки ($1,68 \pm 0,67$). Слід зазначити, що у хворих, які отримували Ектоін®, спостерігалася краща редукція набряку шийних лімфатичних вузлів. В обох випадках переносимість засобів оцінювалася як добра та дуже добра (D. Muller et al., 2016).

Ектоін® в Україні

На фармацевтичному ринку України з'явився перший інгаляційний Ектоін® — респіраторний цитопротектор ЕКТОБРИС (ECTOBREATH), вироблений у Німеччині компанією Bitop AG (уповноваженим представником в Україні є ТОВ «Юрія-фарм»). Засіб випускається в одноразових контейнерах по 2,5 мл. Розчин для інгаляцій ЕКТОБРИС вводиться за допомогою небулайзера, завдяки чому досягається висока концентрація діючої речовини у зоні запалення. ЕКТОБРИС рекомендований як допоміжний засіб для зменшення запалення і полегшення симптомів захворювань дихальних шляхів, у разі алергічної або неалергічної бронхообструкції, бронхіту або хронічного обструктивного захворювання легень. Ектоін® у складі розчину захищає і зволожує слизову оболонку дихальних

шляхів, наприклад, при впливі твердих частинок, квіткового пилку, пилу або сухого повітря в опалювальних або кондиціонованих приміщеннях. ЕКТОБРИС запобігає симптомам алергічних реакцій дихальної системи при алергічній астмі, що викликана, наприклад, домашнім пилом або квітковим пилом. Використання розчину для інгаляцій як допоміжного засобу при лікуванні і для профілактики симптомів бронхіту запобігає висиханню слизових оболонок, розріджує в'язкий слиз, полегшуючи його відкашлювання.

Отже, нині все більше постає питання розробки нових молекул та сполук органічного походження, які дозволяють покращити результати лікування захворювань дихальних шляхів та не будуть мати побічних ефектів. Ектоін® — це відносно новий продукт на фармацевтичному ринку, котрий уже показав свою позитивну дію у лікуванні ряду захворювань.

Підготувала Ілона Цюпа

Коментар експерта



Тетяна Рудольфівна Уманець, доктор медичних наук, головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ):

— Слизова оболонка верхніх дихальних шляхів є основним місцем контакту із зовнішнім середовищем та першою лінією захисту організму проти різних чужорідних агентів: алергенів, токсинів, вірусів, бактерій тощо. Значення слизової оболонки в імунному захисті організму не обмежується лише його бар'єрними властивостями. Місцевий імунітет слизової оболонки дихальних шляхів, як і у випадку цілої імунної системи організму, поділяється на неспецифічний (вроджений) та специфічний (набутий, адаптивний) і представлений гуморальною ланкою (бар'єрні білки-муцини, дефензини, кателіцидини, лектини, лізоцим, лактоферин, інгібітори протеаз, цитокіни, імуноглобуліни) та клітинною (нейтрофільні гранулоцити, опасисті клітини, еозинофільні гранулоцити, натуральні кілери) ланкою (М. Якобіас, 2004; Г.Н. Дранник, 2010). Крім того, важливу роль у захисті дихальних шляхів від патогенів відіграє мукоциліарний кліренс.

Як відомо, гострі респіраторні захворювання супроводжуються руйнуванням клітин слизового епітелію, порушенням його функції. Більш того, для дітей раннього віку характерна фізіологічна незрілість імунної системи, яка робить цю категорію хворих більш чутливими до респіраторної інфекції. Також варто згадати про особливу групу пацієнтів, з якими часто мають справу педіатри, — дітей з рекурентними респіраторними інфекціями. Деякі дослідження вказують на порушення нормального функціонування місцевого імунітету у цих дітей. Таким чином, підтримка природного захисту та нормальної функції слизової оболонки дихальних шляхів є важливим напрямком лікування та профілактики запальних захворювань різних відділів респіраторного тракту.

Поява на українському фармацевтичному ринку респіраторного цитопротектора (засобу ЕКТОБРИС виробництва ТОВ «Юрія-фарм») відкрила нові можливості ведення пацієнтів із запальними захворюваннями дихальних шляхів. Завдяки цитопротективним властивостям основного компоненту засобу ЕКТОБРИС — ектоїну, його використання сприяє стабілізації клітинної мембрани, зменшенню запалення та відновленню клітин слизової оболонки дихальних шляхів.

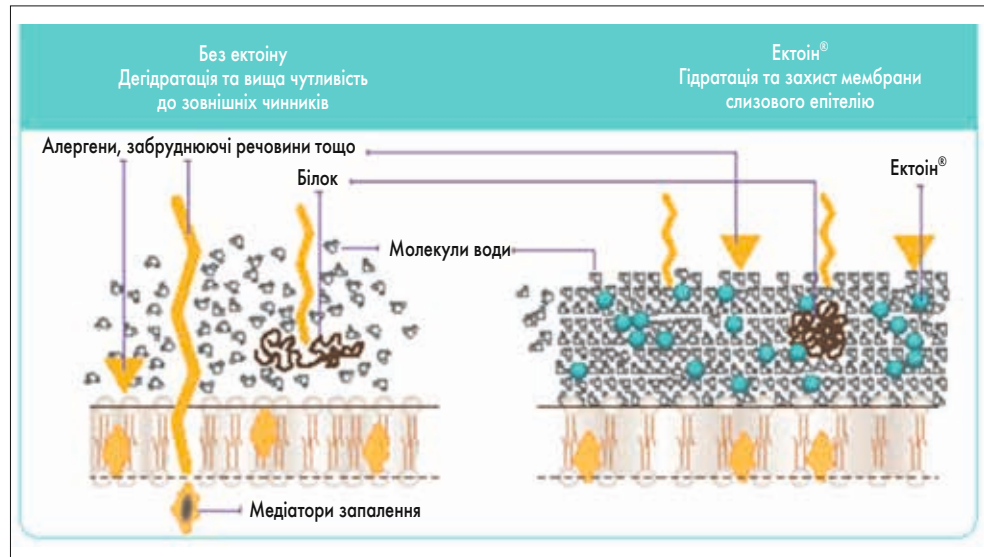


Рис. Механізм дії ектоїну. Вплив окремих молекул води (ліворуч) та водного розчину ектоїну (праворуч) на ліпідний шар

Назоферон®

**ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ
РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ВІКОМ
ВІД 1 МІСЯЦЯ ТА ДОРΟΣЛИХ***



До складу НАЗОФЕРОНУ входить ІНТЕРФЕРОН альфа-2b*

* - згідно з інструкцією для медичного застосування для лікарського засобу Назоферон

Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/15653/01/01, від «16» грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від «15» грудня 2016 р. № 1345.), Р.П. №UA/15653/02/01, від «16» грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від «15» грудня 2016 р. №1345)

Виробник: АТ «Фармак» | 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63 | тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86 | info@farmak.ua / www.farmak.ua
УКР/ПРОМО/11/2020/НАЗ/ДМ/001

Оновлені дані та перспективи використання інтерферону в профілактиці та лікуванні респіраторних вірусних інфекцій у період пандемії COVID-19

В умовах пандемії за відсутності етіотропного противірусного лікування активація системи місцевого неспецифічного захисту має потенціал у запобіганні запуску каскаду гіперзапальних реакцій та подальшому розповсюдженню збудника в організмі людини. У наш час активно вивчаються противірусні властивості інтерферону (ІФН), який здатний опосередковано пригнічувати вірусну реплікацію, проте його остаточна роль у профілактиці та лікуванні COVID-19 до кінця не з'ясована.

У рамках вебінару «Актуальні питання інфекційних хвороб у педіатричній практиці», який проходив в онлайн-режимі 4 лютого 2021 року, вітчизняні науковці активно обговорювали та обмінювалися власним досвідом застосування противірусних лікарських засобів, а також спільно вивчали потенціал використання ІФН як засобів 1-ї лінії захисту від дії патогенних вірусів.

Про можливості та перспективи використання ІФН для лікування та профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) розповів **завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Крамарьов.**



— Сьогодні місце ІФН у лікуванні інфекційних захворювань остаточно ще не визначено. Проте існують окремі хвороби (зокрема хронічний вірусний гепатит), при яких чітко визначені показання до застосування ІФН. Тому в період пандемії українські та міжнародні науковці почали активно обговорювати та вивчати можливості призначення ІФН як препаратів 1-ї лінії для неспецифічного захисту від COVID-19.

При потрапленні вірусу всередину клітини активується синтез ІФН, який прикріплюється до спеціальних рецепторів на поверхні інших здорових клітин і перешкоджає потрапленню вірусу в ці клітини. Проте навіть при проникненні збудника всередину клітини ІФН активує синтез біологічно активних речовин (олігоаденілатсинтети та аденозиндезамінази), які інгібують вірусну реплікацію, та забезпечує пригнічення синтезу нуклеїнових кислот не тільки вірусу, але й зараженої клітини, яка в подальшому гине. Крім того, ІФН активує дію НК-клітин (природних кілерів) та цитотоксичних лімфоцитів, що сприяє елімінації заражених вірусом клітин із організму. Проте, якщо первинні бар'єрні механізми захисту не спрацюють, свій потенціал реалізують секторні імунoglobуліни (Ig) А, клітинна та гуморальна ланки імунітету (J.W. Schoggins et al., 2011).

Роль ІФН при COVID-19 активно вивчається. Відомо, що коронавірус пригнічує синтез ІФН-I, ІФН-III, що сприяє його низькій індукції в клітинах, які інфіковані SARS-CoV-2. Крім того, активація синтезу ІФН при коронавірусі є відстроченою, оскільки на моделі експериментальних тварин, заражених вірусом SARS-CoV, було встановлено, що після їх інфікування ІФН-I не ідентифікувався в легенях протягом декількох годин від початку піку вірусного навантаження, що сприяло швидшому розповсюдженню вірусу. Низький рівень ІФН-I та одночасно високий рівень прозапальних цитокінів (зокрема фактора некрозу пухлин (ФНП) та ІЛ-6) спостерігався у пацієнтів із тяжкими й критичними формами COVID-19, тобто виявлено взаємозв'язок між рівнем ІФН та ступенем тяжкості захворювання. Сьогодні відома й прозапальна роль ІФН-I у клітинах, інфікованих SARS-CoV-2, яка пов'язана з їх здатністю впливати на реакцію клітин на дію ФНП при тяжких формах COVID-19, що призводить до підвищення чутливості клітин до дії прозапальних цитокінів та активації гіперзапальних реакцій (цитокінового шторму). Високі рівні ІФН також не сприяють зниженню вірусного навантаження при тяжких формах COVID-19.

Як відомо, перебіг COVID-19 у людей різного віку відрізняється. Нещодавно було встановлено, що пік синтезу ІФН у молодих осіб збігається з піком вірусного навантаження, порівняно з людьми похилого віку, в яких пік вірусного навантаження реалізується раніше,

ніж максимальний синтез ІФН, що сприяє легшому проникненню вірусу в легені та інші клітини і тяжчому перебігу захворювання. Крім того, існує певна категорія населення (близько 10%), в яких виробляються аутоантитіла до власного ІФН, що зумовлює дефіцит його синтезу та відсутність впливу на реплікацію вірусу.

Таким чином, головним завданням ІФН є запобігання проникненню вірусу всередину клітини. Встановлено, що раннє профілактичне введення ІФН тваринам, інфікованим SARS-CoV-2, прискорює виведення вірусу та не викликає розвитку запалення. Тому призначення ІФН-I на ранніх стадіях захворювання (до піку вірусного навантаження, тобто максимально до 5 доби від моменту інфікування), особливо коли експресія ІФН відстрочена або знижена, може бути корисним, у той час як пізнє введення призводить до посилення запалення і розвитку тяжкої пневмонії. Тобто подальше вивчення раннього або пізнього призначення ІФН-I при COVID-19 має важливе значення для розробки нових методів лікування.

У Китаї в ході клінічного випробування вивчали ефективність поєднання інгаляційного введення 10 мкг рекомбінантного ІФН α -1 β двічі на день із базовим лікуванням при COVID-19 (Z. Jianping et al., 2020). Про потенційну ефективність застосування ІФН на першій стадії коронавірусної інфекції згадується у нещодавніх настановах Медичної школи Східної Вірджинії, затверджених 27 грудня 2020 року (P. Marik, 2020). У рекомендаціях Китаю також зазначено, що призначення ІФН- α можна розглядати як варіант противірусної терапії при COVID-19 (Y.H. Jin et al., 2020). Проте поки що в настановах Всесвітньої організації охорони здоров'я не згадується про ІФН у зв'язку з тим, що більшість клінічних досліджень ще не завершені, а їх кінцеві результати не опубліковані.

Результати власного дослідження ефективності лікування ГРВІ — грипу, парагрипу, аденовірусної інфекції — шляхом інтраназального введення ІФН- α -2 β (добре відомого на українському фармацевтичному ринку під торговою назвою **Назоферон**) свідчать про покращення загального самопочуття, зменшення проявів інтоксикації (загального нездужання) та швидшу нормалізацію температури тіла у порівнянні з групою контролю. Проте впливу цього лікарського засобу на кашель та закладеність носа виявлено не було. При суб'єктивній оцінці батьками хворих на ГРВІ дітей ефективності препарату **Назоферон** встановлено, що 39,7% учасників розцінювали результати терапії як задовільні, 60,3% — добрі та ніхто з опитуваних не оцінив їх як незадовільні.

В одному з клінічних досліджень, проведених у провінції Хубей (Китай), було показано, що захворюваність на COVID-19 серед 2944 медичних працівників, які щоденно отримували назальні краплі рекомбінантного ІФН- α у дозі 2-3 краплі в ніс 4 рази на добу протягом 28 днів, дорівнювала нулю (Z. Meng et al., 2019). Отож, враховуючи високий рівень захворюваності серед медиків, застосування ІФН є перспективним методом профілактики інфекції.

В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю 14,391 пацієнта з провінцій Китаю з високою поширеністю SARS та інших респіраторних вірусних інфекцій, в якому учасникам призначали ІФН- α -2 β у вигляді назального спрею двічі на день у дозі 9 105 МО протягом 5 днів, спостерігалось, що профілактична ефективність ІФН складала 66,76% проти грипу, 66,75% — відносно парагрипу 1-3, 39,61% — проти респіраторно-синцитіального вірусу та 32,86% — щодо аденовірусу відповідно. Середня профілактична ефективність ІФН складала 50,27%, тобто захворюваність зменшилася у 2 рази після його інтраназального введення (D.X. Yu et al., 2005).

Таким чином, профілактичне введення рекомбінантного ІФН може обмежити реплікацію вірусу у верхніх дихальних шляхах та запобігти подальшому розповсюдженню збудника в легені. Проте у випадку, коли такі дії виявилися неефективними та вірус потрапив до легень, на ранніх стадіях захворювання (у період відсутності гіперзапальних реакцій) може мати користь додаткове введення ІФН, оскільки екзогенне надходження ІФН може сприяти контролю інфекції й запобіганню подальшому розповсюдженню інфекції. На пізній стадії захворювання ІФН необхідно застосовувати з обережністю, оскільки рівень запалення та ушкодження тканин може посилитися.

Крім того, у період пандемії науковці активно працюють над пошуком та вивченням противірусних препаратів прямої дії (інгібіторів нейрамінідази, гемаглютиніну, полімеразної активності) та лікарських засобів із непрямим механізмом дії, ефект від яких реалізується опосередковано через вивільнення біологічно активних речовин та діяльність імунної системи.

Сьогодні в світі активно вивчаються противірусні властивості енісаміуму йодиду (препарат **Амізон** фармацевтичної компанії «Фармак») — як на території України (ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського» Національної академії медичних наук України), так і у світі (5 лабораторій у США та 3 у країнах Європейського Союзу). Крім того, цей лікарський засіб зареєстрований в 11 країнах Східної Європи та Азії.

У дослідженні А.Р. Walker та співавт. (2020) встановлено, що енісаміуму йодид (як і його метаболіт VR17-04) шляхом пригнічення активності РНК-полімерази ефективно інгібує реплікацію вірусу SARS-CoV-2 та вірусу грипу H1N1 типу А при його застосуванні в концентрації напівмаксимального інгібування (IC50). Відомо, що енісаміуму йодид інгібує реплікацію пандемічного β -коронавірусу SARS-CoV-2 у культурі клітин, пригнічує реплікацію штамів сезонного α -коронавірусу NL63 у диференційованих нормальних людських бронхоепітеліальних клітинах, знижує вірусні титри в культурах клітин вірусу грипу типів А (H1N1, H3N2) і В, включаючи високопатогенні штами H5N1 і H7N9, ефективно знижує вірусні титри резистентних штамів вірусу грипу до осельтамівіру, занамівіру і римантадину, інгібує реплікацію респіраторно-синцитіального вірусу в культурах клітин (В. Маргітич, 2020).

У зв'язку з серією попередньо проведених досліджень у 2019 році ВООЗ присвоїла енісаміуму йодиду новий АТС-код — J05AX17, що відносить препарат **Амізон** до противірусних засобів прямої дії. Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 90 від 20 січня 2021 року, змінено інструкцію до даного лікарського засобу, у показаннях до призначення якого зазначено про його приналежність до противірусних засобів системного застосування.

На сьогодні опубліковані попередні результати третьої фази багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного випробування з вивчення ефективності та безпеки препарату **Амізон Макс** у вигляді капсул по 0,5 г (виробництва АТ «Фармак») у комбінації з базовою терапією у 398 учасників із середнім ступенем тяжкості коронавірусної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 (O. Holubovska et al., 2021). Проміжні результати застосування цього лікарського засобу свідчать про його суттєву клінічну ефективність у пацієнтів, що потребують неінвазивної кисневої підтримки (покращення їх стану на 2 пункти згідно зі шкалою тяжкості захворювання). Крім того, призначення енісаміуму йодиду забезпечило скорочення на 2 дні медіани тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі (в середньому — на 2,8 дня) (В. Маргітич, 2020).

Таким чином, найновіші дані доказової медицини свідчать про високий потенціал ІФН у лікуванні та профілактиці ГРВІ, зокрема при COVID-19.

Підготувала Ірина Неміш



Ювенільна системна склеродермія: діагностика, лікування, профілактика

«Системна склеродермія – загадка нашого покоління, драматична і несподівана при появі, унікальна і містична в своїх клінічних проявах, прогресуюча, яка наполегливо чинить опір лікуванню та призводить до відчаю і лікарів...»

E. Bayoters, 1985



О.М. Муквіч

Системна склеродермія (ССД) – гетерогенне системне захворювання сполучної тканини, для якого характерні васкулопатія малих судин, продукція аутоантитіл та дисфункція фібробластів із посиленням осадження позаклітинного матриксу. Прогресуючий фіброз та розповсюджена судинна патологія за типом облітеруючої мікроангіопатії призводить до розвитку генералізованого синдрому Рейно (СР), індуративних змін шкіри, уражень опорно-рухового апарату та внутрішніх органів (легень, серця, нирок, шлунково-кишкового тракту).

Епідеміологія. Захворюваність на ССД серед дорослих складає 0,45-1,4 випадка на 100 тис. населення в рік, а у дітей – 0,05 випадка на 100 тис. Менше ніж у 10% усіх пацієнтів системний склероз розвивається у віці до 20 років; частка дітей до 16 років серед загальної кількості хворих становить менше 3%, а до 10 років – 2%. Середній вік дебюту захворювання у дітей – 8,1 року, найменший вік початку системного склерозу зареєстровано у дитини першого року життя. Дівчата до 16 років хворіють частіше, ніж хлопчики, у співвідношенні 3,6:1, представники негроїдної раси – частіше, ніж європеїдної.

Етіологія. Припускають мультифакторний генез ССД, який складається зі спадкової схильності, впливу несприятливих екзо- та ендегенних чинників: інфекційних агентів, хімічних токсичних речовин, окремих лікарських препаратів, стресу, охолодження, інсоляції, оперативних втручань, фізичної травми, вакцинації, ендокринних зсувів тощо.

Генетична детермінованість хвороби підтверджується підвищеною частотою її виявлення у родичів пробандів і монозиготних близнюків; наявністю хромосомних аномалій у 95% хворих на ССД, виявленням у хворих генів гістосумісності HLA системи A9, B8, B35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52 та C4A. Встановлені кореляційні зв'язки між імуногенетичними маркерами, наявністю специфічних аутоантитіл і клінічними варіантами ССД. Так, антицентромерні антитіла поєднані з HLA-DR1, HLA-DR4, лімітованим ураженням шкіри, легеневою гіпертензією і хронічним перебігом, а анти-scl-70-антитіла – із HLA DR3, DR5, DQ7, дифузним ураженням шкіри, фіброзом легень і швидкопрогресуючим перебігом ССД.

Інфекційними тригерними факторами вважаються групи ретро-, герпесвірусів із характерною для них схильністю до персистенції та наявністю латентних і ендегенних форм. Згідно з вірусно-генетичною гіпотезою, трансплацентарна передача латентних вірусів від матері

дитині може стимулювати спадкову природу захворювання.

Патогенез. Провідну роль у патогенезі відіграють 3 компоненти: імунна активація, ушкодження ендотелію (судин), надмірний синтез позаклітинного матриксу з посиленням відкладенням структурно нормального колагену. Підвищення колагено- та фібрутворення посідає центральне місце у патогенезі й визначає нозологічну специфіку захворювання. Серед порушень у Т- і В-ланках імунітету відзначають: Т-клітинну активацію та дисрегуляцію Т-хелперів (Th1 і Th2), дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій зі зниженням кількості Т-супресорів, сенсibiliзацію лімфоцитів крові людини до антигенів шкіри, рівень яких корелює зі ступенем зниження Т-супресорів та стадією склеродермії (рис. 1). Гіперпродукція активованими Т-лімфоцитами цитокінів (ІЛ-1, 4, 6) стимулює проліферацію В-лімфоцитів із посиленням синтезу специфічних аутоантитіл. Активовані клітини імунної системи, ендотеліальні клітини і фібробласти здатні продукувати цитокіни та фактори росту, які можуть чинити паракринний або аутокринний вплив на інші клітини. Прозапальні цитокіни активують проліферацію фібробластів і пригнічують їх апоптоз.

Інтенсивна синтетична активність фібробластів проявляється посиленням синтезу колагену I, III типів і компонентів міжклітинного матриксу, що призводить до розвитку регіонального або генералізованого фіброзу (рис. 2). Цитотоксичні лімфоцити ушкоджують клітини ендотелію, що призводить до адгезії і агрегації тромбоцитів, активації процесів згортання крові, вивільнення медіаторів запалення, збільшення проникливості стінок судин із периваскулярною запальною інфільтрацією.

Порушення мікроциркуляції супроводжується проліферацією гладком'язових

клітин, гіперплазією інтими та звуженням діаметру судин, деформацією капілярної сітки, стазом крові. Дефіцит судинорозширювальних нейропептидів, вазоактивних субстанцій (оксиду азоту, ендотеліну-1), активація тромбоцитів зі збільшенням виділення тромбоцитарного фактора росту та наступною проліферацією фібробластів і синтезом колагену посилюють судинний спазм, що призводить до розвитку СР, легеневої та реноваскулярної гіпертензії. На тлі запального ураження стінки судин, вазоспазму змінюються внутрішньосудинні плазмові та клітинні властивості крові: підвищується в'язкість крові з тенденцією до гіперкоагуляції, пригнічується фібриноліз та агрегація формених елементів. Унаслідок порушень мікроциркуляції, процесів гемостазу та судинного спазму виникають ішемічно-некротичні ураження в органах і тканинах.

Патоморфологія ССД характеризується дифузним ураженням сполучної тканини у вигляді мукоїдного, фібриноїдного набухання, фібриноїдного некрозу, гіалінозу, склерозу, продуктивного васкуліту.

На ранніх стадіях хвороби у нижніх шарах дерми підвищується вміст Т-лімфоцитів, моноцитів, плазматичних і тучних клітин. На пізніх стадіях епідерміс стає тоншим, у дермі паралельно йому розташовуються потовщені гомогенні пучки колагену, які проростають із дерми у підшкірну клітковину, через що шкіра тісно спаєється із тканинами. Придатки шкіри атрофуються, стоншується епідерміс.

При ураженні шлунково-кишкового тракту (ШКТ) фібротичні зміни виражені нечітко. Слизова середньої і нижньої третини стравоходу стоншена, у власній пластинці слизової і підслизовому шарі підвищений вміст колагену. Власна пластинка слизової стравоходу й інших відділів ШКТ інфільтрована лімфоцитами і плазматичними клітинами, ураження

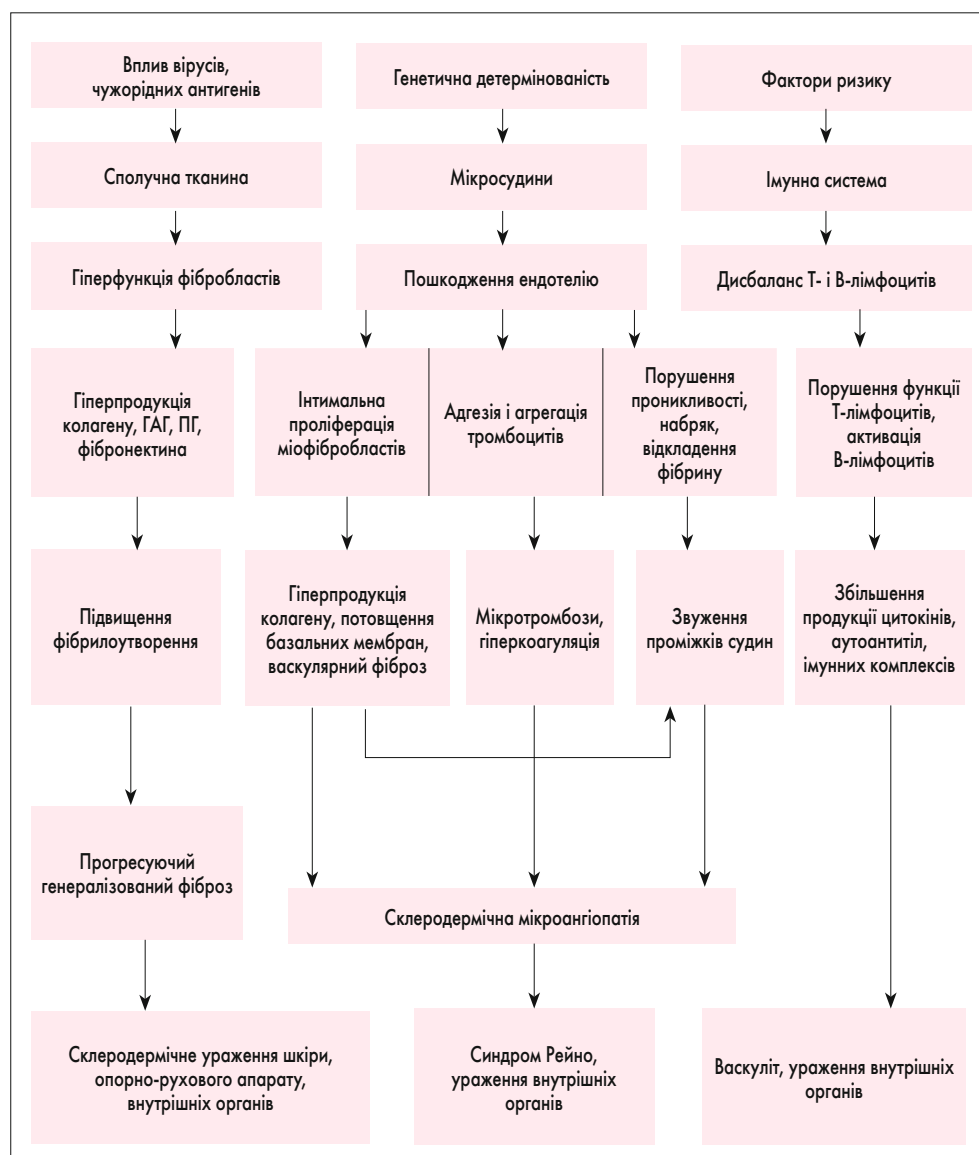


Рис. 1. Схема патогенезу склеродермії (В.І. Мазуров, 2005)

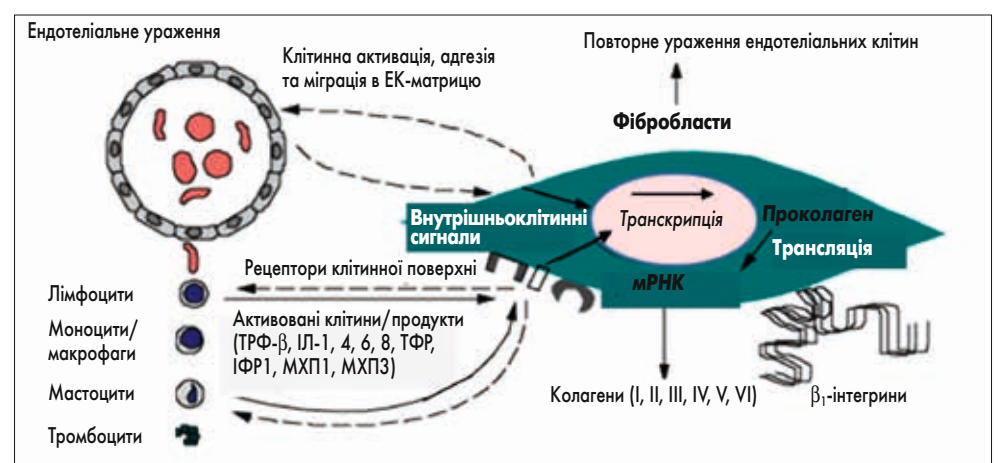


Рис. 2. Паракринні міжклітинні взаємодії при склеродермії: ТФ-β – трансформуючий ростовий фактор β, ІЛ-1, 4, 6, 8 – інтерлейкіни, ТФР – тромбоцитарний фактор росту, ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту 1, МХП-1, 3 – хемотаксичні білки моноцитів 1, 3 (Р. Christopher, 2018)

м'язової оболонки проявляється атрофією та фіброзним переродженням гладких м'язів. При атрофії м'язової оболонки товстої кишки утворюються дивертикули та відбувається дилатація окремих відділів ШКТ. Ураження легень проявляється дифузним інтерстиціальним і перибронхіальним фіброзом, посиленою проліферацією епітелію бронхів і потовщенням стінок альвеол. Розрив стінок альвеол може призводити до появи дрібних кіст і бульозної емфіземи легень.

У синовіальній оболонці хворих на ССД із ураженням суглобів визначаються набряк та інфільтрація лімфоцитами і плазматичними клітинами, відкладення фібрину, на пізніх стадіях має місце фіброз синовіальної оболонки. Міопатія гістологічно проявляється інтерстиціальною і периваскулярною лімфоцитарною інфільтрацією, дегенерацією м'язових волокон та інтерстиціальним фіброзом. Спостерігається потовщення стінок артеріол і зменшення кількості капілярів.

Процеси фіброзування і порушення мікроциркуляції розвиваються в усіх оболонках серця (міокарді, ендокарді й перикарді). У міокарді визначається дегенерація кардіоміоцитів та інтерстиціальний фіброз, найбільш виражений навколо судин. Можуть потовщуватися стінки дрібних коронарних артерій. У деяких хворих розвивається фібринозний перикардит із перикардальним випотом та фіброз провідникової системи серця.

При гістологічному дослідженні нирок виявляється гіперплазія інтими міждолькових артерій, фібриноїдний некроз клубочків і артеріол, потовщення базальної мембрани клубочків.

Класифікація. Системну склеродермію за МКХ-10 відносять до класу XIII «системні захворювання кістково-м'язової та сполучної тканини», M30-M36 «системні ураження сполучної тканини».

M34 системний склероз:

- **M34.0** прогресуючий системний склероз;
- **M34.1** синдром CREST;
- **M34.2** системний склероз, спричинений медикаментозними засобами і хімічними сполученнями;
- **M34.8** інші форми системного склерозу;
- **M34.9** системний склероз неуточнений.

Класифікації ССД для дітей сьогодні не існує, тому в клінічній практиці застосовується робоча класифікація для дорослих (APU, 2004).

Клінічні форми:

- **дифузна ССД (dcSSc):**
— генералізоване ураження шкіри обличчя, тулуба, проксимальних і дистальних відділів кінцівок протягом року після виникнення СР;
- ранній (протягом першого року хвороби) розвиток вісцеральної патології (інтерстиціальне ураження легень, олігоурічна ниркова недостатність, ураження міокарда і ШКТ);
- значне розширення капілярів ложа нігтів із формуванням аваскулярних вогнищ (за даними капіляроскопії);
- виявлення антитіл до топоізомери-1 (анти-Scl-70);
- **лімітована (акросклеротична) ССД (lcSSc):**
— тривалий період ізольованого СР, який передуює змінам шкіри;

- ураження шкіри обмежене (дистальні відділи передпліччя і кистей, гомілки, стопи);
- розвиток CREST-синдрому (С — кальциноз, R — синдром Рейно, E — езофагіт, S — склеродактилія, T — телеангіоектазія);
- розширення капілярів ложа нігтів без аваскулярних вогнищ (за даними капіляроскопії);
- виявлення антицентромірних антитіл (АЦА);
- **перехресна ССД (overlap-syndrome)** — поєднання ознак ССД із іншими системними захворюваннями сполучної тканини (дермато/поліміозит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.): ССД-РА, ССД-ДМ/ПМ, ССД-СЧВ;
- **ювенільна ССД (ЮССД)** характеризується початком захворювання до 16 років та має особливості клінічного перебігу;
- **вісцеральна ССД** — переважає ураження внутрішніх органів і СР, шкірні зміни мінімальні або відсутні. Ця форма вважається відносно рідкою, можливо, у зв'язку із труднощами діагностики та правильного трактування захворювання;
- **індукована СД:** розповсюджене частіше дифузне ураження шкіри (індурація) у поєднанні із судинною патологією, яке розвинулося після впливу хімічних або інших факторів навколишнього середовища;
- **пресклеродермія:** клінічно ізольований СР у поєднанні з капіляроскопічними змінами за наявності позитивних антиядерних антитіл (ANA) та специфічних аутоантитіл (Scl-70 та антицентромірних). Діти зі пресклеродермією потребують ретельного моніторингу, оскільки у них доведено вищий ризик прогресування із розвитком системного склерозу.

Варіанти перебігу:

- **гострий (злоякісний), швидко прогресуючий** (генералізований фіброз): дифузний фіброз шкіри, ураження внутрішніх органів (фіброзні зміни легень), судинна патологія (склеродермічна нирка) у перші 2 роки від початку захворювання, висока летальність;
- **підгострий, помірно прогресуючий:** переважають ознаки аутоімунного запалення (щільний набряк шкіри, артрит, міозит), нерідко мають місце ознаки overlap-синдрому;
- **хронічний, повільно прогресуючий:** переважає судинна патологія — на початку захворювання тривалий СР із поступовим розвитком помірних шкірних змін (лімітована форма), наростання судинних ішемічних розладів, вісцеральної патології (ШКТ, нирок, серця, легенева гіпертензія).

Прогноз двох останніх варіантів перебігу більш сприятливий.

Стадії:

- **I (початкова)** характеризується 1-3 локалізаціями (СР, суглобовий синдром, щільний набряк, інколи — вісцерит);
- **II (генералізована)** відображає системний, полісиндромний характер процесу: індурація шкіри, контрактири, полівісцеральна патологія (легені, серце, ШКТ, нирки);
- **III (термінальна)** — розвивається недостатність хоча б одного життєво важливого органу, залученого до патологічного процесу (легень, серця, нирок).

Приклад формулювання клінічного діагнозу. Ювенільна системна склеродермія, дифузна форма, гострий перебіг,

II стадія. Щільний набряк/індурація шкіри (локалізація). Синдром Рейно. Ураження стравоходу (гіпотонія), початковий інтерстиціальний фіброз легень.

Клінічна картина. Для склеродермії характерні ураження шкіри, опорно-рухового апарату, судин у поєднанні з вісцеральною патологією.

Вазомоторні порушення у вигляді спастичних кризів — СР спостерігаються у 75% дітей, може з'явитися задовго до інших симптомів. Тривалий час симптоми можуть бути стертими або виникати під впливом холоду, стресу. На початку нападу ділянка шкіри має бліде забарвлення, а через декілька хвилин стає синьо-фіолетового відтінку, пацієнт відчуває холод, оніміння, порушується чутливість. Після закінчення спазму шкіра стає рожевою або червоною, пацієнт відчуває біль (табл. 1).

Ступінь	Клінічні симптоми
I	Зміна кольору шкіри без суб'єктивних і трофічних порушень
II	Під час нападу пацієнт відчуває оніміння й поколювання у пальцях; поодинокі дигітальні рубці
III	Виражені больові відчуття під час нападу і/або поодинокі виразки
IV	Множинні виразки і гангрена

У період між нападами колір шкіри на пальцях ніг, язиці, кінчику носа, вušних раковинах і підборідді може бути ціанотичним, зберігаються парестезії і больовий синдром. При тривалому перебігу СР розвиваються ускладнення: трофічні зміни шкіри пальців, вušних раковин, повік, виразки шкіри над кістками, некроз і гангрена пальців. Порушення трофіки і гіпоксія тканин лежать в основі остеолізу дистальних фаланг пальців.

Генералізовані судинні кризи із втягненням у патологічний процес судин головного мозку і внутрішніх органів у вигляді вазоспастичних порушень у серці, легенях, нирках зустрічаються не часто.

Ураження шкіри у дітей локалізуються на будь-якій ділянці тіла: тулубі, обличчі, кінцівках, сідницях. Типові склеродермічні зміни: щільний набряк, індурація, гіпер- або депігментація, атрофія, алопеція, кальциноз.

Виділяють **3 стадії ураження шкіри**.

1. Набряк шкіри щільний, безболісний, шкіра не збирається у складки. Наявні вогнища судинного стазу, плями з ліловим вінчиком по периферії, колір шкіри — від білого до синюшно-рожевого.

Виразність ущільнення шкіри оцінюється методом пальпації за 4-бальною шкалою: 0 — ущільнення немає; 1 — ущільнення незначне; 2 — ущільнення помірне; 3 — ущільнення значне (шкіра не збирається у складку).

2. Стадія індурації — потовщення шкіри тістоподібної консистенції. Шкіра біло-жовта, воскоподібна, щільно спаяна з прилеглими тканинами, блискуча, із ділянками гіпер- і депігментації, на тулубі — множинні телеангіектазії на «бронзовому» тлі, синдром брудної шкіри. Обличчя стає маскоподібним, із потовщеною шкірою чола, щік, витонченими губами, глибокі зморшки біля рота

(симптом кисету), спинка носа — витончена, крила — напружені (так званий дзьоб хижака). Шкірні зміни часто поєднуються із судинною і трофічною патологією: виразками, гнійниками, трофічними змінами нігтів, алопецією.

3. Стадія склерозу і атрофії: шкіра щільна, потовщена, має характерний блиск, жовтувате забарвлення. Порушується робота сальних, потових залоз, розвивається атрофія волосяних фолікулів (рис. 3). При тривалому перебігу хвороби можливе відкладання солей кальцію (кальцинатів), які виявляються при рентгенологічному або ультразвуковому обстеженні (рис. 4). Специфічним симптомом є поява кальцинатів у підшкірній клітковині пальців рук, частіше на нігтьових фалангах. Може розвинутися кальциноз надгортанника, голосових зв'язок, перикарда, міокарда, клапанів серця, капсули печінки і селезінки.

Залежно від розповсюдженості і характеру уражень шкіри, **виділяють декілька варіантів шкірного синдрому у дітей:**

- **дифузне** швидке, тотальне, індуративне ураження шкіри (синдром корсета або панциря), що обмежує екскурсію грудної клітки;
- **лімітоване (акросклеротичне)** ураження дистальних відділів кінцівок (кистей рук, стоп); пальці стають набряклими, сосископодібними, не стискаються в кулак (склеродактилія), формуються контрактири, кисть стає як кігтиста лапа; характерний СР із порушенням трофіки кінцевих фаланг пальців рук і ніг, розвитком дигітальних рубців, пренекрозів; досить часто спостерігаються телеангіектазії (локальні розширення капілярів і дрібних судин);
- **проксимальне** ураження кінцівок вище зап'ясткових і плесневих суглобів;
- **гемісклеродермія** — ураження однієї кінцівки й однобічне ураження тулуба і кінцівок, інколи із розповсюдженням вогнища на шию, частину обличчя; глибокі трофічні зміни на цих ділянках призводять до зменшення об'єму кінцівок і порушень їх росту;
- **атипова** — стерте або вогнищеве ураження шкіри.

Ураження слизових оболонок (хронічний кон'юнктивіт, кератит, фарингіт, атрофічний риніт, стоматит) у дітей спостерігається не часто.

Ураження суглобів і кісток — один із найбільш частих (50-70%) клінічних проявів у дітей, а в 30% випадків він діагностується як перший симптом захворювання. Виділяють 3 варіанти суглобового синдрому: поліартралгія, поліартрит, поліартрит із розвитком контрактур.

Поліартралгія спостерігається зранку, в основі лежать ураження структур зв'язкового апарату, шкіри з переродженням колагено-еластинової основи на фіброзну та ішемізацією навколосуглобових ділянок. Поліартрити з переважно ексудативними або фіброзно-індуративними змінами призводять до деформації суглобів за рахунок контрактур без рентгенологічних ознак ураження саме суглобів. Ерозія суглобових поверхонь та епіфізарний остеопороз спостерігаються не часто.

Судинно-трофічні порушення та зміни у колагеновій матриці призводять до акроостеолізу дистальних фаланг, інколи відростків променевих кісток і нижньої щелепи.

При локалізації вогнища склерозу на обличчі та голові по типу «удар шаблею» формуються виражені деформації

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

Ювенільна системна склеродермія: діагностика, лікування, профілактика

Продовження. Початок на стор. 30.

кісток черепа із западанням та стоншенням кісток, геміатрофією зубощелепного апарату (рис. 5-8).

Ураження скелетних м'язів, сухожилля. При ССД розвивається фіброзуючий інтерстиціальний міозит із розростанням сполучної тканини й атрофією м'язів. Хворих турбують поліміалгія, різка м'язова слабкість, обмеження рухів. М'язи щільні, ригідні, м'язово-сухожильні контрактури з часом призводять до анкілозів суглобів.

Ураження травного тракту можливо в усіх його відділах, однак найчастіше спостерігається ураження стравоходу і кишечника (від 30 до 74%).

Склеродермічний езофагіт проявляється гіпотонією стравоходу з ознаками дисфагії (утруднення ковтання, зригування, блювання, розвиток рефлюкс-езофагіту). На слизовій оболонці стравоходу внаслідок дії кислого вмісту шлунка виникають подразнення, ерозія, виразки. Переродження гладкої мускулатури стравоходу у фіброзну тканину призводить до стриктур у нижній третині та розширення відділу над звуженням, що робить неможливим ковтання твердої їжі.

Залучення кишечника до патологічного процесу маніфестує порушенням моторики (запор, діарея, біль) та процесів всмоктування, розвивається некроз, трофічні виразки стінки кишки із подальшою їх перфорацією.

Ураження легень спостерігається у 41-53% дітей у вигляді інтерстиціального базального фіброзу, фіброзуючого альвеоліту із формуванням кіст та поступовим розвитком легеневої гіпертензії. Фіброзний процес у плеврі може призводити до адгезивного плевриту, зрощення синусів, звуження плевральної порожнини.

Клінічно при розвитку фіброзу легень виявляється задишка, кашель, аускультативно вислуховується розповсюджена двобічна крепітація у базальних відділах. При аускультативі серця – акцент та роздвоєння другого тону над легеневою артерією та над тріохстатковим клапаном.

Інколи клінічні ознаки легеневого процесу відсутні. Зміни у легенях виявляються лише при інструментальних дослідженнях (рентгенографії, спірографії, КТ органів грудної клітки).

У 25-40% хворих розвиваються **ураження серця** по типу склеродермічного кардіосклерозу, який клінічно проявляється зміною скоротливої активності зі зниженням фракції викиду, порушеннями ритму та провідності. Зміни з боку ендокарда у вигляді фібропластичного ендокардиту із формуванням у подальшому клапанного склерозу у дітей зустрічається не часто. Можливим є розвиток фібринозного перикардиту. Ураження серця у дітей із ССД є основною причиною синдрому раптової смерті.



Рис. 5. ЮССД. Кальцинати шкіри ліктьової ділянки



Рис. 7. Дит., 7 р. ЮССД. Синдром Паррі – Ромберга, деформація лівої частини обличчя, верхньої щелепи зліва, ділянка атрофії над верхньою губою зліва, ділянки депігментації навколо лівого ока, депігментація пасма волосся, фіброзні, атрофічні зміни м'яких тканин шкіри і підшкірно-жирової клітковини, деформація лицьової частини черепа (деформація верхньої губи і твердого піднебіння зліва)



Рис. 6. ЮССД. Вогнище склерозу на голові – «удар шаблею»

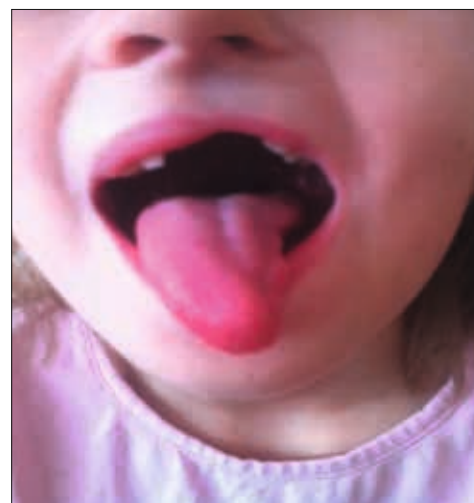


Рис. 8. Дит., 7 р. ЮССД. Синдром Паррі – Ромберга, гіпоплазія лівої частини язика, обмежена можливість відкрити рот

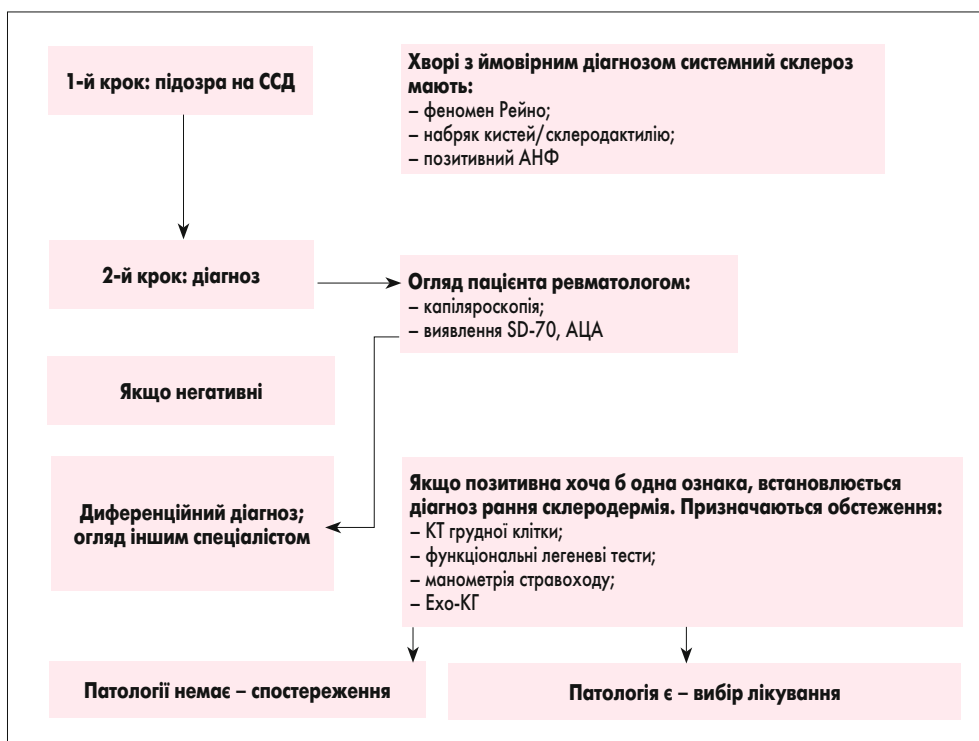


Рис. 3. Алгоритм діагностики ранньої склеродермії (М. Matucci-Cerinic et al., 2009)

Нирки при ССД залучаються до патологічного процесу у 10-14% дітей. Розвивається склеродермічне ураження судин із формуванням хронічної склеродермічної нефропатії. У хворих спостерігається протеїнурія, гематурія, артеріальна гіпертензія з можливим формуванням ниркової недостатності. Істинна «склеродермічна» нирка (склеродермічний нирковий криз) клінічно проявляється значною протеїнурією, злоякісною гіпертонією, швидко прогресуючою нирковою недостатністю.

Неврологічна симптоматика характеризується розвитком поліневротичного синдрому, прогресуючих тригемінальних сенсорних невропатій.

Ураження ендокринної системи виникає у вигляді тиреоїдиту зі зменшенням функції щитоподібної залози (тиреоїдит Хасимото). Можливе формування гіпер-, гіпофункції наднирників, розвиток цукрового діабету.

Особливості клінічного перебігу ЮССД:

- переважають ураження шкіри по типу вогнищової або лінійної (геміформи) склеродермії;
- СР стертий або помірно виражений;
- більш частий суглобовий синдром із розвитком стійких контрактур та м'язових уражень;
- скудна вісцеральна патологія, переважає функціональна недостатність органів, зменшена частота розвитку ренальних кризів та кардіопульмональних уражень;
- частий розвиток overlap-синдрому;
- помірна активність аутоімунного процесу;
- хронічний перебіг захворювання зі стійкими періодами ремісії.

Продовження в наступному номері.

31



Рис. 4. ЮССД. Типові склеродермічні ураження шкіри: набряк, індурація, гіпер-, депігментація, атрофія

Затяжний бактеріальний бронхіт у практиці педіатра

Кашель – найчастіша причина звернення дітей і їх батьків за медичною допомогою до лікарів первинної ланки. Хронічний кашель є актуальною проблемою педіатрії, адже симптом знижує якість життя як самої дитини, так і її родини. За даними досліджень, хронічний вологий кашель у дітей найчастіше виникає на тлі затяжного бактеріального бронхіту (ЗББ), що у 2-3 рази перевищує за частотою інші діагнози, у тому числі бронхіальну астму. У статті наведена узагальнена картина ЗББ у дітей, яка дозволить педіатрам покращити розуміння патології та впровадити нові знання у повсякденну клінічну практику.

Що таке ЗББ?

Сьогодні застосовують різні діагностичні критерії для встановлення діагнозу ЗББ. Першим варіантом діагностичних критеріїв є мікробіологічні: наявність хронічного вологого кашлю тривалістю понад 4 тижні, бактеріальної інфекції в нижніх відділах респіраторного тракту, підтвердженій результатом мікробіологічного дослідження бронхоальвеолярного лаважу (виявлені патогенні респіраторні бактерії в титрі $\geq 10^4$ КУО/мл для одного штаму), при відсутності доведеної за допомогою серологічних методів або полімеразної ланцюгової реакції інфекції *Bordetella pertussis* або *Mycoplasma pneumoniae*, купірування кашлю після 2 тижнів перорального прийому антибіотиків (J.M. Marchant et al., 2006).

Оскільки бронхоскопія та бронхоальвеолярний лаваж не є практичними методами обстеження у дітей, деякі автори використовують модифіковані діагностичні критерії. Вони включають клінічні критерії ЗББ: наявність хронічного вологого кашлю тривалістю понад 4 тижні, виключення симптомів та інших причин продуктивного чи вологого кашлю (біль у грудях, вдихання стороннього тіла в анамнезі, задишка, кровохаркання, порушення фізичного розвитку, харчування (ядуха/блювання під час прийому їжі), розлади нервової та серцево-судинної систем, рекурентна респіраторна інфекція, імунодефіцит, обтяжений епідеміологічний анамнез щодо туберкульозу, ознаки респіраторного дистрес-синдрому, потовщення на пальцях, деформація грудної клітки, хруст при аускультації легень, зміни на рентгенографії органів грудної клітки, порушення функції легень), купірування кашлю після 2 тижнів перорального прийому антибіотиків. ЗББ також діагностують у пацієнтів, у яких наявні мікробіологічні або клінічні критерії ЗББ, однак розршення кашлю відбувається через 4 тижні антибіотикотерапії. Особливо виділяють рекурентний ЗББ, при якому відмічається >3 епізодів ЗББ за рік. Слід зазначити, що ці критерії не є досконалими, залежать від віку дитини, точності опису симптомів батьками/опікуном, досвіду медичного працівника, доступності різних методів обстеження тощо. Тому ці діагностичні критерії потребують подальшого вдосконалення.

Чому ЗББ є актуальною проблемою сучасної педіатрії?

Результати кількох когортних досліджень, які стосуються ЗББ, обґрунтовують тягар захворюваності, вплив патології на якість життя пацієнтів, застосування лікарських препаратів і частоту відвідувань медичних закладів пацієнтами цієї категорії.

Реальна поширеність ЗББ невідома. Деякі клініки Австралії та Туреччини повідомляли, що ЗББ входить до трьох найпоширеніших діагнозів у дітей із хронічним кашлем (A.B. Chang et al., 2012; J.M. Marchant et al., 2006; S. Asilsoy et al., 2008; G.B. Usta et al., 2014). Зокрема, в одному з австралійських досліджень 41% (142 із 346) дітей із хронічним кашлем мали ЗББ. Патологія частіше зустрічалася у дітей молодшого віку (A.B. Chang et al., 2012). Як свідчать результати кількох досліджень, найчастішими збудниками ЗББ є *St. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*.

Дані щодо впливу ЗББ на якість життя дитини та її батьків обмежені. Однак в одному багатоцентровому дослідженні повідомлялося, що якість життя дітей із ЗББ є такою ж, як у пацієнтів з іншими захворюваннями (бронхіальною астмою, бронхоектатичною хворобою, а також хронічним кашлем, що минув без лікування; P.A. Newcombe et al., 2008; A.B. Chang et al., 2015).

Як правило, до встановлення діагнозу діти із ЗББ відвідують кількох різних спеціалістів та отримують кілька препаратів. Так, у дослідженні, проведеному у м. Шеффілд, було виявлено, що 59% з 81 дитини із ЗББ до встановлення правильного діагнозу отримували лікування від бронхіальної астми (D.E. Donnelly et al., 2007). В іншому австралійському багатоцентровому дослідженні 70% зі 138 дітей із ЗББ отримували лікування від бронхіальної астми, а 76% – відвідували >5 різних фахівців зі скаргами на хронічний кашель (A.B. Chang et al., 2015).

Яке лікування при ЗББ?

Як зазначено у діагностичних критеріях, кашель при ЗББ минає після тривалого курсу антибіотикотерапії (щонайменше 2 тижні). У разі стандартного курсу прийому антибіотика (протягом 5-7 днів) кашель зазвичай рецидивує або повністю не усувається. Деякі діти потребують лікування протягом 4 тижнів. У рандомізованому контрольованому дослідженні було показано, що у дітей, у яких кашель не минав після 2 тижнів прийому антибіотика, мала місце трахеобронхомалія, що потребувала більш тривалого курсу антибіотикотерапії (J.M. Marchant et al., 2012). Згідно з рекомендаціями Британського торакального товариства, діти із ЗББ мають приймати антибіотики протягом 4-6 тижнів (M.D. Shields et al., 2008).

Незважаючи на те, що деякі діти потребують тривалої антибіотикотерапії, розпочинати слід із 2-тижневого курсу, що відповідає сучасним принципам антибактеріального лікування та дає можливість знизити ризик виникнення побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Крім того,

результати нещодавно проведеного дослідження показали, що у дітей, у яких не було досягнуто розрешення хронічного вологого кашлю після 4 тижнів перорального прийому антибіотиків, зростає імовірність виникнення бронхоектазів, що візуалізуються при комп'ютерній томографії (V. Goyal et al., 2014).

Оптимальним варіантом ведення пацієнта з хронічним кашлем є мікробіологічне дослідження мокротиння з нижніх дихальних шляхів перед призначенням лікування. Зокрема, у клінічних настановах Британського торакального товариства до встановлення діагнозу ЗББ рекомендовано виконати посів мокротиння та виключити інші стани, які можуть бути причинами хронічного кашлю. Однак більшість педіатричних пацієнтів із хронічним кашлем — це діти молодшого віку, які не можуть самостійно відкашлювати мокротиння. Тому єдиним шляхом отримання біологічного матеріалу з нижніх дихальних шляхів є бронхоскопія, проведення якої в багатьох клінічних ситуаціях є недоцільним. Коли все ж бронхоскопія проводиться, у просвіті бронхів зазвичай виявляють гнійні виділення та ознаки бронхіту (рис.).

Таким чином, у дітей з ізольованим хронічним вологим кашлем, у яких рентгенографія органів грудної клітки без особливостей, відсутні симптоми й ознаки іншого патологічного стану (аспірації стороннього тіла, муковісцидозу, бронхоектастичної хвороби, туберкульозу тощо), слід запідозрити

ЗББ і рекомендувати пероральний прийом антибіотиків протягом 2 тижнів. Як емпіричну терапію 1-ї лінії найчастіше використовують амоксицилін/клавуланову кислоту (J.M. Marchant et al., 2011). При виборі антибактеріального засобу необхідно враховувати локальну резистентність бактеріальних збудників та розглянути можливість застосування альтернативних антибіотиків для емпіричного лікування (пероральних цефалоспоринів*, ко-тримоксазолу або макролідів, що є препаратами вибору при алергії на пеніцилін). Якщо дитина може відкашлювати мокротиння, слід взяти його зразок для мікробіологічного дослідження. Якщо кашель не минає протягом 2 тижнів, антибіотикотерапію можна продовжити до 4 тижнів. Якщо протягом усього курсу прийому антибіотиків стан дитини не покращився, необхідно провести додаткове обстеження для визначення причини кашлю.

Іноді ЗББ поєднується з іншими захворюваннями (бронхомаліцією, бронхіальною астмою). У таких випадках лікувати необхідно одразу всі захворювання. Важливо також проводити профілактику хронічного захворювання легень і рекомендувати дитині та батькам уникати впливу негативних чинників (тютюнового диму, інших токсичних речовин, які можуть потрапити у дихальні шляхи з навколишнього середовища), своєчасно проводити щеплення, забезпечувати повноцінне харчування наголоосити на важливості фізичних навантажень.

За матеріалами Chang A.B., Upham J.W. et al.
Protracted Bacterial Bronchitis: The Last Decade
and the Road Ahead. *Pediatric Pulmonology*.
2016; 51: 225-242.

Підготувала **Ілона Цюпа**



Рис. Бронхоскопія у різних дітей із ЗББ. У більшості випадків при ЗББ наявний секрет у кількох бронхах та інші ознаки бронхіту (набряк і запалення дихальних шляхів), зокрема бронхомаліяція та слиз (А); гнійні виділення візуалізуються уже в трахеї (Б), але частіше вони локалізуються в бронхах (В – гнійні виділення у бронху правої нижньої частки легені)

*Довідка ЗУ. Серед пероральних цефалоспоринів, які можуть застосовуватися у дітей з інфекціями дихальних шляхів бактеріального генезу, доступний препарат Сорцеф® (фармацевтична компанія «Алкоголі»). Діюча речовина препарату – цефсим – ефективна проти найпоширеніших респіраторних бактерій, включаючи збудники 35Б (St. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis).

СОРЦЕФ®

ЦЕФІКСИМ

ВІРНИЙ ВИБІР



ALKALOID
SKOPJE



СОРЦЕФ®

400 мг таблетки
100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: cefixime;
Лікарська форма: таблетки, гранули для приготування суспензії

Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактами антибіотики. Ціфалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D08.

Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха);
- інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт, бактерійний епіглотит) у випадку відсутності або недостатньої ефективності застосування інших антибіотиків, або в разі розвитку непереносливості лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовидільних шляхів (у тому числі цистит, циститиридит, нирковокальцидоз, пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Проймайте не їзьте/пийте на момент застосування. Залишок курсу лікування становить 7 днів, за необхідності — до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.

Дорослі (вага становить 12 років і вище): якщо тіло більше 50 кг рекомендувана доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу однократно або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.

Дітям (вага менше 50 кг): призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при певній нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C.
Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Алікалоїд АД, Скоп'є.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.

Матеріал призначено для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Дані матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих конференціях, конференціях, симпозіумах з медичною тематикою та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних фахівців.
РП. UA/1157/01/01, наказ МОЗ № 2779 від 02.12.2020 р. UA/1157/02/01, наказ МОЗ № 134 від 26.01.2021 р.



До питання підвищення адаптаційних можливостей організму дітей шкільного віку в умовах затяжної пандемії

У період тривалої пандемії та вимушеного дистанціювання пошук ефективних способів підвищення стійкості організму до інфекції вкрай важливий, особливо у дітей, які часто хворіють. Рекурентні інфекційні захворювання негативно відбиваються на стані адаптаційно-резервних можливостей організму, що призводить до швидкого виснаження захисних сил імунної системи дитини. З метою зниження захворюваності у цієї групи дітей часто призначають імунотропні засоби, віддалені наслідки застосування яких у педіатричній практиці не до кінця вивчені. Тому з цього погляду застосування імунонотрієнтів (вітамінів, мікроелементів, поліненасичених жирних кислот) та імунобіотиків (пре- та пробіотиків) є безпечним у дітей, які часто та тривало хворіють, а також сприяють процесам вікового дозрівання імунної системи.

З метою оперативної комунікації й обговорення нагальних проблем без відриву від робочого місця за ініціативи групи компаній «МедЕксперт» і Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика 18 лютого було організовано фахову школу «Практична педіатрія від А до Я». Вона об'єднала педіатрів, лікарів загальної практики та фахівців суміжних спеціальностей. У рамках заходу керівник відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології (ІПАГ) ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Людмила Вікторівна Квашніна детально висвітлювала одну з актуальних тем сьогодення – комплексного підвищення адаптаційних можливостей організму дітей шкільного віку під час епідемії.



Л.В. Квашніна

— Період шкільного навчання з постійним переходом на дистанційний варіант і зміною способу існування не тільки для дитини, а й для всієї родини стає фактором ризику розвитку хронічного стресу, внаслідок якого порушуються пристосувальні реакції організму (дезадаптація).

Визначені найбільш характерні клінічні симптоми, які супроводжують період дезадаптації. У цей період у дітей можуть відмічатися катаральні явища (виділення з носа, гіперемія мигдаликів та ін.), реакції з боку регіонарних периферичних лімфатичних вузлів, зниження тону м'язів і турбору тканин, вегето-судинні реакції (холодні кінцівки, блідість і мarmorовість шкіри), дихальні пароксизми, реакції з боку серцево-судинної системи (приглушеність тонів, тахікардія тощо), а також загострення і клінічна маніфестація алергічних проявів. Майже у всіх дітей розвиваються поведінкові зміни у вигляді порушень сну, апетиту, емоційної

лабільності та внутрішнього напруження. У більшості дітей захворювання мають гострий перебіг із різною циклічністю і тривалістю, що додатково виснажує адаптаційно-резервні можливості організму.

З метою підвищення функціональної активності імунної системи у дітей з рекурентними хворобами органів дихання у гострий період респіраторних захворювань призначають імуномодулятори різного походження. Проте ці засоби не можна використовувати щомісяця, особливо в дітей у критичні періоди розвитку імунної системи.

Призначення імунонотрієнтів (вітамінів, мікроелементів, поліненасичених жирних кислот) та імунобіотиків є безпечним, оскільки їх застосування відповідає процесам вікового дозрівання імунної системи. Тому цю групу засобів можна використовувати у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями (РРІ) як у гострий період, так і в період реконвалесценції. Підвищена

увага до імунонотрієнтів та імунобіотиків зумовлена тим, що сьогодні якість продуктів є недостатньо високою, це призводить до дефіциту певних життєво важливих для організму нутрієнтів.

Згідно з результатами досліджень ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», протягом 2015-2018 рр. рівень забезпечення вітаміном D у дітей віком від 1 до 16 років (визначений за вмістом 25-гідроксисолекальциферолу – 25(OH)D₃ – у сироватці крові) є недостатнім. Крім того, під час бактеріологічного обстеження групи клінічно здорових дітей перших 3 років життя було виявлено, що частота асоціацій патогенних мікроорганізмів (переважно стафілококів, клебсієл та грибів роду *Candida*) з віком збільшується і у 36 міс досягає 68%. Патогенні штами стафілокока були виявлені у 17,0-32,5% дітей залежно від віку, а клебсієлу та протей ідентифікували у 32 та 22% випадках відповідно. Паралельно зі збільшенням частки патогенної флори у мікробіоті здорових дітей раннього віку спостерігалось наростання дефіциту лакто- та біфідобактерій, який у 6-12 міс складав 46% (відповідно Іg 5,0 КУО/г та 6,2 КУО/г), 12-18 міс – 58% (відповідно Іg 5,4 КУО/г та 6,6 КУО/г) та 19-36 міс – 64% (відповідно Іg 5,8 КУО/г та 6,4 КУО/г). Таким чином, з віком (до 3 років) частка факультативної корисної мікрофлори зменшувалася.

Варто також звернути увагу на дітей, народжених шляхом кесаревого розтину, які входять до групи підвищеного ризику розвитку порушень мікробіоценозу кишечника. У таких дітей нормальна флора відновлюється не раніше ніж через 6 міс порівняно з народженими шляхом фізіологічних пологів. У результаті бактеріологічного дослідження випорожнень здорових дітей перших 3 років життя та імуних факторів у копрофільтраті було виявлено недостатність місцевого імунітету. За даними, отриманими ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» протягом 2012-2019 рр., у дітей 6-7 років життя найбільш виражені зміни відмічалися з боку місцевого імунітету.

У відновленні та підтримці захисних сил організму окремої уваги заслуговує вітамін D, дія якого тісно пов'язана з двома добре відомими механізмами впливу на фізіологічні процеси. На рівні геному метаболіти вітаміну D₃ проявляють ефект, близький до такого стероїдних гормонів. Дигідроксиметаболіти, потрапляючи в клітину-мішень, зв'язуються зі своїми специфічними рецепторними білками. Встановлено, що у вільному стані рецептор міститься у цитоплазмі, де відбувається його зв'язування з гормоном. Утворений гормон-рецепторний комплекс переноситься до ядра клітини і взаємодіє з певними ділянками молекули ДНК. Результатом такої взаємодії є біосинтез нових молекул мРНК і трансляція відповідних білків, що беруть участь у гормональній відповіді. Другий механізм дії вітаміну D₃ проявляється через мембрану. Встановлено, що гормонально активні форми вітаміну D₃ регулюють активність ферментів *in vitro* на ізолюваних

мембранних везикулах при відсутності гормонального рецептора, генної транскрипції та синтезу нових білків, це вказує на їх вплив безпосередньо на плинність мембран і їх функцію та забезпечення мембранотропного ефекту.

Сьогодні проводиться багато досліджень, зосереджених на вивченні впливу різних доз вітаміну D на імунну систему при COVID-19. Згідно з сучасними настановами, профілактична доза вітаміну D складає 1000-2000 МО, в рамках амбулаторного лікування – 3000-4000 МО та при критичних станах – до 100 000 МО. Відкриття рецепторів до кальцитріолу на багатьох клітинах імунної системи, а також спроможності мононуклеарних фагоцитів до продукції 1,25(OH)2D₃ стало доказом участі вітаміну D у функціонуванні імунної системи.

Основним механізмом протиінфекційної дії вітаміну D є його здатність індукувати утворення в макрофагах, нейтрофілах та епітеліальних клітинах бета-дефензинів і каталіцидину, які викликають загибель мікроорганізмів в автофагосомах, проявляючи активність щодо бактерій, вірусів, грибів. Взаємодія інфекційних агентів із макрофагом через toll-like рецептори призводить до індукції транскрипції в клітині мітохондріального ферменту 1-альфа-гідроксалази і рецепторів вітаміну D. Внаслідок цього в реакції, що каталізується цим ферментом, відбувається посилення внутрішньоклітинного синтезу у 25(OH)D₃ його активної форми – 1,25(OH)2D₃. Останній у комплексі з рецепторами вітаміну D на генному рівні підвищує експресію молекул каталіцидину, які потім транспортуються у фагосоми, де реалізують свої антибактеріальні властивості. Крім того, 1,25(OH)2D₃, що утворюється в макрофагах, може викликати паракринні ефекти, впливаючи на функцію моноцитів і Т-лімфоцитів.

Підвищення експресії протимікробних пептидів імуноцитами в разі стимуляції toll-like рецепторів з участю вітаміну D супроводжується одночасним пригніченням продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (IL)-1β, IL-12 і фактора некрозу пухлини).

Вітамін D також інгібує проліферацію В-лімфоцитів, їх диференціювання на плазмодити, продукцію імуноглобулінів і сприяє індукції регуляторних Т-клітин, що призводить до зменшення вироблення прозапальних цитокінів (IL-17, IL-21) і збільшення вироблення протизапальних цитокінів (IL-10). Протизапальна роль вітаміну D пояснює його захисні властивості в разі імунної гіперреактивності та «цитокінового шторму» у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19.

Важливою функцією вітаміну D є його здатність інгібувати диференціювання та дозрівання дендритних клітин із незрілим фенотипом. Це відіграє вагомий роль у запобіганні аутоімунним захворюванням і підтриманні оптимальної імунологічної толерантності.

АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ

вітамін D₃ для попередження і лікування ГРІ та їх ускладнень

ОПТИМІЗУЄ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ

Вітамін D₃ на основі наноміцел

по 1 дозі (500 МО) на добу

Лінійка масляних капсул вітаміну D₃

по 1-2 капсули на добу

по 1 дозі (600 МО) на добу

по 1-2 капсули на добу

ПРОФІЛАКТИЧНА ДОЗА:
по 1000 – 2000 МО щоденно курсами

ТЕРАПЕВТИЧНА ДОЗА:
від 4000 МО в залежності від ступеню дефіциту вітаміну D₃ з переходом на профілактичну дозу

Численні дослідження впливу вітаміну D на імунну систему людини проводилися у всьому світі. Так, згідно з результатами третього Національного дослідження здоров'я та харчування населення США (2009), Європейського та Північноамериканського товариств дитячої гастроентерології, гематології та нутриціології (2013), встановлено виражений зворотний пропорційний зв'язок між концентрацією 25(OH)D₃ у сироватці крові та рівнем захворюваності на гострі респіраторні та кишкові інфекції. Таким чином, дефіцит вітаміну D підвищує ризик захворіти на грип та гострі інфекції дихальних шляхів. Дослідження, проведене у Японії у 2010-2013 рр., дало змогу виявити, що додаткове введення вітаміну D₃ в дозі 1200 МО/добу школярам дозволяло зменшити захворюваність на грип до 42% (відносний ризик — ВР = 0,58; 95% довірчий інтервал — ДІ = 0,34-0,99; p=0,04). У серії інших досліджень на фоні прийому вітаміну D спостерігалось зниження ризику розвитку нападів бронхіальної астми та підвищення ефективності терапії кортикостероїдами; зменшення частоти гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) у дітей дошкільного/раннього шкільного віку протягом 3-місячного прийому вітаміну D взимку (ВР 0,52; 95% ДІ 0,31-0,89); на 22% зменшення частоти пневмонії на фоні антибіотикорезистентності та її рецидивів у малюків віком 1-36 міс (ВР 0,78; 95% ДІ 0,64-0,94; p=0,01) при застосуванні ударної дози вітаміну D₃ (100 000 МО) та збільшення ризику розвитку ГРІ у новонароджених і дітей із субклінічною формою його дефіциту.

Дослідження, проведені в Україні у 2010-2019 рр. на базі ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової, свідчать про наявність змін гуморального імунітету у дітей із рахітом і РРІ дошкільного та шкільного віку, а саме: зниження рівня IgG та IgA, зміну кількості Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій (Т-хелперів), зниження вмісту білків С3 та С4 системи комплементу; порушення місцевого імунітету, зниження рівня секреторного IgA, IgG та IgM, зменшення кількості лізоциму. Зміни в імунному статусі дітей із рахітом пояснюють причину збільшення у них захворюваності на ГРІ, алергічну патологію, вищу схильність до хронізації запальних процесів верхніх і нижніх дихальних шляхів.

Добре відома роль пробіотичних бактерій у модуляції імунної відповіді (посилення продукції антитіл, активності природних клітин-кілерів, модуляція активності дендритних клітин, трансдукції сигналу через NF-κB і AP-1, зміна продукції цитокінів, індукції PPAR гамма, модуляція апоптозу, пригнічення активності протеасом); посиленні функції епітеліального бар'єра через підвищення функції «щільного зв'язування» (з англ. tight junction) продукції мукусу, глікозилюванні епітеліальних клітин, продукції sIgA та посиленому травленні й абсорбції поживних речовин, а також у забезпеченні антимікробних ефектів (зниження рН у просвіті кишечника, стимуляція секреції дефензинів, вироблення антимікробних пептидів, пригнічення інвазії патогенних бактерій, блокада адгезії бактерій до епітеліальних клітин, вивільнення NO; R. Penner et al., 2005).

Таким чином, враховуючи результати попередніх досліджень, поєднане застосування вітаміну D та пробіотика є вдалим способом підвищення імунних сил організму людини. Важливим у підвищенні адаптаційних можливостей є також дотримання оптимального режиму дня, раціональне збалансоване харчування, дозовані фізичні навантаження, забезпечення індивідуального підходу до загартовування, проведення профілактичних щеплень, періодичне відвідування басейну, сауни, масаж, лікувальна фізкультура при потребі, за можливості — обмеження постійного перебування в дитячому колективі в ранньому та дошкільному віці, своєчасна підготовка до вступу в дошкільний заклад чи школу, застосування заходів, які полегшують адаптацію до дошкільної установи або школи з корекцією супутніх відхилень у стані здоров'я. Вибір засобів і методів оздоровлення

та реабілітації здійснює педіатр або лікар загальної практики протягом усього спостереження за дитиною, яка часто хворіє.

Крім того, важливо запобігати дефіциту вітаміну D₃ у вагітних і дітей. З метою антенатальної профілактики рахіту здоровим жінкам на 28-32-му тижні вагітності слід щоденно вживати вітамін D₃ у профілактичній дозі 1000 МО (у групах ризику — 2000 МО) протягом 6-8 тижнів у комплексі з омега-3 жирними кислотами для повноцінного розвитку когнітивних здібностей і зорового аналізатора у дітей. Доза вітаміну D₃ у доношених здорових дітей з 2-го місяця життя складає 1000 МО, а на 2-му, 6-му, 10-му місяцях — 2000 МО; її слід приймати щоденно протягом 3 років за винятком літніх місяців. До 3-річного віку слід проводити по 3 профілактичних курси прийому вітаміну D₃ на рік з 3-місячними інтервалами. Доза вітаміну D у дітей раннього віку, що часто хворіють на респіраторні захворювання, має складати не менше 4000 МО щоденно протягом 30 днів, далі — 2-3 курси на рік по 2000 МО протягом 30 днів.

Згідно з рекомендаціями Глобального консенсусу з профілактики рахіту (2016), дітям 1-го року життя вітамін D необхідно призначати в дозі 400-1000 МО на добу (максимально до 2000 МО), у віці від 1 до 18 років — 600-1000 МО (максимально до 4000 МО), дорослим від 18 до 65 років — 600-2000 МО (максимально 4000 МО), а при ожирінні — до 10 000 МО на добу. Терапевтичні дози вітаміну D у разі наявності дефіциту складають 1000 МО — у новонароджених, 1000-3000 МО — у дітей віком від 1 до 12 міс, 3000-5000 МО — від 1 до 18 років та 7000-10 000 МО — у дорослих щоденно протягом 1-3 міс.

Забезпечення організму достатнім рівнем вітаміну D дозволяє на 85% знизити частоту розвитку діабету 1 типу (E. Hyrponen et al., 2001), на 95% зменшити біль у спині (L. Wang et al., 2012). Рівень 25(OH)D₃ >40 нг/мл асоційований зі зниженням ризику розвитку діабету 2 типу на 33% (Y. Song et al., 2013). Збільшення його рівня на кожні 10 нг/мл знижує ризик виникнення преєклампсії, передчасних пологів, гестаційного діабету і бактеріального вагінозу (B.W. Hollis et al., 2011), тоді як зниження >24 нг/мл підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень (L. Wang et al., 2012).

На фармацевтичному ринку представлені різні метаболіти вітаміну D та їх хімічні модифікації, які відрізняються за своїми фармакологічними ефектами. Холекальциферол або кальцифедіол застосовують у пацієнтів з нормальною функцією нирок для корекції дефіциту вітаміну D. Кальцитріол (1,25(OH)2D₃) володіє найбільш вираженим гіперкальціємічним ефектом, у тому числі у пацієнтів із нирковою недостатністю, й істотно інгібує активність прищитоподібних залоз (секрецію паратгормону). 3-Епі-кальцитріол (3-епі-1,25(OH)2D₃) — сильний інгібітор секреції паратгормону з ослабленим гіперкальціємічним ефектом. У новій молекулі — BXL-01-002-elocalcitol — відсутня гіперкальціємічна активність. Альфа-кальцидол (1-(OH)D₃) призначають для лікування остеопорозу та дисфункції нирок при гіперпаратиреозі (S. Mazzaferro et al., 2014). Проте якщо остаточна причина його дефіциту невідома, варто призначати холекальциферол.

Препарати холекальциферолу випускає, зокрема, фармацевтична компанія «Польфарма». У зручній і безпечній лікарській формі водного розчину для перорального прийому у флаконах по 10 мл зі спеціальною піпеткою (в 1 краплі міститься 500 МО вітаміну D) виготовляється препарат Аквадетрим. Олідетрим КІДС — жиророзчинні краплі, які додатково містять омега-3 жирні кислоти та вітаміни А, Е, Олідетрим — капсули, що включають вітамін D у дозі 1000, 2000 та 4000 МО.

Перевагу водним розчинам вітаміну D слід надавати при порушеннях всмоктування у дітей груп ризику та недоношених через створення меншого навантаження

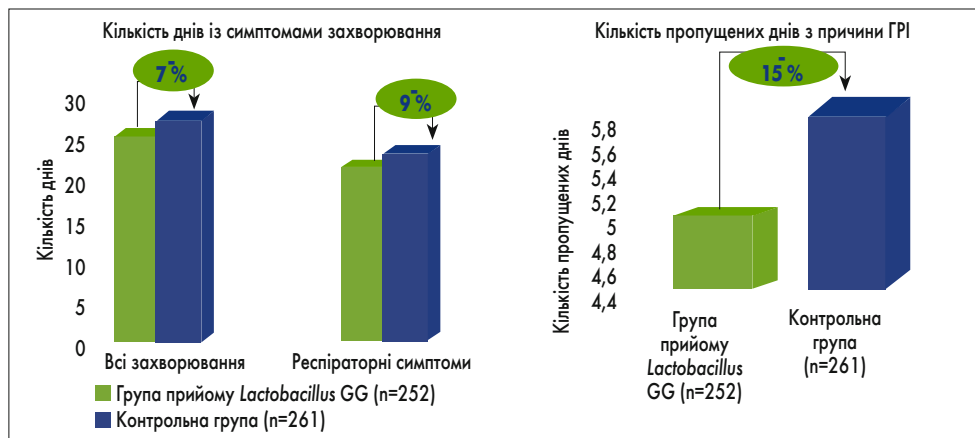


Рис. Вплив пробіотика з *Lactobacillus GG* на частоту та тяжкість ГРІ. Дані рандомізованого плацебо-контрольованого багатоцентрового дослідження

на недостатньо зрілу ферментну систему кишечника малюка. При застосуванні водного розчину ефект зберігається до 3 міс та є тривалішим порівняно з олійним, тривалість дії якого складає 4-6 тижнів.

Варто пам'ятати й те, що слід поєднувати призначення вітаміну D з препаратами кальцію, оскільки рецептор вітаміну D може активувати 2727 генів (з 25 000), але без кальцію вітамін D не може включити 525 кальційзалежних білків. Проте якщо доза вітаміну D складає більше ніж 3000 МО, не потрібно призначати кальцій у дозі понад 500 мг через можливі небажані порушення з боку серцево-судинної системи (M. Wacker et al., 2013).

Крім вітаміну D, важливе значення у підтримці належного стану імунної системи належить пробіотичним штамам, представленим у синбіотикі Ацидолак (фармацевтична компанія «Польфарма»). В 1 саше містяться два активних компоненти — пробіотик *Lactobacillus rhamnosus GG* 4x10⁹ КУО та пребіотик у вигляді фруктоолігосахаридів, який сприяє підвищенню активності штаму. Доза синбіотика Ацидолак складає 1-2 саше на добу залежно від віку.

Згідно з даними рандомізованого плацебо-контрольованого багатоцентрового дослідження впливу пробіотика з *Lactobacillus GG* на частоту та тяжкість ГРІ за участю 571 учасника, спостерігалось зменшення частоти розвитку ГРІ та кількості пропущених з приводу захворювання днів (рис.), ризику розвитку ускладнень ГРІ (на 22% — гострого отиту, на 14% — гострого синуситу, на 10% — гострого бронхіту) та на 18% — потреби у використанні антибіотиків. Крім того, застосування пробіотика з *Lactobacillus GG* у малюків перших 7 міс життя супроводжувалося в 1,13 разу рідшими повторними епізодами ГРІ, у 2,27 разу меншою кількістю випадків гострого середнього отиту та в 1,93 разу нижчою потребою у призначенні антибіотиків (K. Hatakka et al., 2001).

Таким чином, безпечний комплексний підхід із застосуванням вітаміну D, омега-3 жирних кислот і пробіотиків (симбіотиків) дозволяє підвищити адаптаційні можливості у дітей шкільного віку в період тривалого карантину та порушень процесів адаптації.

Підготувала Ірина Неміш



ацидолак

АЦИДОЛАК ДІЕ —
ІМУНІТЕТ
ТА ЖИВОТИКИ
РАДІЮТЬ

Рекомендоване дозування
× 1-2 САШЕ
на добу 2-3 тижні курсами
(2-3 курса на рік)

ацидолак
Дітячий ацидолак
Лактобактерії
Лактобактерії
Лактобактерії

Lactobacillus rhamnosus GG
4x10⁹ (4 млрд) КУО

Фруктоолігосахариди

ДЛЯ ДІТЕЙ ТА ДОРОСЛИХ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

СПРИЯЄ НОРМАЛЬНОМУ ФУНКЦІОНУВАННЮ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Ацидолак. Висновок. Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 8/1068 від 03.04.2018 р.
З інформацією про препарати Ви можете ознайомитися в інструкції для медичного використання. За додатковою інформацією щодо препаратів Ви можете звернутися до ТОВ «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87.
Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів Ви можете до
ТОВ «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел.: (044) 498-90-07, (066) 416-57-15, або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти, **Б.Л. Галушко**, кафедра педіатрії післядипломної освіти, **С.Д. Юр'єв**, асистент кафедри клінічної імунології та алергології з курсом медичної генетики, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Клінічне значення визначення фракції оксиду азоту у повітрі, що видихається

Проблема алергії у дітей та дорослих із кожним роком стає все більш гостро в Україні та світі. У розвинених країнах майже 40% людей страждають від алергічного риніту (L.M. Wheatley, A. Togias, 2015), atopічний дерматит турбує приблизно 20% населення (S.F. Thomsen, 2014), 6% мають алергію на один або більше продуктів харчування (S.H. Sicherer, H.A. Sampson, 2014). Окремо слід виділити бронхіальну астму (БА) – захворювання, яке суттєво впливає на якість життя. На БА страждають від 1 до 18% населення, розповсюдження хвороби залежить від країни (Global Initiative for Asthma, 2015). Згідно з даними ВООЗ, 235 млн людей в усьому світі страждають на БА. У зв'язку з цим дуже актуальною є проблема діагностики БА в різних країнах – як у дітей, так і дорослих. Науковці з року в рік розробляють нові методи досліджень та скринінгу для більш швидкої діагностики БА, запроваджують їх у протоколи досліджень, що допомогло б уникнути ускладнень.

БА – це гетерогенне захворювання, яке характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Основними симптомами є кашель, візінг, задишка, які можуть турбувати з різною періодичністю – від щоденних нападів до декількох випадків на тиждень чи місяць – і посилюватися під час фізичних навантажень та сну (Global Initiative for Asthma, 2020). БА має різні фенотипи, що ускладнює її діагностику. Через те що діагноз БА комплексний, він не може бути встановлений на основі самих лише скарг, а тому потребує якісної діагностики. Запідозрити БА ми можемо при частих обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, наявності сенсibiliзації до алергенів, гіперреактивності бронхів. Проблемою залишається неспецифічність усіх цих ознак, їх неправильна інтерпретація клініцистом. До того ж серед діагностичних засобів немає специфічного дослідження, яке могло б вказати на наявність БА прямо, а не опосередковано. Усе це викликає проблеми при встановленні заключного діагнозу. Застаріла матеріально-технічна база та відсутність можливості проведення спірометрії з бронхолітиками короткої дії в більшості діагностичних закладів, а також обмеження по досягненню 6-річного віку створює гостру необхідність у якісному скринінговому дослідженні.

Згідно з дослідженнями D. Shawn та співавт. (2017), помилковий діагноз БА був встановлений 33% досліджуваних пацієнтів, через що їм довелося отримувати непотрібну терапію, яка мала негативний вплив на якість життя. Адекватний терапевтичний контроль за БА дозволяє людині вести повноцінне життя. Важливим компонентом є застосування мінімальних доз інгаляційних стероїдів, що дозволяють тримати симптоми захворювання під контролем. Потреба у протиастиатичних препаратах та їх дози мають періодично переглядатися лікарем і залежать від стану пацієнта, а також від показників інструментальних досліджень. Тому необхідні надійні методи діагностики.

Серед інструментальних досліджень для діагностики БА важливим є визначення функції зовнішнього дихання до та після застосування бронходилататорів короткої дії; наявність гіперреактивності бронхів є діагностично значущою ознакою при встановленні діагнозу БА. Проблемою діагностики залишаються вікові обмеження: проведення проби дозволяється у дітей старше 6 років, що є неабиякою проблемою через епідеміологію БА в дитячому віці.

БА є частим хронічним захворюванням у дітей. Згідно з дослідженнями, 4-7% дітей страждають на БА та отримують лікування; приблизно стільки ж дітей мають симптоми, подібні до БА, без встановленого діагнозу; 20-30% дітей раннього віку страждають від симптомів експіраторної задишки щонайменше 1 раз упродовж першого року життя; 10% дітей мають повторні епізоди візінгу і 2% дітей були госпіталізовані з цієї причини (A. Pelkonen, M. Makela, 2017). Тест із біговим навантаженням також не вирішує проблеми

діагностики БА у дітей раннього віку. Допомогти в цьому можуть наступні обстеження: IgE-опосередкована алергія може бути виявлена або за допомогою шкірних прик-тестів, або шляхом вимірювання специфічних IgE у сироватці крові, дослідження еозинофілії крові та мокротиння. Найсучаснішим і високоспецифічним у цьому плані є дослідження рівня FeNO (fraction of exhaled NO) – фракції оксиду азоту в повітрі, що видихає людина (A. Nassuria, A. Michils et al., 2014).

Мета роботи: узагальнити літературні дані та особисті спостереження щодо визначення FeNO, яка здійснюється у механізмі розвитку алергічного запалення дихальних шляхів, і дослідження діагностичної та прогностичної ролі при atopічних захворюваннях у дітей.

Оксид азоту – це неорганічна сполука, за звичайних умов є безбарвним газом. Ця молекула бере участь у різних метаболічних процесах нашого організму, виступаючи медіатором. Відома її участь у таких фізіологічних процесах, як регуляція артеріального тиску, передача нервових імпульсів, зсідання крові та імунна відповідь. Азот у легенях і дихальних шляхах відіграє роль вазо- і бронходилататора, нейротрансмітера і запального медіатора.

Функція оксиду азоту пов'язана з алергічними запаленнями дихальних шляхів, у тому числі і при БА. У пацієнтів із БА відмічалось зростання рівня виділення ферменту NO-синтетази в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, що вказує на його роль у патогенезі цього захворювання (F.H. Guo et al., 2000). У 1980-х рр. вперше було визначено, що оксид азоту виконує роль сигнальної молекули в живих організмах. У 1991 р. вчені з Каролінського інституту Швеції вперше дослідили, що у людей під час видиху виділяється оксид азоту (Gustafsson, 1991). Наступним кроком був опис зв'язку між оксидом азоту та запаленням дихальних шляхів при БА в 1996 р. (S. Kharitonov, 1996; J. Lundberg, 1996).

Сьогодні дослідження на визначення FeNO для діагностики і корекції лікування алергічних захворювань містяться у закордонних гайдлайнах і наукових дослідженнях (GINA, 2019a; SIGN158, 2019; Hong, 2018).

Донедавна роль FeNO у розвитку алергічних реакцій не була достатньо вивчена. Перші клінічні дослідження і рекомендації по визначенню фракції оксиду азоту для діагностики БА були опубліковані Американською торакальною спілкою (Dweik, 2011), були підтримані Американською колегією та Американською академією з вивчення алергії, астми та імунології (Zitt, 2012).

Роль оксиду азоту в діагностиці пов'язана з механізмом його вироблення. Імунні відповіді 1 і 2 типу регулюються субпопуляціями клітин CD4+, а саме – Т-клітинами, більш відомими як Т-хелпери 1 і 2 типу. Т-хелпери-1 виділяють інтерлейкін (IL)-2, γ -інтерферон, α -лімфотоксин і стимулюють імунітет 1 типу,



Ю.В. Марушко



С.Д. Юр'єв

що відповідає за фагоцитарну активність. Т-хелпери-2 виділяють IL-4, IL-5, IL-13 і стимулюють імунітет 2 типу, що проявляється високими титрами антитіл і підвищеною продукцією еозинофілів. Імунні відповіді в дихальних шляхах, що базуються на реакціях 2 типу, пов'язані з atopічними захворюваннями, такими як БА, та опосередковані еозинофілами, опастими клітинами, базофілами, Т-хелперами-2, лімфоїдними клітинами 2 групи та В-клітинами, що, у свою чергу, продукують IgE. Алергічне запалення дихальних шляхів викликається активацією антигенспецифічних Т-хелперів-2, які продукують різноманітні запальні цитокіни. З IL-4 та IL-13 індукуються транскрипція генів для отримання ферменту – індукованої синтази оксиду азоту (iNOS) в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, які потім каталізують вироблення оксиду азоту з L-аргініну в клітинах і його подальше виділення через дихальні шляхи (Godar, 2018). Покрокова схема вироблення оксиду азоту в епітелії бронхів має наступний ланцюг: потрапляння алергену на епітелій – захоплення дендритними клітинами – виділення цитокіну IL-4 – активація Т-хелперів-2 – виділення цитокіну IL-13 – активація транскрипції генів через систему STAT-6 для виділення iNOS – утворення із L-аргініну і вивільнення оксиду азоту з епітеліальних клітин під дією iNOS (R.G. Knowles, S. Moncada, 1994).

Вимірювання FeNO має велике значення у медичній практиці. Воно допомагає у дослідженні респіраторних симптомів при довготривалому кашлі невідновленого генезу, у визначенні еозинофільного фенотипу БА, в оцінці ефективності протизапальної терапії глюкокортикостероїдами (ГКС), у моніторингу динаміки стану пацієнта з персистуючою БА. Вимірювання FeNO є діагностичним методом для визначення необхідності зміни дози протизапальних препаратів, для контролю за виконанням пацієнтом рекомендацій щодо лікування, а також для оцінки ступеня алергічного запалення при супутніх захворюваннях, які можуть мати вплив при клінічному огляді, таких як ожиріння, астено-невротичні стани, гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба тощо (R. Zeiger, M. Schatz et al., 2011).

В основі розвитку БА, особливо у дітей, часто наявне саме еозинофільне запалення дихальних шляхів, яке можна дослідити за допомогою вимірювання FeNO, що прискорить встановлення діагнозу. Вчасне призначення лікування, а також подальший розвиток досліджень і технологій у цьому напрямку дозволять швидше встановити діагноз і попередити ускладнення. Згідно з багатьма науковими роботами, дослідженнями й гайдлайнами (NHLBI, 1991; NHLBI, 2007; GINA, 2019a; Mazurek, 2018; Fletcher, 2015), точних даних стосовно розподілу на різні фенотипи астми немає, однак в останніх дослідженнях бельгійських вчених серед пацієнтів із тяжкою формою БА було виявлено досить висока частота еозинофільного фенотипу запалення. Так, за даними дослідження Бельгійського алергологічного центру, виявлено, що 55% пацієнтів мають еозинофільний тип запалення дихальних шляхів (еозинофіли $\geq 3\%$), у 21% хворих визначається нейтрофільний фенотип (нейтрофілів $\geq 76\%$), у 18% – малогранулоцитарний, у 6% – змішаний (Schleich, 2014).

Визначення рівня FeNO при клінічній оцінці стану пацієнта може виявити запалення дихальних шляхів та допомогти лікарю в належній класифікації астми у пацієнта і полегшенні його стану через індивідуальний підбір терапії (Fajt, 2015; Bush, 2016; Pavord, 2017). Сьогодні золотим стандартом є оцінка еозинофілії мокротиння для виявлення алергічного запалення дихальних шляхів. Проведення цього дослідження досить складне, тому його використання обмежене високо-спеціалізованими центрами, через що воно проводиться значно рідше, ніж визначення рівня FeNO. Під час клінічних досліджень з порівняння двох видів діагностики було встановлено наступне: FeNO має високу чутливість, специфічність і добре корелює з еозинофілами мокротиння та провокативними бронхіальними тестами (Smith, 2004; Schleich, 2012; Attanasi, 2016). При аналізі інших інструментальних досліджень для діагностики астми — спірометрії, бронхіальної провокації з тестом на оборотність обструкції бронхів — визначення FeNO показало наявність кореляції з ними (Karrasch, 2017).

Важливою особливістю астми є її персистуючий перебіг, що характеризується зміною вираженості запалення дихальних шляхів і сили прояву симптомів у різні періоди. До симптомів персистенції варто віднести: часті прояви симптомів (щонайменше 2 епізоди впродовж 6 тижнів), їх тяжкість, що проявляється повторними госпіталізаціями. Дитина може мати стійкі симптоми вже після першого епізоду візиту і потребувати використання бронходилататорів частіше 2 днів на тиждень упродовж більше 1 місяця. Визначення рівня FeNO може бути застосоване для моніторингу стану таких пацієнтів (P.E. Silkoff, M. Lavolette, D. Singh, 2016). У дослідженнях було встановлено, що регулярний контроль рівня FeNO допомагає набагато краще запобігати загостренням, які потребують стаціонарного лікування. Так, підвищення рівня FeNO прогностично вказувало на зменшення ефективності терапії і важливості коригування дози. Такий спосіб допомагає визначити ступінь дії алергену на бронхи у момент виміру і попередити виражену обструкцію ще на початку виникнення запалення (R. Arnold, A. Layton, M. Massanari, 2018).

Згідно з рекомендаціями та настановами (Gina, 2019a), медикаментозну терапію слід відмінити, коли у дитини немає симптомів впродовж 6-12 місяців і функція зовнішнього дихання не порушена (наприклад, без симптомів упродовж усього сезону, коли раніше спостерігалися симптоми). З цього часу ліки застосовують лише за потребою. Часто дитина виконує фізичні вправи не активно і оцінка толерантності до фізичного навантаження є складною, а виконання тесту на відкритому повітрі може бути критерієм для оцінки стану лише через 3-6 місяців після припинення прийому ліків. Такі широкі межі діагностики можуть вплинути на повернення симптомів астми, тоді як визначення рівня FeNO дозволить більш специфічно розпізнати повернення запалення і підібрати необхідну дозу препарату та період прийому.

Для усіх досліджень важливою є їх стандартизація. Сьогодні прийнята наступна шкала для інтерпретації показників FeNO. При низькому рівні (до 25 ppb у дорослих і до 20 ppb у дітей) еозинофільне запалення і ефективність застосування ГКС малоімовірні. При високому рівні FeNO (більше 50 ppb у дорослих і більше 35 ppb у дітей) еозинофільне запалення найбільш вірогідне, а при клінічних проявах захворювання рекомендовано застосування ГКС. Показники FeNO між 25 і 50 у дорослих (20 і 35 у дітей) інтерпретуються клініцистом з огляду на інші показники, які залежать як від стану, так і від проявів захворювання. У теперішній час на практиці застосовують сучасні прилади для вимірювання FeNO (NIOX VERO). Автори статті мають великий досвід застосування у клінічній практиці цього приладу.

На рівень FeNO можуть впливати різні чинники, такі як: методика виміру, швидкість, з якою видихається повітря, домішки екзогенного та назального оксиду азоту, тип аналізатора, фізикальні данні (вік, зріст, маса тіла, стать), куріння, застосування медичних препаратів, генетичні особливості, наявність atopічних станів, харчування.

Спектр застосування FeNO досить широкий. Можливе застосування FeNO при діагностиці та лікуванні БА у людей, які не мають відповіді на традиційну

терапію і проходять лікування за допомогою моноклональних антитіл до IgE (омалізумаб), IL-5 (меполізумаб) і IL-4 рецепторів (дупілумаб). Згідно з даними дослідження, яке було проведене в Нідерландах, серед хворих, що мають проблеми з контролем астми (загострення більше 3 разів на рік або потреба у госпіталізації через тяжкий перебіг), у 20,5% випадків причиною була саме рефрактерність до стероїдної терапії, що складає 3,6% від усього дорослого населення, що страждає на БА (Hekking, 2018). Таким людям необхідна терапія препаратами моноклональних антитіл. Визначення рівня FeNO дає змогу одночасно підбирати пацієнтів, які не мають відповіді на терапію ГКС, через відсутність зниження рівня оксиду азоту після застосування традиційної терапії, і спостерігати за відповіддю на застосування моноклональних антитіл разом із прогнозуванням перебігу. У рекомендаціях з діагностики і моніторингу тяжкого перебігу БА послідовно пропонується використовувати алгоритм на основі спірометрії та FeNO для визначення пацієнтів із запаленням дихальних шляхів під час їх терапії (GINA, 2019b). Перевага моніторингу рівня FeNO полягає у його доступності на місці проведення терапії, що дозволяє лікарям приймати рішення про лікування під час візиту пацієнта. Без вимірювання рівня FeNO оцінити відповідь на пробний курс моноклональних препаратів досить важко. Застосування цього методу допомагає визначити відповідь на прийом омалізумабу і значно зменшує загальні витрати (Brooks, 2019). Визначення рівня FeNO також може бути корисним для моніторингу рецидиву астми після відміни омалізумабу. Останнім часом дослідження описувало результати лікування пацієнтів, які проходили терапію принаймні 5 років. Підвищення рівня FeNO після припинення прийому омалізумабу прямо співвідносилось зі збільшенням ризику загострень та рецидивів астми (Ledford, 2017). І навпаки, було показано, що визначення рівня FeNO допомогло виявити пацієнтів, які мали стійкий ефект після тривалої терапії. Встановлено зв'язок між рівнем FeNO і покращенням стану пацієнта при терапії омалізумабом. Під час дослідження проводили анкетування пацієнтів щодо основних покращень після прийому омалізумабу протягом 1-4 років і проводили паралелі з рівнем FeNO. Зменшення рівня FeNO корелювало з полегшенням стану пацієнтів (Solidoro, 2019). Роль FeNO при застосуванні моноклональних антитіл продовжує досліджуватися з урахуванням усіх нових даних, що з'являються.

Спектр використання методу вимірювання рівня FeNO поступово стає ширшим, але сьогодні немає достатньої кількості даних для його впровадження в інші клінічні рекомендації.

Оксид азоту — це патофізіологічно один із медіаторів легеневої гіпертензії (J.F. Dummer, M.J. Epton, J.O. Cowan, 2009). Він є найбільш вивченим продуктом NOS. Проте рівень оксиду азоту залежить не тільки від неї, через що зниження активності iNOS не завжди співвідноситься зі зміною його концентрації. У хворих на легеневу гіпертензію рівень FeNO, як правило, низький (F.T. Kaneko, A.C. Arroliga, R.A. Dweik, 1998). Проблема легеневої гіпертензії є значно ширшою і не окреслюється просто недостатністю вазодилататорів, проте інгаляції з оксидом азоту і прийом препаратів, що впливають на процеси, в яких бере участь NO, дає хороший терапевтичний ефект (M. Ozkan, R.A. Dweik, D. Lasowski, 2001). На тлі терапії легеневої гіпертензії зменшується дефіцит оксиду азоту, що можна було б використати з прогностичною метою. Відповідно до даних досліджень, кращий перебіг захворювання мали пацієнти, в яких відповіддю на терапію був ріст рівня FeNO (R.F. Machado, M.V. Londhe Nerkar, R.A. Dweik, 2004). Тому за наявності достатньої кількості клінічних даних можна припустити у майбутньому впровадження у рекомендації щодо діагностики та терапії легеневої гіпертензії моніторинг рівня FeNO як швидкий та цінний метод оцінки ефективності терапії.

Ще одним важливим напрямом досліджень залишається значення рівня оксиду азоту при муковісцидозі і первинній циліарній дискінезії, які мають спільну особливість у зниженні рівня FeNO. За наявності цих захворювань важливе значення має визначення назальної FeNO (J. Lundberg, T. Farkas-Szallasi, E. Weitzberg, 1995). Як відомо, у пазухах носа продукується оксид азоту, концентрація якого змінюється при різних захворюваннях, у тому числі і названих вище (J. Lundberg,

S. Nordvall, E. Weitzberg, 1996; J. Palm, P. Graf, J. Lundberg, K. Alving, 2000; L. Balfour, A. Laverty, R. Dinwiddie, 1996). При первинній циліарній дискінезії концентрація назального оксиду азоту у хворих дуже низька, що зумовлено порушенням його виділення (A. Bodini, S. Rugolotto, U. Pradal, 2008). Так само і при муковісцидозі рівень оксиду азоту буде низьким через відсутність виділення iNOS в епітелії дихальних шляхів. На це впливають багато факторів, таких як активність аргінази, рівень пероксиду водню, процеси денітрифікації, через вплив на які і діють певні види терапії. Завдяки цьому у хворих на муковісцидоз за допомогою моніторингу рівня оксиду азоту можна простежити відповідь на лікування препаратами, що впливають на ці процеси. Головною проблемою на даний момент залишається відсутність стандартизації у вимірах рівня назального оксиду азоту, проте є переваги у простоті цього дослідження — його швидкість та неінвазивність, що у майбутньому зможе якщо не замінити повністю, то доповнити діагностичну біопсію для дослідження війок. Тому визначення рівня оксиду азоту при різних станах викликає велику зацікавленість фахівців, але потребує великого об'єму роботи і досліджень перед впровадженням у клінічну практику.

Підсумовуючи усе наведене вище та спираючись на останні рекомендації щодо лікування БА (GINA, 2020), можна відзначити роль вимірювання рівня FeNO у діагностиці алергічного запалення дихальних шляхів. Впровадження сучасних медичних апаратів дозволяє максимально наблизити можливості визначення рівня FeNO (NIOX VERO) для практичної медицини — і для діагностичних, і для лікувальних потреб.

Література

1. Wheatley L.M., Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. The New England Journal of Medicine. January 2015. 372 (5): 456-63.
2. Thomsen S.F. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. ISRN Allergy. 2014: 354250.
3. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. February 2014. 133 (2): 291-307, quiz 308.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Updated 2015. Global Initiative for Asthma.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Updated 2020. Global Initiative for Asthma.
6. Shawn D., Katherine L., FitzGerald J. et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. January 17, 2017.
7. Pelkonen A., Makela M. BMJ Best Practice. 2017.
8. Haccuria A., Michils A., Michiels S., Van Muylen A. Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134: 554-9.
9. Guo F., Comhair S., Zheng S. et al. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and posttranslational regulation of NO synthesis. J. Immunol. 2000.
10. Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M.G. et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. Biochem Biophys Res Comm. 1991; 181 (2): 852-857.
11. Kharitonov S.A., Yates D.H., Barnes P.J. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153 (1): 454-457.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019a.
13. SIGN158. British guideline on the management of asthma. Revised July 2019.
14. Hong J., Bao Y., Chen A. et al. Chinese guidelines for childhood asthma 2016: Major updates, recommendations and key regional data. J Asthma. 2018; 55 (10): 1138-1146.
15. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications: an official ATS clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184: 602-615.
16. Godar M. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects, 2018.
17. Knowles R.G., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. Biochem. J. March 1994. 298 (2): 249-58. doi:10.1042/bj2980249. PMC 1137932.
18. Zeiger R.S., Schatz M., Zhang F., Crawford W.W., Kaplan M.S., Roth R.M., Chen W. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2011;128: 412-4.
19. Mazurek J.M., Syamlal G. Prevalence of asthma, asthma attacks, and emergency department visits for asthma among working adults-national health interview survey, 2011-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Apr 6; 67 (13): 377-386.
20. Fletcher M., Jha A., Dunlop W. et al. Patient reported burden of asthma on resource use and productivity across 11 countries in Europe. Adv Ther. 2015; 32: 370-380.
21. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). Respiratory Medicine. 2014; 108: 1723-32. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
22. Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135: 299-310.
23. Bush A., Fleming L. Is asthma overdiagnosed? Arch Dis Child. 2016; 191 (8): 688-689.
24. Pavord I.D., Beasley R., Agusti A. et al. The Lancet Commissions. After asthma: refining airways diseases. Lancet 2017. Published Online September 11, 2017.
25. Smith A.D., Cowan J.O., Filsell S. et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169: 473-478.
26. Schleich F.N., Asandei R., Manise M. et al. Is Fe(NO50) useful diagnostic tool in suspected asthma? Int J Clin Pract. 2012; 66 (2): 158-165.
- ...
44. Evidence Supporting the Clinical Value of Mesuring Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in the Diagnosis and Management of Asthma. Circassia White Paper. September 2019.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



Коректна доза препарату як ключовий фактор ефективної терапії

Дитяча популяція характеризується значними анатомо-фізіологічними відмінностями між особами різного віку (недоношеними та доношеними новонародженими, дітьми раннього, шкільного віку, підлітками та юнаками). Спектр лікарських форм та доз медичних препаратів, які можуть застосовуватися у пацієнтів різних вікових категорій, є дуже широким. Зокрема, доза одного препарату для дорослого пацієнта та малюка може відрізнятись у 50 разів. Тому завжди існує потреба у розробці лікарських засобів для дітей із урахуванням концентрації, інтенсивності дії препарату та можливості застосування різних доз. Згідно з вимогами Європейського агентства з лікарських засобів (The European Medicines Agency, EMA), педіатрична лікарська форма – це засіб, який може застосовуватися у цільової вікової категорії та має відповідний склад, упаковку, дозовану форму (підходить для відповідної частоти дозування) та пристрій для дозування.

Антибіотики є одними з найбільш часто призначуваними у педіатричній практиці ліками (E.T. Rogawski et al., 2017). Однак доступність відповідних дитячих форм антибіотиків досить обмежена. Застосування невідповідних форм/дозувань антибіотиків у педіатрії може стати причиною виникнення токсичності, помилок, пов'язаних із медикаментозним лікуванням та введенням препарату (неправильне розведення ліків, дозування), розвитку мікробної резистентності, підвищення рівня захворюваності та смертності, ресурсних збитків та збільшення витрат на лікування (T.M. McGuire, 2015; I. Fredericks et al., 2017; S. Girma et al., 2018). Більшість лікарських засобів у першу чергу розробляється для застосування дорослими, тому форма випуску та розмір упаковок розраховані саме на цю категорію населення. Крім того, багато препаратів залишаються без маркування щодо можливості їх застосування у дітей, і фармацевтичні компанії не постачають на ринок дитячі лікарські форми (V. Pai et al., 2001). Ще однією причиною такої ситуації є економічний аспект, адже дитячі лікарські форми, як правило, характеризуються меншим попитом та прибутком для компаній (S. Pawar et al., 2002).

У країнах із низьким та середнім рівнем достатку, в яких інфекції є основною причиною дитячої смертності, спостерігається тенденція до різкого збільшення випадків раннього та повторного призначення антибіотиків (E.T. Rogawski et al., 2017; S. Qindeel et al., 2015). Підвищенню рівня смертності серед дитячого населення також сприяє нерациональне застосування антибіотиків, яке може бути пов'язане з поганою обізнаністю батьків/опікунів, самолікуванням, необґрунтованим призначенням, можливістю купівлі антибіотиків без лікарського рецепту, а також відсутність дитячих лікарських форм (I. Malik et al., 2020).

I. Malik та співавт. (2020) провели цікаве дослідження, в якому оцінили 5 найпоширеніших антибіотиків на відповідність розмірів упаковки (кількості таблеток/капсул в 1 блістері, супозиторіїв в 1 упаковці, об'єму в мл для сиропів, суспензій, розчинів для парентерального введення) зі стандартним режимом дозування згідно з Британським національним формуляром для дітей (BNFC). Для кожного препарату був проведений розрахунок необхідної на весь курс лікування дози (верхньої та нижньої межі; враховувався вік, маса тіла дитини та патологія, при якій застосовується препарат). Далі порівнювали необхідний об'єм/масу препарату на весь курс лікування із тією, яка була доступна в аптеці. Загалом був проведений 71 розрахунок для кларитроміцину, 23 – цефотаксиму, 39 – метронідазолу, 59 – амоксициліну, 23 – гентаміцину. Результати дослідження показали, що лише у 16 випадках для кларитроміцину, 9 – амоксициліну, 1 – метронідазолу, 1 – цефотаксиму, 0 – гентаміцину розмір упаковки відповідав рекомендованому режиму дозування. Отримані дані підтверджують реальний дефіцит адекватних за розміром упаковок антибіотиків, які б співпадали із рекомендованим дозуванням.

Окремо варто приділити увагу помилкам, пов'язаним із медикаментозним лікуванням (з англ. medication errors). Згідно з визначенням Національної координаційної ради з питань звітності та профілактики медикаментозних помилок у США, помилкою у застосуванні ліків є будь-яка подія, яка може спричинити невідповідне вживання препарату та/або нашкодити пацієнту і появу якої можна попередити. Такі помилки можуть виникати, коли прийом ліків контролюється як лікарем, так і самим пацієнтом. Прийнято вважати, що помилки у застосуванні ліків частіше виникають у педіатричній практиці. Це пов'язано з потребою розрахунку необхідної дози препарату для конкретної дитини та застосування малих доз (C-J. Chen et al., 2012).

Незважаючи на те що нині значна увага приділяється помилковим призначенням ліків медичними працівниками, існує брак знань про помилки, які трапляються на етапі вживання ліків пацієнтом. Слід зазначити, що у лікуванні дітей частіше допускаються помилки при безпосередньому введенні препаратів порівняно із дорослими пацієнтами. Деякі автори повідомляють про те, що приблизно у 50% випадків батьки допускають помилки при дозуванні рідких лікарських форм для дітей. Так, в австралійському дослідженні була проаналізована 491 терапевтична помилка у ході лікування дітей. Результати показали, що найчастішою помилкою (у 56,8% випадків) було неправильне дозування (McD. Taylor et al., 2009). Найчастіше некоректне застосування ліків пов'язане із недостатньою обізнаністю батьків щодо правильного дозування рідких лікарських форм та використання невідповідних інструментів для дозування (S.R. McMahon et al., 1997; H.S. Yin et al., 2010). Ризик допущення помилки при введенні ліків дитині може підвищуватися при застосуванні препаратів у вигляді порошку, який потребує додавання розчинника. Отже, наведені дані демонструють важливість ролі батьків та їх обізнаності у правильному застосуванні ліків. Особливо гостро ця проблема постає у світі раціональної антибіотикотерапії.

Довгий час Всесвітня організація охорони здоров'я та Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (Food and Drug Administration, FDA) висловлювали занепокоєння щодо доступності дитячих форм лікарських засобів (D.C. Knoppert, 2009; J. Breikreutz, 2009; A. Zajicek, 2009). Наразі кількість пероральних препаратів для дітей, які є більш безпечними та зручними у використанні, збільшилася. Найбільш підходящими лікарськими формами для дітей є розчини для перорального застосування (R.G. Strickley et al., 2008). Однак більшість таких препаратів (у тому числі антибіотиків – амоксициліну, амоксициліну/клавуланової кислоти, цефалексину, цефуроксиму, азитроміцину тощо) випускається у вигляді порошку для приготування суспензії. З одного боку, рідкі лікарські форми найбільше підходять для застосування в дитячому віці, з іншого – батьки можуть припуститися багатьох помилок під час приготування

суспензії, використання неправильної температури та/або об'єму розчинника, а також не дотримуватися термінів придатності, умов зберігання та точності дозування при готованій суспензії. Для уникнення цих помилок, а також ефективного та безпечного лікування дитини вкрай важливо навчати батьків правильному приготуванню та застосуванню суспензії.

У дослідженні Н. Ну та співавт. (2013) порівнювали ефективність трьох способів навчання батьків/опікунів правильному дозуванню антибіотиків у формі суспензії для перорального застосування: спосіб 1 – самостійне вивчення інструкції для застосування лікарського засобу; спосіб 2 – самостійне вивчення навчального ілюстрованого матеріалу, наданого департаментом фармації; спосіб 3 – спілкування з фармацевтом віч-на-віч щодо застосування лікарського засобу разом із вивченням ілюстрованого матеріалу. Ефективність різних способів навчання оцінювали за допомогою спеціального опитувальника, який містив 12 питань. Результати дослідження показали, що всі вимоги (100%) щодо застосування антибіотика виконали лише 2% батьків, котрі самостійно вивчали інструкцію

до препарату, порівняно з 74% батьків, які отримали безпосередню консультацію фармацевта та вивчали проілюстрований матеріал (Н. Ну et al., 2013). Дані дослідження викликають занепокоєння, що при самостійному вивченні інструкції абсолютна більшість батьків допускає помилку на одному з етапів – від приготування до безпосереднього введення препарату.

Таким чином, на ефективність та безпеку протимікробного лікування впливає значно більше факторів, ніж безпосередній ефект діючої речовини на збудника захворювання. Дотримання режиму дозування, з одного боку, дозволяє досягти максимального результату в кожному конкретному випадку, з іншого – протидіяти розвитку антибіотикорезистентності. Фармацевтична компанія «Сандоз» розробила лінійку антибіотиків для дітей у вигляді порошку для приготування суспензії для перорального застосування (АЗИТРО Сандоз®, ОСПАМОКС®, АМОКСИКЛАВ®). Разом із флаконом до комплексу входить адаптер та шприц-дозатор, який дозволяє точно виміряти необхідний об'єм суспензії, що значно точніше та зручніше порівняно з мірною ложечкою та ковпачком. Шприц-дозатор суттєво спрощує процес вимірювання правильної необхідної дози антибіотика, що, відповідно, підвищує комплаєнтність лікування.

Підготувала Ілона Цюпа

Інформація для спеціалістів
сфери охорони здоров'я.
4-17-АИГ-РЕЦ-0221



SANDOZ - світовий лідер з виробництва генеричних антибіотиків¹



*Інформація стосується молекули амоксициліну, амоксициліну/клавуланової кислоти, азитроміцину, що включені у відповідні протоколи лікування.
**SMART – в перекладі з англійської – розумний. В даному контексті маєтись на увазі розумний підхід при виборі антибіотиків.
1. <https://www.sandoz.com/>; 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, www.drfg.com.ua (Амоксицилін 250, Оспамокс, Азитро Сандоз®).
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги гострий риносинусит, 2016. 4. Клінічна настанова, заснована на доказах: Гострий середній отит, 2016. 5. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: Ведення найбільш поширених станів у дітей віком до 5-ти років у контексті інтегрованого ведення хвороб дитячого віку. 6. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011, British Thoracic Society Community / Клінічна настанова з ведення дітей хворих на негоспітальну пневмонію: оновлення 2011 року, Британське товариство лікарів.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ОСПАМОКС® (OSPAMOX®)
Діюча речовина: амоксицилін, 5 мл суспензії містять амоксициліну 250 мг. Лікарська форма: порошок для орального суспензії. Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Пеніциліни широкого спектра дії. Амоксицилін. Код АТХ J01C A04. Категорія відпуску: за рецептом. РП № UA/3975/05/02.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АМОКСИКЛАВ® 25 (AMOKSIKLAV® 25)
Діюча речовина: амоксицилін, клавуланова кислота. 5 мл порошку для орального суспензії містять 400 мг амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) і 57 мг клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату). Лікарська форма: порошок для орального суспензії. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01C R02. Категорія відпуску: за рецептом. РП № UA/15213/01/01.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЗИТРО САНДОЗ® (AZITHRO SANDOZ®)
Діюча речовина: азитроміцин, 5 мл суспензії містять азитроміцину 200 мг у формі азитроміцину моногідрату. Лікарська форма: порошок для орального суспензії. Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінозаміди та стрептограми. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10. Категорія відпуску: за рецептом. РП № UA/4764/02/02.
Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety_ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua.
ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (п.т. 7). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-26-АИГ-РЕЦ-0221

SANDOZ A Novartis
Division

Галицький Експозитум® **2021**

Львівський медичний форум

12-14 травня ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул. Коперника, 17)

26 МЕДИЧНА ВИСТАВКА «ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДАЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасні клініки та послуги

В рамках виставки:

- V спеціалізована експозиція «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

12 травня Науково-практична конференція «Неврологічна патологія - нові тенденції в діагностиці та лікуванні з позиції міждисциплінарного підходу»

12 травня Науково-практична конференція «Актуальні аспекти діяльності лабораторій в умовах реформування медичної галузі»

12 травня Майстер-клас з ведення дитячої допомоги при епілепсії «Візнаємо допомогу СРК/БІС та використання зовнішнього автоматичного дефібрилятора AED»

13 травня Фактор цикло «Репродуктивне здоров'я від А до Я»

13 травня Науково-практична конференція «Реабілітація патологій опорно-рухового апарату»

14 травня Майстер-клас «Формування практичних складових комплексу нефрореабілітаційних послуг»

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ: A.S. PHILIPS vasobyl

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: [Logos of various medical equipment and pharmaceutical companies]

Інформаційні партнери: [Logos of various medical journals and websites]

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: ГАЛ-ЕКСПО® АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
Тел.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!
Запрошуємо вас до участі в науково-практичній конференції з міжнародною участю
**«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА:
НАУКА ТА ПРАКТИКА»**
16-17 квітня 2021 року
ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦІЯ

ОРГАНІЗАТОР:

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра медичної психології психосоматичної медицини та психотерапії, Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини.

ЗА ПІДТРИМКИ

Асоціації неврологів, психіатрів і наркологів України

Основні програмні питання

1. Розбудова засад психосоматичної медицини в світі. Напрямки сучасних досліджень у галузі психосоматичної медицини.
2. Досягнення та перспективи психосоматичної медицини в Україні. Спектр наукових досліджень з психосоматичної медицини в Україні.
3. Психосоматичні аспекти пандемії COVID-19 у різних клінічних галузях медицини: діагностика, терапія, реабілітація.
4. Сучасні тенденції у навчанні студентів, інтернів та лікарів основам психосоматичної медицини.

До участі у роботі конференції запрошуються лікарі за спеціальністю: психіатри, психологи, психотерапевти, лікарі сімейної практики, терапевти, педіатри, неврологи, ендокринологи, гінекологи, кардіологи, гастроентерологи, онкологи, хірурги та фахівці інших спеціальностей, які бажають поглибити знання в галузі психосоматичної медицини.

Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів

**РЕЄСТРАЦІЯ ДЛЯ СЛУХАЧІВ ОБОВ'ЯЗКОВА
ЗА ПОСИЛАННЯМ – MEDIAMED.COM.UA**

Для отримання сертифікату Ви маєте прослухати не менше 50% матеріалу. Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту.

МЕДІАМЕД

Участь для лікарів безкоштовна

[@mediamedconferences](https://www.facebook.com/mediamedconferences)

Будемо раді бачити та чути Вас серед учасників конференції!

+38 098 080-72-66 E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua

30-а Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8 ЖОВТНЯ 2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна

МТЕС World of Travel Exhibitions & Conferences

LABExpo Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень

International Dental Forum Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

PREMIER Partnership with ITE

Тел.: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua
Ваш промокод **HU21**

Міністерство охорони здоров'я України
Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України
Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імуноореабілітації
Асоціація алергологів України
Громадська організація «АРМЕД»

DNIPROALLERGO SUMMIT

Науково-практична конференція

DNIPRO ALLERGOSUMMIT

6-7 квітня, онлайн
Реєстрація БЕЗКОШТОВНА

ПОПЕРЕДНЯ РЕЄСТРАЦІЯ:
https://armed.org.ua/dnipro_allergosummit_anons_2021_ukr

ГОЛОВНІ ТЕМИ

- Алергічні хвороби (атопічний дерматит, уртикарії, алергічний риніт, астма, еозинофільний езофагіт)
- Молекулярна алергодіагностика
- Алерген-специфічна імунотерапія
- Загальні питання порушення роботи імунної системи в дітей та дорослих
- Автоімунна патологія в дітей і дорослих
- Актуальні питання вакцинопрофілактики
- Первинні та вторинні імунodefіцити
- Імуномодуюча та імуноотропна терапія у дітей та дорослих
- Рациональна фармакотерапія імунopatологій та алергічних захворювань
- Про- та пребіотична терапія
- Антибактеріальна терапія

В програмі конференції заплановані виступи провідних європейських та українських експертів з питань алергології, імунології й імуноореабілітації, практичні майстер-класи та клінічні розбори.

ДОВІДКИ:
Сторінка конференції в інтернеті
https://armed.org.ua/dnipro_allergosummit_anons_2021_ukr
Тел.: +38 (096) 707 11 79; +38 (050) 571 73 22
E-mail: conferenceoccup@gmail.com; dneprallergy@i.ua

РОЗКРИЙТЕ ЇХНІЙ ВНУТРІШНІЙ ПОТЕНЦІАЛ ІЗ ПРЕПАРАТОМ СПІНРАЗА

**Софія,
вік 2,5 року,**
СМА з дебютом у дитячому віці
(тип I) при лікуванні
препаратом СПІНРАЗА

Коротка інструкція для медичного застосування препарату СПІНРАЗА (SPINRAZA)

Склад: діюча речовина: nusinersen; 1 мл містить 2,4 мг нусінерсену; 1 флакон по 5 мл містить 12 мг нусінерсену; **допоміжні речовини:** натрію дигідрофосфат дигідрат; динатрію фосфат; натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрія гідроксид; хлороводнева кислота; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Інші препарати для лікування захворювань кістково-м'язової системи. Нусінерсен. Код АТХ: M09AX07.

Клінічні характеристики. Показання. Препарат Спінраза показаний для лікування спінальної м'язової атрофії (СМА), спричиненої мутацією в хромосомі 5q.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози. Препарат Спінраза призначений для інтратекального введення за допомогою люмбальної пункції. Рекомендована доза становить 12 мг (5 мл) на одне введення. Терапію препаратом Спінраза слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу з 4 доз насичення у 0, 14, 28 та 63 день. Після цього один раз кожні 4 місяці слід вводити підтримувальну дозу. Призначений лише для одноразового застосування.

Інструкція щодо приготування лікарського засобу перед введенням

Флакон з препаратом Спінраза слід перевірити на наявність частинок перед введенням. Флакон не слід використовувати, якщо спостерігаються частинки та/або рідина у флаконі не прозора і безбарвна. Приготування розчину препарату Спінраза для інтратекального введення повинно здійснюватися в асептичних умовах. Перед введенням флакон слід дістати з холодильника і дати нагрітись до кімнатної температури (25 °C), не вдаючись до зовнішніх джерел тепла.

Якщо флакон не було відкрито і розчин не використовувався, флакон слід повернути в холодильник (див. розділ «Умови зберігання»).

Безпосередньо перед введенням, знімають пластикову кришку, протикають центр пробки флакона голкою шприца та витягують необхідний об'єм розчину.

Препарат Спінраза не слід розводити. Використання зовнішніх фільтрів не потрібно.

У разі, якщо розчин не використовувався протягом 6 годин після його набирання у шприц, розчин слід утилізувати.

Невикористаний лікарський засіб і відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти. Препарат застосовують для лікування дітей.

Побічні реакції. Побічні реакції, пов'язані з люмбальною пункцією. Дуже часто: головний біль, блювання, біль в спині. У післяреєстраційному періоді з невідомою частотою спостерігалися серйозні інфекції, такі як менінгіт, випадки гідроцефалії та асептичного менінгіту.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/17852/01/01, затверджено МОЗ України 11.01.2020 року наказом № 41 Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 11.01.2020 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Фотографии приведены исключительно в качестве иллюстраций и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться.