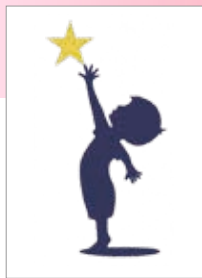




№ 5 (61) 2021р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс  
37638



Подія  
XXIII Сідельниковські  
читання

Педіатрія сучасності:  
досягнення, виклики  
та перспективи

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,  
професор  
Алла Волоха

Вакцинація проти грипу  
в період пандемії  
COVID-19

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук,  
професор  
Сергій Няньковський

Превентивні та лікувальні  
спроможності  
харчування

Читайте на сторінці **14**



Доктор медичних наук  
Тетяна Ялинська

Мультидетекторна  
комп'ютерна  
та магнітно-резонансна  
томографія  
в дитячій кардіології

Читайте на сторінці **20**



PedSMART

Тропічні хвороби  
в Україні

Читайте на сторінці **35**

# Педіатрія

ТОМУ ЩО

ВОНИ

І МОЇ

ДІТИ

ТАКОЖ

**РотаТек**  
(ВАКЦИНА РОТАВІРУСНА, ЖИВА,  
ПЕРОРАЛЬНА, П'ЯТИВАЛЕНТНА)



Тому що **широкий** захист є важливим, коли мова йде про ваших дітей



П'ятивалентна вакцина, яка допомагає захистити від 5 найбільш поширених серотипів, відповідальних за розвиток ~ 83% випадків ротавірусної інфекції в усьому світі<sup>1,2</sup>



При застосуванні повної 3-дозової схеми вакцинації 82% захист було продемонстровано вже між введенням 1-ї та 2-ї дози<sup>3</sup>



Єдина вакцина проти ротавірусу, що ефективно захищає протягом 7 років життя дитини<sup>1,4</sup>



98% ефективність захисту від тяжкої ротавірусної інфекції, спричиненої серотипами G1, G2, G3 та G4, протягом першого сезону ротавірусу після вакцинації<sup>5</sup>



Зменшення на ~ 95% випадків госпіталізації та звернень до служби невідкладної допомоги у зв'язку з ротавірусним гастроентеритом протягом перших 2 років після вакцинації проти інфекції, спричиненої серотипами G1, G2, G3 та G4<sup>5,6</sup>



Доведений профіль безпеки та зменшення частоти госпіталізації з приводу ротавірусної інфекції у недоношених дітей<sup>7,8</sup>



Можна вводити одночасно з іншими рутинними вакцинами для дітей, і добре вписується у рекомендований графік щеплень<sup>1,9</sup>



Після включення вакцини РотаТек до Австралійської національної програми з імунізації було відмічено покращення на 5–12% своєчасності введення 3-ї дози АКДС (дифтерійний та правцевий анатоксини та безклітинний кашлюковий компонент)<sup>10</sup>

**270 М**

Профіль безпеки було продемонстровано при введенні більше ніж 270 мільйонів доз в усьому світі<sup>5,11</sup>

Література: 1. RotaTeq (Worldwide Product Circular), Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.; 2016. 2. Doro R, Lasdo B, Martella V, et al. Review of global rotavirus strain prevalence data from six years post vaccine licensure surveillance: is there evidence of strain selection from vaccine pressure? Infect Genet Evol. 2014; 28: 446–461. 3. Dennehy P.H., Vesikari T., Matson D.O., et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq® (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen), Hum Vaccines, 2011; 7 (5): 563–566. 4. Payne D.C., Selvarangan R., Azimi P.H., et al. Long-term consistency in rotavirus vaccine protection: RV5 and RV1 vaccine effectiveness in US children, 2012–2013. Clin Infect Dis. 2015; 61 (12): 1792–1799. 5. Vesikari T., Matson D.O., Dennehy P., et al. for Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med. 2006; 354 (1): 23–33. 6. Itler R., Koch G., Matson D.O., et al. Robustness of the healthcare utilization results from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) evaluating the human-bovine (WC3) reassortant pentavalent rotavirus vaccine (RV5). BMC Pediatr. 2010; 10: 42. 7. Gouveia M.G., Rodriguez Z.M., Dallas M.J., et al. for the REST Study Team. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26 (12): 1099–1104. 8. Rowe J.-M., Nowak E., Le Gall G., et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. Clin Vaccine Immunol. 2014; 21 (10): 1404–1409. 9. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0–18 Years of Younger, United States, 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/imz/downloads/pdf/19mz-child-adult-schedule.html>. Effective February 5, 2019. Accessed December 18, 2019. 10. Bissinger W. Vaccination with 3-dose paediatric rotavirus vaccine (RotaTeq®): impact on the timeliness of uptake of the primary course of the DTap vaccine. Vaccine. 2012; 30: 5293–5297. 11. Data on file. MSD.

Ключова інформація з безпеки: вакцина РотаТек показана для активної імуназації дітей віком від 6 тижнів до 32 тижнів для профілактики гастроентериту, спричиненого ротавірусом. Протипоказання: підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів вакцини, підвищена чутливість після попереднього застосування ротавірусної вакцини, наявність в анамнезі інвагінації, вроджені вади розвитку шлунково-кишкового тракту, діагностований або підозрюваний імунodefіціт. Застосування вакцини РотаТек слід відкласти особам з гострою діареєю або блюванням, а також гострим тяжким захворюванням з підвищенням температури. Особливості застосування: вакцина РотаТек призначена тільки для застосування дітям. Вакцину РотаТек НЕ МОЖНА ВВОДИТИ У ВИГЛЯДІНІ ЄКШ. Спосіб застосування та дози: від народження до 6 тижнів – вакцина РотаТек не показана для цієї підгрупи дітей. Від 6 тижнів до 32 тижнів – курс вакцинації складається з трьох доз. Першу дозу можна вводити дитині, починаючи з віку 6 тижнів і не пізніше 12 тижнів. Інтервал між застосуванням доз повинен бути не менше 4 тижнів. Від 33 тижнів до 18 років – вакцина РотаТек не призначена для цієї підгрупи дітей. Найбільш поширені побічні реакції: частота побічних реакцій становлена як дуже часто (≥ 1/10): діарея, блювання, підвищена температура тіла; часто (від ≥ 1/100 до < 1/10): інфекція верхніх дихальних шляхів. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування. Інструкція для медичного застосування РотаТек (PL 14/18589/01/01).



ТОВ «MSD Україна»  
м. Київ, 03008, Бізнес-центр «Горизонт Парк»,  
вул. Амосова, 12, пов. 3, корп. 1  
Тел./факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com).  
Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.  
Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть [pharmacovigilance.ukraine@msd.com](mailto:pharmacovigilance.ukraine@msd.com).  
Матеріал затверджений: 09.2021. Матеріал дієсний до: 09.2023. UA-ROT-00004



# Еспумізан® бебі

Симетикон



**Еспумізан®**  
позбавляє здуття.  
Мама спокійна,  
спокійне дитя.

- 🔹 **НАЙВИЩА** концентрація симетикону 100 мг/мл \*
- 🔹 **ЕКОНОМІЧНО** - 1 флакон 30 мл - більше 5 тижнів лікування \*\*
- 🔹 **ЛЕГШЕ** знайти в темряві \*\*\*

**Реклама безрецептурного лікарського засобу.** Діюча речовина – 1 мл крапель оральних, емульсії містить симетикону 100 мг. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування Еспумізан Бебі від 06.02.2020 №270 та проконсультуйтеся з лікарем. **Показання для застосування.** Симптоматичне лікування при скаргах з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із газоутворенням, наприклад, метеоризм, в тому числі в післяопераційний період; коліки у немовлят. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до симетикону або до інших компонентів препарату, повна кишкова непрохідність. **Особливості застосування.** Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з обструктивними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. При появі нових скарг та/або скарг, що зберігаються після 14 днів лікування, необхідно провести клінічне обстеження. У зв'язку із загрозою проковтування мірний стаканчик слід зберігати у недоступному для дітей місці. Еспумізан® Бебі містить 139 мг сорбіту в 1 мл крапель, тому цей лікарський засіб не слід приймати хворим із рідкісною спадковою формою непереносимості фруктози. Р.П. МОЗ України UA/10476/01/01. **ВИРОБНИК** – БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. **Адреса Представництва** «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» – м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38(044)494-33-88, факс +38(044)494-33-89.

\* Серед суспензій симетикону, що зареєстровані в Україні і показані для лікування колік у немовлят, сайт drfz.com.ua. \*\* Із розрахунку мінімальної кількості крапель (5) на прийом 4 рази на добу під час або після годування (для лікарського засобу Еспумізан® Бебі 30 мл).

\*\*\* За рахунок світіння флуоресцентного покриття упаковки.

UA\_Es8-03-2020-Visual затв. 18.02.2020.

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ  
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



# Кольки у дітей: стан проблеми та підходи до лікування

**Плач є однією з найперших і найсильніших форм спілкування немовлят, які на ранньому етапі свого розвитку ще не вміють задовольнити власні потреби. За допомогою плачу дитина повідомляє батькам про різні зміни в самопочутті, а тому його не можна ігнорувати. Найчастіше плач – це реакція на голод, дискомфорт (наприклад, мокрий підгузок) або розлучення з батьками, і в такому випадку він припиняється при задоволенні потреб дитини, наприклад, після годування, зміни підгузка тощо. Проте іноді дитину не вдається заспокоїти після задоволення рутинних потреб і втіхи, а плач триває довше, ніж зазвичай, що, найімовірніше, є симптомом кольок.**

Кольки погіршують якість життя не тільки дитини, але й її батьків. Дитячий крик, неможливість заспокоїти малюка або полегшити його стан викликають тривогу та погіршення психологічного клімату в сім'ї. Так, кольки часто пов'язані із синдромом струшеної дитини, післяпологовою депресією матері та раннім припиненням грудного вигодовування (J. Johnson et al., 2015).

Кольки є частим проявом функціональних порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), турбують 5-40% немовлят у всьому світі та є причиною 10-20% відвідувань педіатра протягом перших тижнів життя дитини.

Дослідження показують, що функціональні гастроінтестинальні розлади у майбутньому можуть спричиняти розвиток серйозних органічних захворювань ШКТ, таких як коліти, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕРХ), що зумовлює неабиякий інтерес педіатрів до їх етіології, патогенезу та можливостей лікування (І. Захарова та ін., 2018).

Відповідно до Римських критеріїв IV, кольки немовлят – поліетіологічний синдром функціонального походження, що порушує загальний стан дитини та характеризується тривалими епізодами плачу, неспокою або дратівливості у дитини віком до 5 міс., які виникають та зникають раптово, не можуть бути попереджені або усунуті вихователем та не супроводжуються проявами затримки розвитку дитини чи іншого захворювання.

### Етіологія

Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, точна причина виникнення кольок залишається невідомою. Ймовірно, етіологія цього стану є багатofакторною. Часто виникнення кольок пов'язують із незрілістю нервової системи, порушеннями сну, гіперчутливістю до навколишнього середовища, сенсорним перевантаженням, харчовою алергією, непереносимістю лактози, ГЕРХ, запальними змінами ШКТ, підвищеною секрецією серотоніну та дисбактеріозом кишечника (D. Jeremy et al., 2015; V. Sung et al., 2014; A. Ali, 2012). Зростає кількість досліджень, які показують зв'язок між кольками та подальшим розвитком мігрені у дітей (P. Anderson et al., 2014; A. Gelfand et al., 2015). Важливу роль у виникненні кольок відіграють і психосоціальні чинники. Так, кольки можуть бути пов'язані з поганою технікою годування, курінням матері, замісною нікотинотерапією, неадекватною взаємодією між батьками, напруженням у сім'ї та занепокоєнням батьків. У двох дослідженнях було продемонстровано більш високий рівень фекального кальпротектину – маркера запалення товстої кишки – у немовлят з кольками (F. Savino et al., 2015; J. Rhoads et al., 2009). На жаль, такий широкий спектр потенційних причин робить лікування кольок складним як для батьків, так і для лікарів (J. Banks et al., 2021).

### Патофізіологія

Точні механізми виникнення кольок у немовлят на даний час залишаються до кінця не з'ясованими. Термін

«кольки» походить від грецького слова kolikos – кишечник, тому симптоми, які виникають під час кольок, прийнято пов'язувати з кишечником (W. Carey et al., 1984).

Часто кольки можуть розвиватися внаслідок порушення режиму і техніки вигодовування малюка. Неправильна техніка смоктання може бути причиною аерофагії, накопичення газів у кишечнику та виникнення больового синдрому (Н. Пахомовська та ін., 2018). Активно вивчається роль мікробіоти кишечника, і у багатьох дослідженнях «випадок – контроль» припускається, що немовлята з кольками можуть мати відмінності у мікробіоті кишечника порівняно з тими, у кого кольок немає (V. Sung, M. Cabana, 2014; V. Sung et al., 2016).

Важливе значення має морфофункціональна незрілість нервової регуляції моторики кишечника, внаслідок якої перистальтична хвиля нерівномірно розширюється по кишечнику, що призводить до виникнення різких спазмів, які відчуються дитиною як кольки. Одночасно в інших відділах кишечника, що перебувають у стані компенсаторної атонії, відбувається застій кишкового вмісту, що створює умови для підвищеного газоутворення (І. James-Roberts, M. Alvarez, 2013; Н. Пахомовська та ін., 2018).

Окрім цього, незрілість ферментних систем у новонароджених може супроводжуватися порушенням всмоктування вуглеводів у тонкій кишці та посиленням процесів бродіння і надмірним газоутворенням (P. Jones, S. Gupta, 2015). Як можливий фактор, що сприяє появі кольок у немовлят, розглядається і синтез деяких кишкових гормонів, зокрема мотиліну та серотоніну (F. Savino et al., 2014). Можливі патофізіологічні механізми розвитку кольок зображені на рис. 1.

### Клінічна картина

Симптоми кольок зазвичай починають проявлятися з 2-го тижня життя, досягають піку до 6 тижня та зникають у віці 12 тижнів у 60% немовлят і до 16 тижнів – у 90% (J. Banks et al., 2021). Зазвичай пароксизми починаються раптово, найчастіше у вечірні години доби, можуть тривати довго та проявляються голосним і пронизливим криком. З короткими перервами кишкова колька може тривати протягом 3-5 год. При огляді може спостерігатися почервоніння обличчя або блідість носогубного трикутника. Живіт піддутий і напружений, ноги підтягнуті до живота і можуть миттєво випрямлятися, стопи часто холодні на дотик, руки притиснуті до тулуба. У тяжких випадках напад іноді закінчується тільки після того, як дитина повністю виснажена.

### Діагностика

Діагноз кишкових кольок встановлюють на підставі критеріїв Римського консенсусу IV, які наведені на рис. 2. Обстеження малюка з надмірним плачем, неспокою або метушливістю включає ретельний збір анамнезу та фізикальний огляд, а також виключення органічного захворювання у дитини. У прояві кольок спостерігається закономірність, яка називається «правилом трьох»: кольки починаються в перші 3 тижні

життя, тривають близько 3 год на день і зустрічаються переважно у дітей перших 3 місяців життя. У більшості випадків кольки мають доброякісний характер та не вимагають лікарського втручання. Важливим етапом діагностики є виявлення так званих червоних прапорців (рис. 3), які можуть свідчити про органічну природу надмірного плачу. При наявності будь-якого з цих симптомів застосовують додаткові методи обстеження.

Необхідно пам'ятати, що при кольках загальний стан дитини не погіршується, не відбувається відставання в додаванні маси тіла й у психомоторному розвитку.

Кольки часто супроводжуються почервонінням обличчя, нахмуреністю, напруженням живота, стисканням кулаків і підтягуванням ніг, що допомагає відрізнити їх від інших, більш серйозних станів. Важливими додатковими клінічними ознаками кольок є тривалість, незрозумілий характер плачу, неспокою або дратівливості, дитина важко піддається заспокоєнню. Необхідно звертати увагу на зміну поведінки дитини з характерною вокалізацією, яка не є плачем, проте також свідчить про неспокій. Таким чином, діагноз малюкових кольок є клінічним, і для його підтвердження батькам необхідно вести щоденник поведінки дитини, щоб визначити загальну тривалість плачу і метушливості.

Не до кінця зрозуміла етіологія кишкових кольок зумовлює велику різноманітність медикаментозних та немедикаментозних методів їх купірування. При лікуванні дітей з кольками перш за все необхідно створити спокійну атмосферу в родині, підтримати психоемоційний стан матері та оточуючих її родичів. Досить часто кольки зникають при оптимізації режиму вигодовування або при підборі відповідної молочної суміші. Тому матерям немовлят, які перебувають на природному вигодовуванні, слід нормалізувати раціон свого харчування, а у випадку штучного вигодовування дитину слід перевести на вигодовування сумішшю із частково гідролізованим білком. Виражені симптоми та зниження якості життя сім'ї потребують використання засобів фармакотерапії, зокрема піногасників, спазмолітиків, пробіотиків (Е. Бердникова, 2011; В. Бережний, 2013; М. Маменко, 2012; О. Шадрин, 2016). Важливе значення має позиційна терапія. Так, мати повинна годувати дитину сидячи, тримаючи її під кутом 45-60°. Після годування необхідно тримати дитину вертикально протягом 10-15 хв для відходження повітря, заковтнутого під час їди (Ю. Марушко, 2012).

Для симптоматичного лікування кольок, які пов'язані з надмірним газоутворенням у кишечнику, застосовують симетикон.

Згідно з результатами дослідження, проведеного Н. Sommermeier та співавт. (2020), у Німеччині педіатри використовують в середньому 3,3±1,3 різних підходів до лікування дитячих кольок, тоді як у Польщі лише 2,1±1,2. Одним із засобів, що посідають провідне місце серед медикаметозного лікування кольок у цих двох країнах, є симетикон, який призначається дітям із кольками у 77% випадків у Німеччині та у 42% випадків у Польщі. При цьому в більшості випадків симетикон призначається комплексно з про-/синбіотиками, у той час як частота монотерапії симетиконом становить 9% у Німеччині та 17% – у Польщі.

Симетикон (**Еспумізан® Бебі**) – це поверхнево-активний полідиметилсилоксан, який руйнує бульбашки газу завдяки зміні їх поверхневого натягу. Завдяки хімічній інертності та винятково фізичному механізму дії, **Еспумізан® Бебі** не всмоктується після перорального застосування і виводиться у незміненому вигляді через ШКТ. Саме тому **Еспумізан® Бебі** можна приймати впродовж тривалого часу без шкоди для організму. Відсутність системної дії дозволяє призначати цей засіб кілька разів на добу без ризику передозування. Препарат **Еспумізан® Бебі** не містить канцерогенів та спирту. Ще однією перевагою цього лікарського засобу є зручність застосування. Випускається у флаконах по 30 та 50 мл.

Оральні краплі **Еспумізан® Бебі** мають приємний (нейтральний) банановий смак, що зменшують ймовірність того, що дитина виплюне його. Флакон оснащений крапельницею-дозатором, що дозволяє не використовувати піпетку чи мірну ложку, які можуть забруднитися. Завдяки найвищій концентрації симетикону (**100 мг/мл**) флакон препарату **Еспумізан® Бебі** містить найбільшу кількість разових доз і забезпечує найдовший курс лікування з одного флакону за прийнятною ціною.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

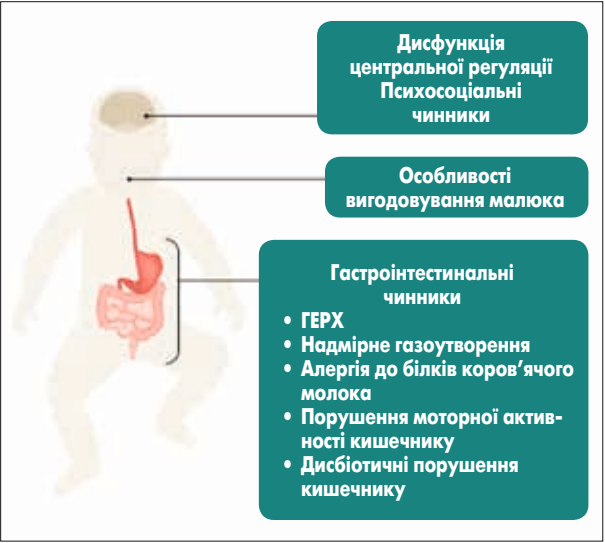


Рис. 1. Можливі патофізіологічні механізми розвитку кольок (J. Zeevenhooven et al., 2018)

- Вік дитини до 5 місяців
- Повторні та тривалі періоди плачу/неспокою/дратівливості без очевидної причини
- Неможливість заспокоїти дитину
- Відсутність симптомів недостатності розвитку, лихоманки та ознак захворювання

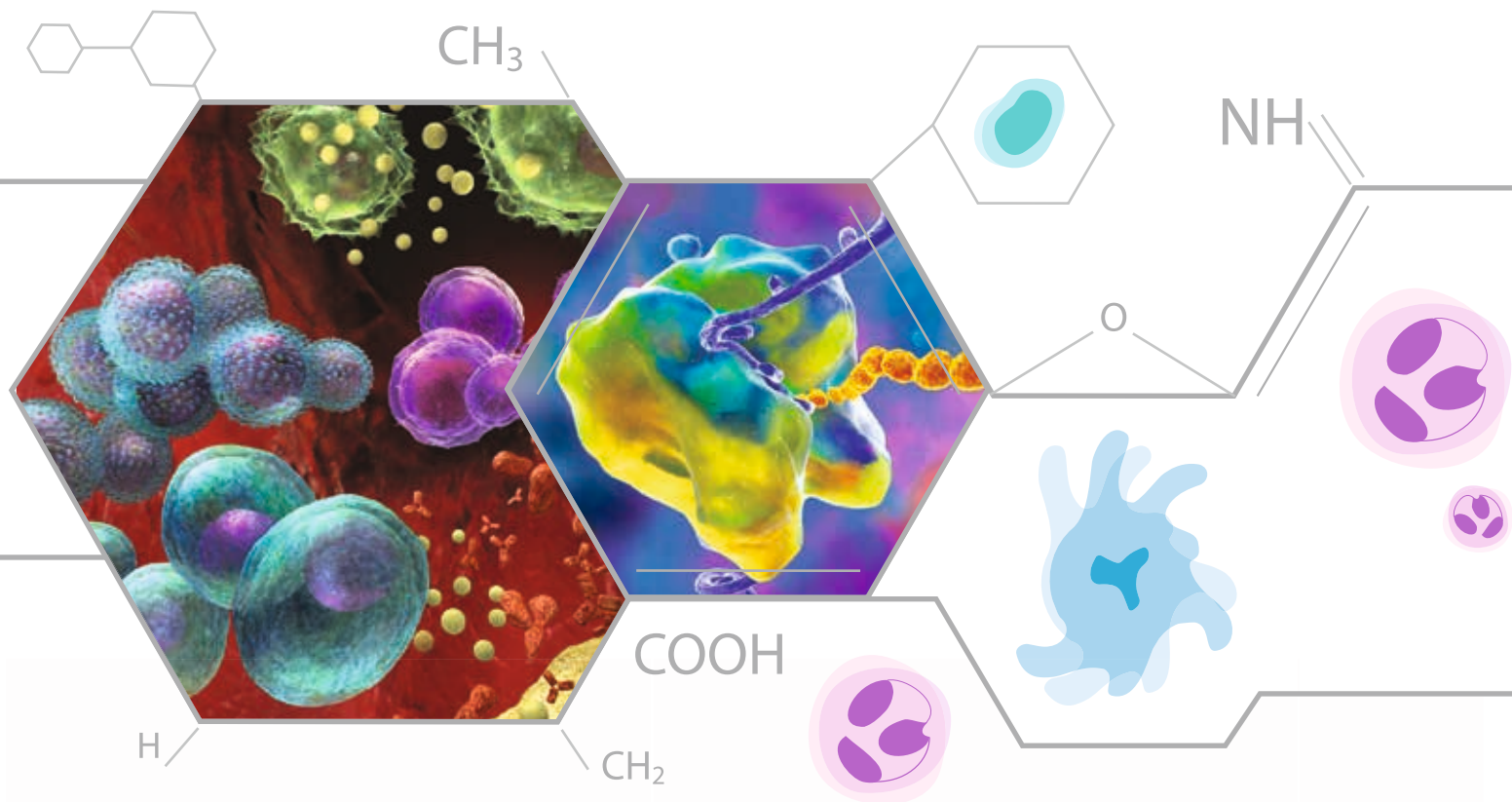
Рис. 2. Критерії діагностики кольок за критеріями Римського консенсусу IV

- Надзвичайно інтенсивний та голосний плач
- Відсутність добового ритму
- Зберігання симптомів після досягнення дитиною 5-місячного віку
- Часта регургітація, блювання, діарея, зниження маси тіла
- Ознаки затримки розвитку
- Обтяженість сімейного анамнезу щодо атопії, мігрені
- Наявність відхилень при фізикальному обстеженні дитини
- Лихоманка, загальна слабкість
- Сильна тривога чи депресія у батьків

Рис. 3. Симптоми червоних прапорців при кольках (Y. Vandenplas et al., 2016; S. Nurko et al., 2014)

# ГРОПРИНОЗИН®

Інозин пранобекс, 500 мг



## РЕАЛЬНА ДОПОМОГА ІМУННІЙ СИСТЕМІ

### Коротка інструкція для медичного застосування препаратів ГРОПРИНОЗИН®, ГРОПРИНОЗИН® РІХТЕР

**Склад.** Таблетки: діюча речовина: інозин пранобекс; 1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, повідон, магнію стеарат. Сироп: діюча речовина: інозин пранобекс; 5 мл сиропу містять 250 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпара-гідроксибензоат (Е 216), сахароза, натрію гідроксид (Е 524), кислоти лимонної моногідрат (Е 330), вода очищена. **Лікарська форма.** Таблетки. Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні препарати для системного застосування. Код АТС J05A X05. **Показання.** Вірусні респіраторні інфекції; вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна — Барр, вірусом кору, вірусом паротиту, в тому числі у хворих з іму-нодефіцитними станами. У складі комплексної терапії: папіломавірусні інфекції шкіри та слизових оболонок: гострокінцеві кондиломи, папіломавірусна інфекція вульви, вагіни та шийки матки; гострий вірусний енцефаліт; вірусні гепатити; підгострий склерозивний паненцефаліт. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; подагра; гіперурикемія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовувати перорально. Добова доза залежить від маси тіла, перебігу та тяжкості хвороби, стану хворого. **Таблетки: дорослі та діти віком від 12 років:** 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 6-8 таблеток, розподілених на 3-4 прийоми), максимальна добова доза — 4 г. **Діти віком від 1 до 12 років:** 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 1 таблетка на 10 кг маси тіла для дитини з масою тіла 10-20 кг, при масі тіла більше 20 кг призначати дозу, як для дорослих) за 3-4 прийоми на добу, максимальна добова доза — 4 г. Для полегшення прийому таблетку можна розтовкти та/або розчинити у невеликій кількості води безпосередньо перед застосуванням. **Сироп: дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку:** рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), зазвичай 3 г/добу (20 мл сиропу 3-4 рази на добу). Максимальна добова доза для дорослих — 80 мл сиропу. **Діти віком від 1 року:** рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), рівномірно розподілена на 3-4 прийоми. Дозовий режим розраховується, виходячи з маси тіла пацієнта: 10-14 кг — 3 x 5 мл; 15-20 кг — 3 x 5-7,5 мл; 21-30 кг — 3 x 7,5-10 мл; 31-40 кг — 3 x 10-15 мл; 41-50 кг — 3 x 15-17,5 мл. **Упаковка.** Таблетки: по 10 таблеток у блістері; по 2 (10 x 2) або по 5 (10 x 5) блістерів у картонній упаковці. Сироп: по 150 мл сиропу у флаконі; 1 флакон у картонній упаковці в комплекті з пристроєм для дозування з мірною шкалою від 0,5 мл до 5 мл. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Таблетки.** Інструкцію затверджено/зміни внесено Наказом МОЗ України № 798 від 14.07.2017. Р. п. МОЗ України: № UA/6286/01/01. **Сироп.** Інструкцію затверджено/зміни внесено Наказом МОЗ України № 1246 від 11.10.2017. Р. п. МОЗ України: № UA/16348/01/01.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з лобною інструкцією.



GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:

01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.

Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.

E-mail: [ukraine@richter.kiev.ua](mailto:ukraine@richter.kiev.ua) | [www.richter.com.ua](http://www.richter.com.ua)



В.К. Кондратюк, д. мед. н., професор, кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Сучасні стратегії профілактики раку шийки матки

Огляд літератури



Рак — одна з провідних причин смерті в усьому світі, від якої у 2020 р. померло близько 10 млн осіб. Біля 70% випадків смерті від раку відбувається в країнах із низьким та середнім рівнем доходу. Близько 30% випадків раку в цих країнах зумовлені такими інфекціями, як гепатит та ВПЛ [1, 2].

Поширеною проблемою є звернення за медичною допомогою на пізніх стадіях раку та недоступність діагностики й лікування захворювання, особливо в країнах із низьким та середнім рівнем доходу. Про наявність можливостей для лікування різних видів раку повідомляють більше 90% країн із високим рівнем доходу та менше 15% країн із низьким рівнем доходу [3, 4].

ВПЛ сьогодні вважають найпоширенішою інфекцією, котра здебільшого передається статевим шляхом та від якої страждають 440 млн людей в усьому світі.

**Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я було прийнято резолюцію «Профілактика раку та боротьба з ним у контексті комплексного підходу», яка містить заклик до урядів країн та ВООЗ прискорити роботу з досягнення цілей зі зниження передчасної смертності від раку [5, 6].**

ВПЛ — це віруси сімейства *Papillomaviridae*, що не мають оболонки та містять дезоксирибонуклеїнову кислоту. Геном ВПЛ укладений у білкову оболонку, що складається з великих (L1) та малих (L2) структурних білків. У більшості випадків захворювання, викликані ВПЛ, минулі та мають доброякісний перебіг. Вірусну природу захворювання вивчали із середини ХХ століття, остаточно її довів у 2008 р. німецький вчений Харальд цур Хаузен, який отримав за своє відкриття Нобелівську премію. Хронічне інфікування високоонкогенними типами ВПЛ, вірогідно, може стати етіологічним чинником РШМ, раку піхви, зовнішніх статевих органів, ануса, голови та шиї [7-9].

**У 95% випадків генотипи ВПЛ 16 та 18 є основними етіологічними чинниками виникнення РШМ, при цьому генотип 16 доведено має найбільш високий онкогенний потенціал.**

Поширеність генотипів ВПЛ варіює залежно від географічних регіонів, але генотип 16 є домінантним. Генотипи ВПЛ 6 та 11 входять до групи низького онкогенного ризику, у 90% випадків викликають появу аногенітальних кондилом та практично в усіх випадках — рецидивуючого респіраторного папіломатозу [10-13].

РШМ є четвертим за поширеністю онкологічним захворюванням серед жінок в усьому світі. За відсутності додаткових заходів по боротьбі з РШМ у світі очікується зростання щорічної чисельності нових випадків за період із 2018 по 2030 рр. з 570 тис. до 700 тис., а щорічна кількість випадків смерті — з 311 тис. до 400 тис. У цілому в Європі (не тільки в ЄС) у 2018 р. серед злоякісних новоутворень у жінок РШМ посідав 7 місце як за поширеністю (11,2 на 100 тис. населення), так і за смертністю (3,8 на 100 тис.), а в Україні — 4 місце за поширеністю (17,1) та 6 місце — за смертністю. Кожні 2 хв РШМ забирає життя 1 жінки на нашій планеті. Більшість постраждалих живуть у регіонах із низьким рівнем доходу, де кожен день через цю патологію помирають у середньому 5 жінок [13, 14].

РШМ можна запобігти за допомогою профілактики. Він виліковний за умови ранньої діагностики та відповідного своєчасного лікування. Спільно з країнами і партнерами ВООЗ розробила керівництво з профілактики РШМ та боротьби із цим захворюванням [15].

Резолюція Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я 2020 р. поставила амбітні цілі щодо ліквідації захворюваності на РШМ як проблеми суспільної системи охорони здоров'я. Ця історична резолюція є першою ініціативою щодо викорінення певного виду раку в світі й закликає 194 держави-члени ВООЗ досягти конкретних цілей до 2030 року [16].

Цільові показники шкали потрійного втручання «90-70-90»: 90% дівчат повністю вакциновані проти ВПЛ до 15-річного віку; 70% жінок пройшли скринінг принаймні двічі в своєму житті за допомогою вискоєфективного тесту, такого як тестування на ВПЛ (приблизно у віці 35-45 років); 90% жінок із захворюванням шийки матки (включаючи передраковий стан

та інвазивний РШМ) отримують відповідне лікування і догляд [16, 17].

Діагностика раку на ранніх стадіях підвищує вірогідність ефективної відповіді на лікування, збільшує шанси пацієнта на виживання та дозволяє застосовувати менш вартісні методи лікування. Раннє виявлення раку та швидкий початок лікування сприяють значному покращенню якості життя онкологічних хворих. Програми в галузі боротьби з онкологічними захворюваннями повинні бути спрямовані на зведення до мінімуму затримок у встановленні діагнозу, наданні лікування та догляду, а також факторів, що перешкоджають цьому [15-16].

Скринінг РШМ — популяційний комплекс організаційних і медичних заходів, спрямованих на раннє виявлення передпухлинних та пухлинних захворювань шийки матки і на зниження смертності цієї групи пацієнтів. Щоб уникнути надмірної кількості хибнопозитивних результатів, відбір пацієнтів для скринінгу проводиться з урахуванням віку та факторів ризику [17-18].

Під час скринінгу РШМ можна використовувати низку тестів. ПАП-тест (цитологічне дослідження шийки матки; його ще називають цитологічним скринінгом) допомагає своєчасно виявити передракові стани шийки матки середнього та важкого ступеня й пролікувати їх. Регулярне його проходження із початком статевого життя значно знижує ризик розвитку РШМ. У більшості країн світу рекомендують проходити ПАП-тест кожні 3 роки, починаючи з 21-річного віку [18, 19].

ВПЛ є головною причиною розвитку РШМ. Знаючи етіологічну причину виникнення цього захворювання, можна виявляти його на ранніх стадіях. Після відкриття вірусної природи РШМ та впровадження ряду методів виявлення цього вірусу ВПЛ-тестування набуло не менш важливого значення. ВПЛ-скринінг достатньо чутливий і допомагає не лише виявити передракові захворювання, а й завдяки цьому істотно знизити захворюваність та смертність від РШМ, що є головним показником ефективності тесту. Скринінг не проводять жінкам молодше 30 років, за винятком ВПЛ-інфікованих. Інтервали між обстеженнями повинні бути не більше 5 років, рекомендовано робити його раз на 3 роки [20, 21].

У багатьох країнах первинним тестуванням залишається ПАП-тест із подальшим ВПЛ-тестуванням тільки при невизначених і легких цитологічних змінах (ASCUS — запалення або слабо виражена дисплазія, LSIL — дисплазія легкого ступеня). Інші країни вже переходять на котестування (ВПЛ + ПАП-тест) або первинний ВПЛ-скринінг із подальшим виконанням ПАП-тесту при позитивному результаті. Доведено, що проведення котестування жінкам віком 30-65 років як рутинної діагностики гарантує безпрецедентну чутливість до виявлення РШМ до 100% [19-22].

ВООЗ виступила із глобальною стратегією щодо елімінації РШМ в усьому світі. Відповідно до цієї стратегії, для того щоб взяти захворюваність на РШМ під контроль в усьому світі, поширеність патології повинна становити менше 4 випадків на 100 тис. жінок [1, 2].

**За останнє десятиріччя поширеність ВПЛ зросла більш як у 10 разів. Один із ключових пунктів профілактики РШМ — це вакцинація 90% дівчат у віці до 15 років.**

У країнах, де широко застосовується вакцинація від ВПЛ, показники захворюваності демонструють зниження частоти розвитку РШМ. Так, в Австралії кількість хворих на РШМ сьогодні становить близько 6 випадків на 100 тис. населення. Очікується, що до 2034 р. вона буде становити менше 1 людини на 100 тис. [1-4].

Оскільки 90% випадків РШМ припадають на країни з рівнем доходу нижче середнього, у благополучній Європі та Америці про нього майже забули. «Це не хвороба минулого, але хвороба бідності», — нагадує автор опублікованої в журналі The Lancet статті «Рак шийки матки: уроки, засвоєні із забутих тропічних хвороб» (F. Knaul et al., 2019).

«Висока смертність від РШМ є наслідком багатьох десятиліть байдужого ставлення до цієї проблеми. Але цей сценарій можна переписати, — впевнена помічниця Генерального директора ВООЗ, д-р Прінсес Нотемба (Ноно) Сімелела. — Боротьба із РШМ — це також боротьба за права жінок; невинуваті страждання, викликані цим захворюванням, є наслідком тих проявів нерівності» [7, 23].

Інноваційними рішеннями на шляху боротьби з РШМ стали:

- 1968 р. — підтвердження теорії вірусного походження РШМ та розробка вакцини проти онкогенних типів ВПЛ;
- 2006 р. — впровадження вакцин, що запобігають розвитку РШМ;
- зареєстрована для використання в Європі 4-валентна вакцина проти ВПЛ (6, 11, 16, 18) Гардасил;
- 2006 р. — присудження Нобелівської премії з медицини і фізіології Харальду цур Хаузену за відкриття ролі ВПЛ у розвитку РШМ [21-24].

**Сьогодні у світі зареєстровано 3 вакцини для первинної специфічної профілактики захворювань, викликаних ВПЛ: 2-валентна Церварікс (Бельгія), 4-валентна Гардасил (США), 9-валентна Гардасил 9 (США). Вакцини не є терапевтичними, але дають перехресний захист від інших типів ВПЛ. Досвід застосування вакцин проти ВПЛ у усьому світі показав їх безпеку та високу профілактичну ефективність [22-28].**

Продовження на стор. 6.



**В.К. Кондратюк**, д. мед. н., професор, кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Сучасні стратегії профілактики раку шийки матки

## Огляд літератури

Продовження. Початок на стор. 5.

Вивчено рівень і тривалість імунної відповіді на вакцини проти ВПЛ. Після введення 3-х доз вакцини проти ВПЛ у 100% жінок віком 15-26 років, які до вакцинації не мали генотипів ВПЛ, що містяться у вакцин, були виявлені антитіла до відповідних генотипів вірусу (16, 18, 6, 11). Рівні антитіл були в 10-100 разів вищими, ніж могли бути, якщо б жінки перенесли природне інфікування цими генотипами ВПЛ. Пік рівня антитіл спостерігається через місяць після введення 3-ї дози вакцини, із подальшим зниженням до 18-го місяця після вакцинації та їх подальшою стабілізацією [29-31].

Імунна відповідь на введення 4-валентної вакцини Гардасил не залежить від расової приналежності, етносу, одночасного введення вакцини з вакциною проти гепатиту В або одночасного застосування оральних протизаплідних засобів. Рівень антитіл, досягнутий після вакцинації, обернено пропорційний віку. Паралельні дослідження також показали високу імуногенність вакцини серед хлопців та дівчат віком 9-15 років, рівень антитіл у цій віковій групі був вищим, ніж серед більш старшої вікової групи [32, 33].

Результати застосування 4-валентної вакцини Гардасил із подальшим спостереженням протягом 36 місяців показали ефективність у запобіганні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії 2/3 (CIN2/3) та аденокарциноми *in situ*, зумовлених ВПЛ 16 або 18 типу, у 98% випадків (95% довірчий інтервал (ДІ) 86-100) серед жінок, які до проведення дослідження не мали впливу цих типів інфекції. Вакцина Гардасил у 73% (95% ДІ 58-83) випадків запобігала зовнішнім аногенітальним і вагінальним ураженням, викликаним вірусами, аналогічними тим, що входять до складу вакцини [34, 35].

Консультативний комітет з імунізації та Центр з контролю і профілактики захворювань США рекомендують рутинну вакцинацію від ВПЛ у віці 11-12 років; у деяких випадках її можна проводити, починаючи з 9 років. Вакцинація рекомендована усім людям молодше 26 років, які не пройшли процедуру вчасно; при вакцинації осіб віком старше 15 років рекомендоване введення вакцини за 2-дозовою схемою; особи з ВІЛ та іншими імунокомпрометованими станами повинні отримувати 3-дозову вакцинацію незалежно від віку. Клініцисти повинні спільно приймати рішення щодо необхідності проведення вакцинації проти ВПЛ особам віком 27-45 років, які не розпочали або не закінчили серію щеплень, на основі індивідуальних факторів ризику та ймовірної користі. Вакцинацію проти ВПЛ проводять за 3-дозовим графіком із введенням другої дози через 1-2 місяці після 1-ї дози; 3-ю дозу необхідно ввести через 6 місяців після 1-ї, якщо пацієнт старше 15 років. Можливе проведення вакцинації проти ВПЛ у період грудного вигодовування; не рекомендовано проводити вакцинацію під час вагітності [36].

**Згідно з прогнозами, вакцинація проти ВПЛ тільки дівчат знизить середню стандартизовану за віком захворюваність на РШМ у країнах із низьким рівнем доходу та рівнем нижче середнього з 19,8 до 2,1 випадків на 100 тис. жінок-років у наступному столітті та допоможе**

**запобігти 61 млн випадків захворювання на РШМ за цей період. Скринінг із високим охопленням дівчат вакцинацією проти ВПЛ може привести до елімінації РШМ у більшості країн із низьким рівнем доходу й рівнем нижче середнього до кінця століття [18, 37].**

Поточна глобальна пандемія COVID-19 загрожує зірвати вакцинацію проти ВПЛ у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, що призведе до серйозних збоїв планової імунізації та затримки впровадження нових вакцин. Це дуже негативно впливає на стратегію ВООЗ з ліквідації захворюваності на РШМ, яка ґрунтується на вакцинації проти ВПЛ [37, 38].

Ключові рекомендації з вакцинації проти ВПЛ у країнах із низьким і середнім рівнем доходу такі: збільшення глобальних фінансових інвестицій, поліпшене постачання вакцин і прискорене їх використання, можливість застосування схеми одноразового введення вакцин, освіта і соціальний маркетинг. Прихильність світової спільноти системи охорони здоров'я до впровадження цих стратегій сприятиме ефективній ліквідації РШМ [18, 37, 38].

**Глобальна відповідь на пандемію COVID-19 стала каталізатором інновацій та адаптацій на рівні системи охорони здоров'я, що можуть бути застосовані для нарощування потенціалу, поліпшення доступу та поширення інформації в контексті вакцинації проти ВПЛ і скринінгу на РШМ. Необхідні негайні скоординовані дії, щоб об'єднати глобальних партнерів для співпраці з приватними виробниками вакцин, засобів діагностики і лікування раку. Це має вирішальне значення для сприяння ефективного втручання щодо запобігання майже 350 тис. випадків смерті від РШМ у 2021 р. і в майбутньому [18, 31, 37-40].**

## Література

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Pineros M. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, 2021).
2. De Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*; 2020; 8 (2): e180-e190.
3. GBD results tool. Seattle (WA): Institute for Health Metrics, University of Washington; 2020 (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, по состоянию на февраль 2021 г.).
4. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020.
5. Wild C., Weiderpass E., Stewart B., editors. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
6. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*; 2015 Mar 25 (Suppl 1): 2-23. doi: 10.1002/rmv.1822.
7. Workowski K., Bachmann L., Chan P. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 // *Recomm Rep*; 2021 Jul 23; 70 (4): 1-187.
8. McBride A. Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. *Biol. Chem.* 2017; 398: 919-927. doi: 10.1515/hsz-2017-0113.
9. Schiffman M., Doorbar J., Wentzensen N., de Sanjose S., Fakhry C., Monk B., Stanley M., Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2016; 2: 16086. doi: 10.1038/nrdp.2016.86.
10. Della Fera A., Warburton A., Tami L. Coursey Persistent Human Papillomavirus Infection Viruses. 2021 Feb; 13 (2): 321. Published online 2021 Feb 20. doi: 10.3390/v13020321.
11. De Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*; 2017. 141: 664-670. doi: 10.1002/ijc.30716.

12. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R., Torre L., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6). doi:10.3322/caac.21492.
13. Chan C., Aimagambetova G., Ukybassova T. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination – Review of Current Perspectives // *J Oncol.* 2019; Published online 2019 Oct 10. doi: 10.1155/2019/3257939.
14. World Health Organization Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2nd ed Geneva, Switzerland: 2018; WHO Press.
15. Chrysostomou A., Stylianou D., Constantinidou A., Kostrikis L. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing Viruses. 2018 Dec; 10 (12): 729.
16. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gomez D., Munoz J., Bosch F., de Sanjose S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) Human Papillomavirus and Related Diseases Report in EUROPE (accessed on 15 February 2018). Summary Report. Available online: <http://www.hpvcentre.net>.
17. Brissin M., Kim J., Canfell K. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries *Lancet.* 2020 Feb 22; 395 (10224): 575-590.
18. Mezei A., Armstrong H., Pedersen H. et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low- and middle-income countries: A systematic review. *Int J Cancer*; 2017. 141 (3): 437-446.
19. Ogilvie G., Van Niekerk D., Kraiden M. et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. *JAMA*; 2018. 320 (1): 43-52. doi:10.1001/jama.2018.7464.
20. Riley L. Monitoring cervical cancer: screening and treatment coverage. Presentation using the WHO Steps Survey (cervical cancer screening). 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275391>.
21. Smith M., Gertig D., Hall M. et al. Transitioning from cytology-based screening to HPV-based screening at longer intervals: implications for resource use. *BMC Health Serv Res*; 2016. 16 (1): 147. doi:10.1186/s12913-016-1375-9.
22. Prilepskaya V., Gusakov K., Nazarova N. Vaccination as an effective method of prevention for cervical diseases associated with human papillomavirus (literature review). *Gynecology*; 2019. 21 (2): 23-27. doi: 10.26442/20795696.2019.2.190396.
23. Toh Z., Kosasih J., Russell F. Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus *Infect Drug Resist*; 2019. 12: 1951-1967.
24. Swedish K., Factor S., Goldstone S. Prevention of recurrent highgrade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis*; 2012. 54 (7): 891-8.
25. Garland S., Paavonen J., Jaisamrarn U. et al. HPV PATRICIA Study Group, Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*; 2016. 139 (12): 2812-28.
26. Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007. 369: 1693-702.
27. Prevention of recurrent highgrade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (7): 891-8.
28. Drolet M. et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*; 2015. 15: 565-80.
29. Garland S. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*; 2007. 356 (19): 1928-43.
30. PATH Global HPV Vaccine Introduction Overview: projected and current national introductions, demonstration/pilot projects, gender-neutral vaccination programs, and global HPV vaccine introduction maps (2006-2022). November, 2019. <https://www.path.org/resources/global-hpv-vaccine-introduction-overview/>.
31. Expanded Programme on Immunization. Vaccine. Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/IVB/05.18, [http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/777\\_screen.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/777_screen.pdf), accessed 6 March 2008).
32. Garland S. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*; 2007. 356 (19): 1928-1943.
33. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent highgrade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*; 2007. 356 (19): 1915-1927.
34. Garland S. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*; 2007. 356 (19): 1928-1943.
35. Centers for Disease Control and Prevention (2020) Cancers associated with human papillomavirus, United States, 2012-2016. August, Accessed September 23, 2019.
36. Canfell K., Kim J., Brissin M. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. // *Lancet*; 2020 Feb 22. 395 (10224): 591-603.
37. Eliminating cervical cancer. Editorial. *Lancet*; 2020. 395 (10221): 312.

## ВІСНИК online

щомісячний дайджест для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читачьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com



Видавничий дім «Здоров'я України»



Health-ua.com



З М І С Т

| МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ                                                                                                                 |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Сучасні стратегії профілактики раку шийки матки                                                                                           |       |
| Огляд літератури                                                                                                                          |       |
| В.К. Кондратюк                                                                                                                            | 5-6   |
| Новини та перспективи дитячої ревматології                                                                                                |       |
| Н.С. Шевченко, О.А. Ошлянська                                                                                                             | 18-19 |
| Мультидетекторна комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія в дитячій кардіології                                                      |       |
| Т.А. Ялинська, Ю.В. Марушко                                                                                                               | 20-22 |
| Льодяники для горла з фіксованою комбінацією цетилпіридинію хлориду і бензидаміну гідрохлориду чинять пряму віруліцидну дію на SARS-CoV-2 |       |
| А. Штаєр, М. Марушич, М. Коленц та ін.                                                                                                    | 32-34 |
| Тропічні хвороби в Україні                                                                                                                |       |
| С.О. Рикова, С.О. Крамарьов, Ю.С. Степановський                                                                                           | 35    |

| ПЕДІАТРІЯ                                                                                      |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Педіатрія сучасності: досягнення, виклики та перспективи                                       |       |
| XXIII Сідельниковські читання                                                                  |       |
| О.П. Волосовець, В.Ф. Лапшин, М.Л. Аряєв та ін.                                                | 8-9   |
| Вакцинація проти грипу в період пандемії COVID-19                                              |       |
| А.П. Волоха                                                                                    | 10-11 |
| Інфекція <i>Candida albicans</i> – найбільш розповсюджене грибкове захворювання у дітей        |       |
| О.Г. Іванько, Я.С. Скрипникова                                                                 | 13    |
| Превентивні та лікувальні спроможності харчування                                              |       |
| С.Л. Няньковський, О.С. Няньковська, О.В. Швець та ін.                                         | 14-15 |
| Мультидисциплінарний підхід до антибіотикотерапії інфекцій дихальних шляхів                    |       |
| Г.В. Бекетова, Г.В. Зайченко, В.І. Попович                                                     | 16-17 |
| Корекція дефіциту магнію як ефективний спосіб боротьби зі стресом                              |       |
| Г.В. Бекетова                                                                                  | 25    |
| Антибіотикорезистентність та антибіотикотерапія в педіатрії                                    |       |
| За матеріалами Сідельниковських читань 2021 року                                               |       |
| С.П. Кривопустов                                                                               | 27    |
| Сезон ГРВІ: нові можливості та напрямки у лікуванні дітей                                      |       |
| С.О. Крамарьов                                                                                 | 28-29 |
| Особливості коморбідного перебігу позалікарняної пневмонії у дітей із залізодефіцитною анемією |       |
| Ю.В. Марушко, О.В. Хомич                                                                       | 30-31 |

| НЕОНАТОЛОГІЯ                                          |   |
|-------------------------------------------------------|---|
| Кольки у дітей: стан проблеми та підходи до лікування | 3 |

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
- 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  | Свідоцтво KB № 17675-6525ПР від 04.04.2011 р.                                                           |
| ШЕФ-РЕДАКТОР                                                                                                                | Ілона Цюпа      | Передплатний індекс 37638                                                                               |
| Адреса для листів                                                                                                           |                 |                                                                                                         |
| Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.                                                                                      |                 |                                                                                                         |
| E-mail: zu@health-ua.com; <a href="http://www.health-ua.com">www.health-ua.com</a>                                          |                 |                                                                                                         |
| Контактні телефони:                                                                                                         |                 |                                                                                                         |
| Редакція                                                                                                                    | (044) 364-40-12 | Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.                              |
| Відділ маркетингу                                                                                                           | (044) 364-40-16 | За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.        |
| Відділ передплати та розповсюдження                                                                                         | (044) 364-40-28 | Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються. |
| Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69 ПРОДАКШН» 04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.                             |                 |                                                                                                         |
| Підписано до друку грудень 2021 р. Замовлення № 170122021. Загальний наклад 15 000 прим. Юридично підтверджений наклад.     |                 |                                                                                                         |
| Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів. |                 |                                                                                                         |



# Педіатрія сучасності: досягнення, виклики та перспективи

## XXIII Сідельниковські читання



**Щороку провідні спеціалісти системи охорони здоров'я, освітяни та науковці, зберігаючи десятилітні традиції педіатричної школи, зустрічаються на Сідельниковських читаннях. XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії», присвячена пам'яті члена-кореспондента Національної академії наук (НАН), Національної академії медичних наук (НАМН) України, професора Віктора Михайловича Сідельникова, пройшла 15-17 вересня 2021 року в онлайн-форматі. Форум відбувся з нагоди 180-річчя Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (Київ), де починав свій професійний шлях та багато років плідно працював Віктор Михайлович.**

Видатний український вчений-педіатр, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАН України, НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, автор більше 300 наукових праць, 15 монографій та 16 винаходів, Віктор Михайлович створив українську школу дитячих кардіоревматологів та алергологів, відкрив перші в Україні дитячі діагностичні центри й одну з найкращих дитячих клінік Києва. Наукова та педагогічна діяльність професора В.М. Сідельникова була пов'язана з кафедрою госпітальної педіатрії Київського медичного інституту, зараз — кафедрою педіатрії № 2 з курсами неонатології та медичної генетики, яку він очолював понад 20 років. Вдячні учні та послідовники підготували фільм, присвячений В.М. Сідельникову та історії формування української педіатричної школи.



Відкрили конференцію член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Олександр Петрович Волосовець і завідувач науковою групою проблем алергії та імунореабілітації ДУ «Інститут педіатрії, аку-

шерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Володимир Федорович Лапшин.

У вступній доповіді «Вічний пошук педіатрії» О.П. Волосовець окреслив основні завдання та виклики, що стоять сьогодні перед медичною спільнотою. Стратегічно важливим і пріоритетним завданням держави є збереження життя та здоров'я матерів і дітей. Від 2012 року в Україні зберігається негативна тенденція народжуваності. У той же час, завдяки впровадженню сучасних неонатальних технологій і розвитку перинатальних центрів, за останні роки відмічаються найнижчі показники смертності малюків, адже окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, становлять 65% від усіх причин малюкової смертності. Також в Україні за останні 25 років вдвічі зросла кількість вроджених вад розвитку, що становлять 25% від інших причин малюкової смертності.

Високу оцінку роботи педіатричної служби в Україні відмічають і батьки. За даними опитування, проведеного Київським міжнародним інститутом соціології та Школою охорони здоров'я Києво-Могилянської академії, задоволеність медичною допомогою, наданою лікарем-педіатром, складає 74,5%, що є найвищим показником серед інших лікарських спеціальностей. Але дефіцит кадрового забезпечення лікарів та медсестер на сьогоднішній день викликає занепокоєння за майбутнє педіатричної служби.

Одним із викликів сьогодення є пандемія COVID-19. Незважаючи на те, що прямий вплив інфекції на дітей є помірним, непрямі наслідки пандемії в усьому світі можуть бути катастрофічними. Постковідні наслідки і впровадження протиепідемічних заходів негативно впливають на психічний стан дітей, і це потребує особливої уваги мультидисциплінарної команди разом із педіатрами та батьками. На тлі пандемії та протиепідемічних заходів зростає кількість інших причин

погіршення дитячого здоров'я, зокрема у сфері дитячих інфекцій, через брак вакцинації, адже не виконується календар профілактичних щеплень.

Олександр Петрович також наголосив на важливій ролі у медицині майбутнього інформаційних технологій, що вже сьогодні є невід'ємною частиною навчального процесу. Але незмінною залишиться основна задача роботи педіатричної служби — здоров'я дітей.



З доповіддю про актуальні проблеми у період грудного вигодовування виступив член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Микола Леонідович Аряєв:

— Період грудного вигодовування є найважливішим для реалізації онтогенетичного потенціалу дитини. Неадекватність харчування у цей проміжок часу позначається на нервово-психічному розвитку дитини. Грудне вигодовування закладає основи правильної психічної взаємодії матері та дитини і має безпосереднє відношення до попередження біопсихосоціальної патології.

Грудне вигодовування знижує ризик раптової смерті дитини. Материнське молоко перешкоджає розвитку пелюшкового дерматиту (ПД) та atopічного дерматиту (АД). ПД є найбільш поширеною дерматологічною патологією новонароджених і дітей перших 2 років життя. Для ПД характерна поява еритеми та лусочок у зоні сповивання, часто з папуловезикулярними або бульозними елементами, тріщинами й ерозіями, що супроводжується вираженим дискомфортом, пов'язаним із інтенсивним запаленням і свербінням. Елементи висипу можуть бути поодинокими або зливними, вражати живіт від пупка до стегон, геніталії, промежину і сідниці. Висип, що прямо або опосередковано зумовлений використанням пелюшок і зникає при зміні сповивання, є проявом істинного ПД. Висип, що з'являється на різних місцях, з більшою інтенсивністю в паховій ділянці через подразнювальну дію пелюшок, може свідчити про наявність вторинного дерматиту, АД, себореюного дерматиту (СД) чи псоріазу.

ПД у дитини є основною причиною занепокоєння батьків (Е.С. Кешишян, 2008). При ПД частіше уражується шкіра в пахових ділянках і в шкірних складках на шиї. Диференційну діагностику ПД слід проводити з іншими ураженнями шкіри (АД, СД, псоріазом, бульозним імпетиго, лангергансоклітинним гістіоцитозом, коростою, проявом дефіциту цинку тощо), а також з імовірними наслідками насильства.

Профілактика ПД здійснюється за стандартом ABCDE: A (air) — аерація; B (barrier) — захист і збереження бар'єрних властивостей епідермісу (уникати використання агресивних гігієнічних засобів, використовувати емолієнти, які відновлюють бар'єрну функцію шкіри і чинять регенеруючу і протизапальну дію); C (cleaning) — очищення; D (diaper) — ретельний вибір підгузків і їх заміна якомога швидше після дефекації; E (education) — навчання батьків правильному догляду, створення та проведення навчальних програм (L. Merrill, 2015).

Патогенетичне лікування ПД передбачає використання гіперабсорбційного пелюшкового матеріалу для запобігання гіпергідратації шкіри, фармакологічний захист шкірного бар'єру для попередження тертя

і мацерації шкіри, гігієнічні заходи, додаткове виполіскування залишків миючих засобів із пелюшок. Медикаментозна терапія базується на використанні бар'єрних засобів для утворення захисного ліпідного шару на поверхні шкіри, за необхідності показані місцево протигрибкові засоби, низькоактивні кортикостероїди, антибіотикотерапія.

Іншою актуальною проблемою періоду до 2 років є АД, при якому штучне вигодовування є фактором ризику. АД — це хронічне алергічне захворювання, яке розвивається в осіб із генетичною схильністю до atopії, має рецидивний перебіг і вікові особливості клінічних проявів. Характеризується підвищеним рівнем загального та специфічних IgE у сироватці крові. Типовими клінічними проявами АД є екзематозний та ліхеноїдний висип, зумовлений гіперчутливістю до специфічних та неспецифічних подразників. Патогенетичною основою АД є алергічне запалення та гіперреактивність шкіри, порушення бар'єрної функції епідермісу внаслідок генетично детермінованого дефекту ліпідного обміну кератиноцитів, генетична схильність до atopії та каскад імунних реакцій, які викликають алергічне запалення у шкірі. Тактика ведення пацієнта з АД передбачає покроковий алгоритм лікування, залежно від ступеня тяжкості хвороби. Першим кроком є базисна терапія — використання регідрантів та емолієнтів для зволоження шкіри, визначення тригерних факторів і подразників та запобігання контакту з ними. Наступний крок — призначення слабких або середньої сили топічних глюкокортикостероїдів і/або топічних інгібіторів кальциневрину для лікування АД легкого і ступеню середньої тяжкості. У разі неефективності проведеної терапії застосовують крок 3 — середньої сили або сильні топічні глюкокортикостероїди і/або топічні інгібітори кальциневрину. Якщо попередні кроки не мали позитивного результату або перебіг АД відбувається у важкій/дуже важкій формі, слід застосовувати системну терапію, включаючи циклоспорин А і УФ-терапію.

За підтвердженими даними Американської академії педіатрії, частота виникнення atopії у дітей, що знаходяться на штучному вигодовуванні, вища. Тому підтримка грудного вигодовування є важливим завданням педіатра та сімейного лікаря. В умовах пандемії слід пам'ятати, що переваги грудного вигодовування переважають потенційні ризики. Мати із підтвердженою інфекцією COVID-19 може продовжувати годувати груддю із дотриманням усіх можливих запобіжних заходів для уникнення передачі вірусу дитині, зокрема, дотримуватися гігієни рук перед тим, як торкатися дитини, та носити маску на обличчі під час годування груддю. В іншому випадку мати може зіжджувати грудне молоко і давати його дитині. Перед зіжджуванням за допомогою ручного або електричного молоковідсмоктувача необхідно добре вимити руки та дотримуватися рекомендацій щодо правильного очищення прибору після кожного застосування. Бажано, щоб особи із підтвердженою інфекцією COVID-19 були ізольовані від інших членів сім'ї, у тому числі немовлят, за винятком контакту під час грудного вигодовування.



Про причини, діагностику та лікування тубулоінтерстиціального нефриту у дітей розповіла завідувачка кафедри педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Тамара Петрівна Борисова:

— Канальці та інтерстицій становлять 80% від об'єму нирок (A. Restegar et al., 1998). Захворювання нирок з ураженням виключно канальців та інтерстицію у третині випадків призводить до хронічної хвороби нирок і в 10-25% випадків — до гострого пошкодження нирок (Е.М. Шилов і соавт., 2014). Сьогодні існує проблема неузгодженості діагностичних критеріїв та неспецифічності клінічних проявів, діагноз підтверджується після біопсії нирки, але ця процедура рутинно



не проводиться, тому що емпіричне лікування часто є ефективним (M. Praga et al., 2018).

Етіологічними чинниками гострого тубулоінтерстиціального нефриту (ТІР) є прийом деяких ліків (переважно антибіотиків, нестероїдних протизапальних препаратів — НПЗП, інгібіторів протонної помпи — ППП, діуретиків, сульфаніламідів, протівірусних засобів, протипухлинних препаратів) — >75% випадків, інфекційні захворювання — 5-10%, системні захворювання — 10-15%, у деяких випадках має місце ідіопатичне ураження нирок — 5-10% (M. Praga et al., 2018). Медикаментозно-індукований ТІН не залежить від дози препарату, методу його ведення чи тривалості лікування. Інтервал між впливом препарату та появою симптомів може варіювати від години до місяців.

Варіанти клінічних проявів гострого ТІН: синдром тяжкої гіперчутливості з лихоманкою, висипом, еозинофілією та гострим пошкодженням нирок (олігуричним або частіше не олігоануричним); у частини пацієнтів має місце безсимптомне підвищення рівня сироваткового креатиніну або ізольований сечовий синдром (M. Praga et al., 2018). Відсутність сечового синдрому не виключає діагноз ТІН. Ознаками реакції алергічного типу медикаментозно-індукованого ТІН є висип, лихоманка, еозинофілія або триада цих проявів, артралгія (R.J. Baker et al., 2004).

Терапія гострого ТІН включає припинення прийому ліків, що індукували ураження, етіологічне лікування бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій, раннє лікування кортикостероїдами у тяжких випадках медикаментозно-індукованого ТІН, адекватну підтримувальну терапію, замісну ниркову терапію при III стадії гострого пошкодження нирок. Згідно з даними E. Gonzales та співавт. (2008), інтервал до призначення преднізолону >7 днів пов'язаний із більше ніж 6-кратним підвищенням ризику неповного відновлення функції нирок. Пульс-терапія метилпреднізолоном 3 дні із подальшим пероральним прийомом преднізолону із поступовим зниженням дози протягом 4-6 тижнів покращує прогноз щодо відновлення функції нирок.

Причиною хронічного ТІН у 63,4% є хронічний вплив лікарських засобів (НПЗП, анальгетиків тощо), 14,6% — бактеріальний вплив, 10,8% — супутні обструктивні захворювання, у тому числі сечокам'яна хвороба, рефлюкс, стриктури сечоводу, аберації зміни, у 8% — незрозумілий генез. Клінічні прояви хронічного ТІН: сечовий синдром із гематурією, мінімальною протеїнурією, лейкоцитурією; артеріальна гіпертензія; синдром канальцевої дисфункції з поліурією, аміноцидурією, глюкозурією, канальцевим ацидозом. Хронічна хвороба нирок розвивається у 40-64% пацієнтів із медикаментозно-індукованим ТІН (M.A. Perazella et al., 2017).

При хронічному ТІН необхідно встановити фактор, тривала дія якого викликала ураження, й усунути або послабити його вплив на організм. Призначення блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи уповільнює прогресування хронічної хвороби нирок внаслідок антигіпертензивної, антифібротичної і протизапальної дії. Хворим, які тривало отримують НПЗП і/або анальгетики, необхідно оцінювати швидкість клубочкової фільтрації і проводити аналіз сечі 1 раз на рік незалежно від кратності та дози препаратів усім хворим.

Медикаментозно-індуковане ураження печінки (МІУП) зустрічається у загальній медичній практиці з частотою 1 випадок на 1000 пролікованих пацієнтів. До 40% усіх випадків гепатитів пов'язані з впливом лікувального засобу. Значна частина неуточнених випадків гепатиту і цирозу, які потребують пересадки органу, також є наслідком МІУП.

МІУП визначають як порушення функції печінки, спричинене експозицією до ліків. Може бути істинним — зумовленим прямою токсичною дією лікарського засобу на гепатоцит, — або ідіосинкратичним — спричиненим індивідуальною генетично детермінованою непереносимістю лікарського засобу (Д.І. Трухан, А.Л. Мазуров, 2016). Практично будь-який препарат може спричинити МІУП з урахуванням індивідуальної чутливості організму. Факторами ризику розвитку МІУП при ревматичних захворюваннях у дітей є генетична схильність, попередня лікарська терапія та взаємодія ліків, особливості аутоімунного процесу, попередні дифузні захворювання печінки, вік (найбільш часто МІУП розвивається у дітей молодше 3 років), стать, доза і тривалість прийому лікарського засобу (J.H. Rubenstein, 2008). Більше 200 найменувань лікарських засобів мають гепатотоксичний потенціал; найчастіше спричиняють ураження печінки антибіотики та НПЗП (Керівництво з клінічної практики EASL, 2019).

Розрізняють цитолітичний, холестатичний та змішаний варіанти прямого гепатотоксичного ураження печінки. Морфологічні варіанти МІУП у дітей із ревматичними захворюваннями наступні: фіброз, стеатогепатит, ураження судин, гострий гепатит, канальцевий холестаза, склерозуючий холангіт (D. Laharie, E. Terrebbonne, J. Vergniol, 2008). При призначенні медикаментів із відомим гепатотоксичним потенціалом рекомендується призначати ще й гепатопротектори для запобігання ураженню печінки, а також необхідно проводити моніторинг функції печінки з перших тижнів терапії. Проба з відміною препарату є одним з найбільш ефективних тестів.

За рекомендацією Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (The Food and Drug Administration US — FDA), граничними значеннями для припинення лікування є: підвищення рівня аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази вище 8 норм, підвищення трансамінази вище 5 норм не довше 2 тижнів, підвищення вище 3 норм із появою клінічних проявів ураження печінки (втоми, нудоти, блювання, болю в животі зверху праворуч, хворобливості, лихоманки, висипу, еозинофілії >5%). При безсимптомному підвищенні активності трансамінази в межах 3 норм лікування можна продовжити у таких випадках: якщо це життєво необхідно, якщо при регулярному вимірюванні активність печінкових ферментів перевищує верхню межу норми не більше ніж втричі і не зростає, якщо у хворого відсутні клінічні симптоми гепатотоксичної дії препарату. Сервісна гепатопротекція дозволяє впливати на механізми гепатотоксичної дії ліків та підвищити ефективність існуючих методів патогенетичної терапії без розвитку побічних ефектів. На сьогоднішній день високий рівень доказовості для сервісної гепатопротекції мають препарати урсодезоксихолевої кислоти.

зумовлені генетичною схильністю, асоційовані з IgE-залежним або з не IgE-залежним механізмом. Імунна відповідь розвивається шляхом активації Т-хелперів 2 типу. Для БА та ЕЕ характерні підвищені концентрації інтерлейкіну-5 та підвищений рівень тучних клітин, що сприяє розвитку хронічного запалення. Еозинофільний нейротоксин та еозинофільний катіонний протеїн (токсичні білки еозинофілів) у слизовій зумовлюють потовщення базальної мембрани, при цьому макроскопічно може відмічатися нормальна слизова (при ЕЕ до 10-30%). Трансформуючий фактор росту бета, асоційований з еозинофілами, при захворюванні викликає скорочення гладких м'язів. Причиною загострення ЕЕ і БА може бути харчова алергія, а уникнення алергену сприяє покращенню стану пацієнта. Спільним для цих захворювань є позитивна відповідь на терапію стероїдами та кореляція відповіді на терапію із вираженим еозинофільним запаленням (J. Virchow 2014; О.О. Речкіна, 2018; В.Т. Івашкін, 2013).

Діагностичні критерії ЕЕ включають симптоми езофагеальної дисфункції, такі як відчуття харчової пробки, відмова від їжі, скарги на печію, регургітацію, блювання, біль за грудиною та в черевній порожнині, біль під час ковтання. Супутні atopічні захворювання та наявні ендоскопічні ознаки (кільця, борозни, ексудат, набряк, стриктури, звуження, гофрована слизова оболонка) підвищують вірогідність ЕЕ. При ЕЕ еозинофільна інфільтрація повинна бути ізольована (упродовж стравоходу) і містити  $\geq 15$  еозинофілів у полі зору мікроскопа високої потужності. У нормі еозинофіли та інші лейкоцити відсутні в багатошаровому плоскому епітелії слизової оболонки стравоходу; нормальним вважається перебування еозинофілів у власній пластинці слизової оболонки тих відділів травного тракту, що вкриті циліндричним епітелієм. Саме там вони виконують свою основну захисну функцію від багатоклітинних паразитів — гельмінтів (E.S. Delion, 2013; В.Т. Івашкін, 2013).

Гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) вважають кофактором у розвитку ЕЕ внаслідок більш глибокого проникнення антигенів у пошкоджену слизову стравоходу через дію кислотно-пептичного рефлюкату (В.Т. Івашкін, 2013). Лікування включає елімінаційну дієту з урахуванням наявності atopічних станів, ППП, прийом топічних стероїдів як терапію першої лінії.

Опитування дітей із БА дозволило нам встановити симптоми езофагіту у 80% хворих. За результатами фіброезофагогастроуденоскопії (ФГДС) з біопсією слизової оболонки з проксимального та дистального відділів стравоходу, яку було проведено 30 пацієнтам із БА, у 81,8% дітей виявили рефлюкс-езофагіт, у 1 пацієнта — ЕЕ. Враховуючи спільні етіопатогенетичні властивості ЕЕ з БА та високу поширеність ГЕРХ у дітей, рекомендовано проводити анкетування щодо симптомів езофагіту всім пацієнтам із БА. Дітям із виявленими симптомами езофагіту рекомендовано пробне призначення ППП терміном до 8 тижнів. При незадовільній відповіді на лікування необхідно проведення ФГДС для виключення ЕЕ. Біопсію стравоходу треба проводити усім пацієнтам із симптомами езофагеальної дисфункції, оскільки макроскопічно незмінна слизова не виключає наявності ЕЕ.

**У цілому за 3 дні до конференції приєдналися понад 1000 учасників. Протягом 6 пленарних засідань було заслухано майже сотню доповідей. На багато питань були представлені стендові доповіді. З урахуванням викликів сьогодення учасники конференції також висвітлювали питання клінічного перебігу, лікування та профілактики COVID-19 у дітей, дискусійні питання патології органів травлення у дітей, розповіли про вікові аспекти постковідного синдрому, інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів у дітей, імунопрофілактику як першочергове завдання педіатра та сімейного лікаря, превентивні та терапевтичні стратегії в сучасній алергології дитячого віку, амбулаторні та стаціонарні аспекти антибіотикотерапії у дітей та питання попередження росту антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмації в педіатрії, міждисциплінарні аспекти медичної допомоги дітям. У межах конференції відбулася також науково-методична нарада «Актуальні питання викладання педіатрії у вищих закладах освіти та закладах післядипломної освіти». Сідельниковські читання — це визначна подія для усіх українських лікарів.**

Підготувала **Ольга Загора**



З доповіддю на актуальну тему «Медикаментозно-індуковані ураження печінки у дітей із ревматичними хворобами» виступила **науковий співробітник відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Олена Миколаївна Муквіч:**

— Клінічно значущі ураження печінки визначаються у 12-55% пацієнтів із ревматичними хворобами (W.J. Walker et al., 2002; M. Colicaru, 2013). Клініцист повинен пам'ятати про можливість залучення до патологічного процесу печінки одночасно з дебютом або наступним перебігом ревматичної хвороби. При ревматичних захворюваннях виділяють первинні ураження печінки (аутоімунне запалення; ураження, зумовлене інфікуванням вірусів гепатиту В і С; первинний біліарний цироз; тромбоз судин) та вторинні (медикаментозно-індуковані, жирова інфільтрація, амілоїдоз, серцева недостатність).



Результати власного дослідження еозинофільного езофагіту (ЕЕ) у дітей від колективу авторів Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України представила **аспірант відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей Антоніна Анатоліївна Буратинська:**

— ЕЕ у дітей є хронічним імунологічним антиген-опосередкованим захворюванням стравоходу, яке характеризується інфільтрацією слизової оболонки еозинофілами та клінічною симптоматикою, пов'язаною з дисфункцією стравоходу. Через наявність клінічних і патофізіологічних характеристик, подібних до бронхіальної астми (БА), ЕЕ іноді ще називають астмою стравоходу. Між БА та ЕЕ існує багато спільних особливостей. Обидва захворювання можуть виникати у будь-якому віці, але найчастіше — у дитинстві чи підлітковому віці; початок не обов'язково асоціюється з atopією. Захворювання мають аутоімунний генез,



# Вакцинація проти грипу в період пандемії COVID-19

З початком осінньо-зимового періоду зростає частота респіраторних інфекційних захворювань. Пандемія COVID-19 стала глобальним викликом суспільству, що потребувало швидких та ефективних заходів для вирішення цієї проблеми. Одним із доведених дієвих методів боротьби з інфекціями є вакцинація. Окрім цього, вона допомагає боротися з антибіотикорезистентністю. Своєчасне щеплення проти найпоширеніших збудників інфекційних хвороб знижує ризик зараження та ускладненого перебігу захворювання, що, у свою чергу, знижує частоту нераціонального призначення антибіотиків. Стратегія контролю над розвитком антибіотикорезистентності обговорювалася учасниками IV Міжнародного конгресу «Antibiotic resistance STOP!», що відбувся 13-14 листопада 2021 р. з нагоди Всесвітнього тижня обізнаності про антибіотики за участі провідних спеціалістів медичної галузі України. Найчастіше у повсякденній практиці лікарі мають справу із гострими респіраторними захворюваннями, до яких належить і грип. Особливо актуальним питання лікування та профілактики грипу стає в умовах світової пандемії COVID-19. Про важливість вакцинації проти грипу та актуальні клінічні рекомендації щодо захисту від грипу найбільш вразливих верств населення у період пандемії COVID-19 розповіла завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Алла Петрівна Волоха.



А.П. Волоха

— Згідно з останніми даними (листопад 2021 р.) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі реєструється понад 1 млрд випадків захворювання на грип. Вірус грипу — це висококонтагіозна респіраторна інфекція, яка у 3-5 млн випадків має тяжкий перебіг та спричиняє до 600 тис. смертей щорічно. ВООЗ зазначає, що на грип інфікується близько 5-10% дорослого населення і 20-30% дітей у популяції в розвинених країнах світу. Протягом епідемічного сезону 2019-2020 рр. в Україні зафіксовано 4,9 млн випадків захворювання на грип та інші гострі респіраторно-вірусні інфекції, що склало 12,9% населення, 63 % з яких — діти віком до 17 років.

Актуальність проблеми захворювання на грип зростає у період пандемії COVID-19. Поєднане інфікування вірусом SARS-CoV-2 із вірусом грипу може спричинити тяжкі ускладнення для організму та створює додаткове навантаження на інфекційні стаціонари. Вакцинація проти грипу знижує ризик розвитку двох потенційно серйозних інфекцій та зберігає ресурси для реагування на COVID-19.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ (жовтень 2021 р.), пріоритетними групами щодо захисту та вакцинації проти грипу є вагітні жінки у будь-якому триместрі, медичні працівники, діти віком від 6 до 59 місяців, люди похилого віку та особи з хронічними захворюваннями. Світова пандемія змусила експертів визначити медичних працівників першочерговою групою для вакцинації, адже вони мають вищий ризик захворювання на грип через тісний контакт із хворими. Працівники медичних закладів та особи, які беруть участь у догляді за хворими, потенційно можуть передавати інфекцію пацієнтам із високим ризиком тяжкого перебігу захворювання. Тому медичним працівникам необхідно розглядати щорічну вакцинацію як частину свого професійного обов'язку, щоб забезпечити найвищий стандарт допомоги.

Частіше потребують госпіталізації та помирають від грипу особи старше 65 років. Необхідність вакцинації проти грипу для цієї групи населення обґрунтована доведеною ефективністю у 80% у попередженні смертності внаслідок захворювання. У більше ніж половині випадків щеплення запобігає госпіталізації та у 30-40% — інфікуванню.

Впродовж першого тижня з початку захворювання ризик виникнення гострого інфаркту міокарда зростає у 10 разів та у 8 разів упродовж перших 28 днів підвищується ризик виникнення інсульту (С. Warren-Gash et al., 2018). Запальна реакція організму на зараження вірусом грипу викликає зміни у судинному руслі (включаючи коронарні судини), прискорюючи утворення атеросклеротичних бляшок та, як наслідок, сприяє утворенню тромбів у судинах. Утруднене кровопостачання може спровокувати смертельні ускладнення. Дослідження, проведене у Новій Зеландії, демонструє, що вакцинація проти грипу знижує ризик госпіталізації до відділення інтенсивної терапії на 59% у дорослих із тяжкими формами перебігу інфекції (М. Thompson et al., 2018).

Щосезонно близько 11% вагітних жінок хворіють на грип (Flore et al., 2009; Irving et al., 2000). Ця група пацієнтів має в 7 разів вищий ризик тяжкого перебігу грипу, на відміну від невагітних жінок (Mertz et al., 2019). Експерти зазначають, що частота госпіталізацій та відвідувань лікаря у зв'язку із захворюванням на грип зростає з терміном вагітності (Р. Buchy et al., 2020). Передумовами для ускладненого перебігу інфекції є розвиток генералізованої гіперзапальної реакції на тлі загальної імуносупресії організму під час вагітності за рахунок дії хоріонічного гонадотропного гормону людини, прогестерону та альфа-фетопротейну. Зниження функції легень та висока потреба в кисні організму матері і плоду, що посилюється у II та III триместрах вагітності, зумовлюють

високу чутливість до гіпоксії при грипі (G. Engels et al., 2017). Пандемія вірусу грипу типу H1N1 (2009) спричинила 5% смертей серед вагітних жінок, що були інфіковані; це склало 1% у загальній популяції (Р. Buchy et al., 2020).

Трансплацентарна трансмісія вірусу грипу до плоду мало ймовірна. Частіше грип у вагітних жінок асоціюється з низькою масою тіла у плоду при народженні, нижчим показником оцінки за шкалою Апгар та мертворожденістю. Вагітні жінки, госпіталізовані з будь-якими респіраторними захворюваннями, мають підвищений ризик розвитку дистресу плоду, смертності плода, передчасних пологів та необхідності кесарського розтину. Грип або грипозоподібні захворювання в I триместрі підвищують ризик вроджених аномалій, включаючи розщелину губи, дефекти нервової трубки, гідроцефалію та вроджені вади серця (J. He et al., 2017). Американський коледж акушерів-гінекологів наголошує, що щеплення проти грипу є важливою складовою перинатальної допомоги і має бути рекомендована всім вагітним жінкам (2004). Антенатальна імунізація матері супроводжується пасивною трансмісією протигрипозного сироваткового імуноглобуліну G через плаценту до плоду під час вагітності та передачею специфічного імуноглобуліну А під час лактації у післяпологовий період (М. Steinhoff et al., 2010). Метааналіз 16 досліджень демонструє, що імунна відповідь на щеплення проти грипу в 1,33-1,96 рази більша в III триместрі, ніж на ранніх термінах, а передача антитіл до плоду вища в 1,21-1,64 рази, що забезпечує захист немовляти протягом кількох місяців після народження (Р. Buchy et al., 2020). Підтверджена також ефективність вакцинації проти грипу під час вагітності серед жінок, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), що склала 57,7% порівняно з 50,4% серед ВІЛ-контрольної

групи (S. Madhi et al., 2010). Систематичний огляд 9 досліджень не виявив несприятливих наслідків для здоров'я дітей у віці від 6 місяців до 5 років, асоційованих із вакцинацією матері під час вагітності (Y. Damien et al., 2020).

За даними дослідження, проведеного у Великобританії, у 71% випадків вакцинація жінки під час вагітності була ефективною у запобіганні інфікуванню немовлят у постнатальний період вірусом грипу та у 64% випадків ефективна у запобіганні госпіталізації дітей із грипом (G. Dabrera et al., 2014). Актуальність отриманих даних зумовлена у 5 разів вищим показником госпіталізації та вдвічі більшою смертністю, асоційованою з грипом, у новонароджених порівняно з дітьми віком від 6 до 23 місяців життя (М. Shang et al., 2018).

Як було зазначено, діти будь-якого віку є групою підвищеного ризику захворюваності та тяжких форм грипу. У 45% здорових дітей можливий ускладнений перебіг інфекції (Американська академія педіатрії — ААР, 2021). За даними Центру з контролю та профілактики захворювань, у Сполучених Штатах найвища кількість візитів із грипозоподібними захворюваннями серед пацієнтів віком від 0 до 4 років (рис. 1).

Щодо смертності, асоційованої з грипом у дітей у США, найнижчий показник за минулі сезони було відмічено у 2020-2021 рр., що може бути пов'язано зі зменшенням захворюваності на грип внаслідок карантинних обмежень під час пандемії COVID-19 (рис. 2).

Назрілим питанням для практикуючого лікаря є відмінність інфікування вірусом грипу і вірусом SARS-CoV-2 у дітей. Інфекції мають однаковий повітряно-крапельний шлях передачі, але різний перебіг захворювання. Інкубаційний період після

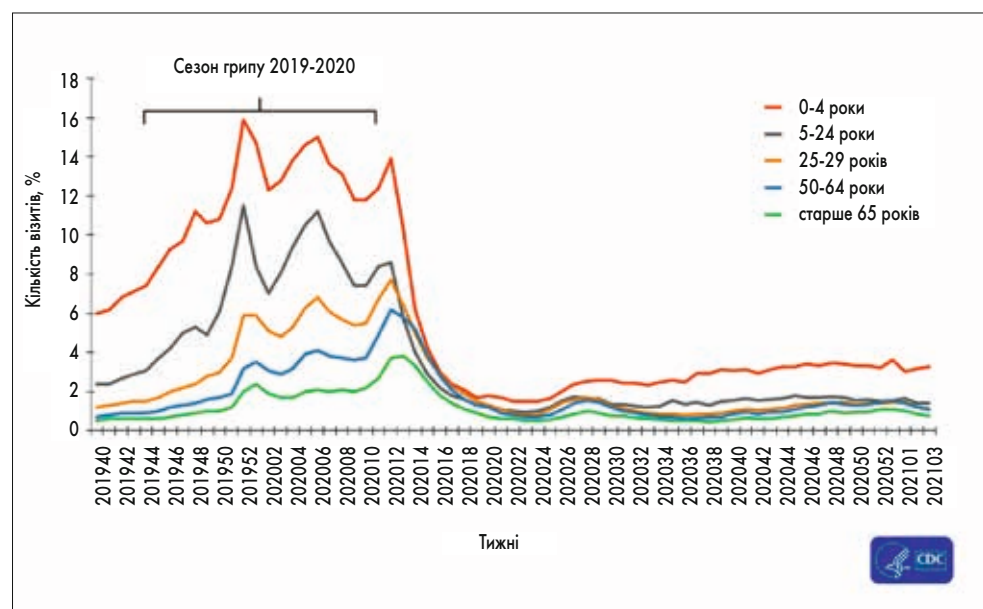


Рис. 1. Кількість звернень до амбулаторії з приводу грипозоподібного захворювання, потижневий загальнонаціональний підсумок за період з 29 вересня 2019 р. до 23 січня 2021 р.

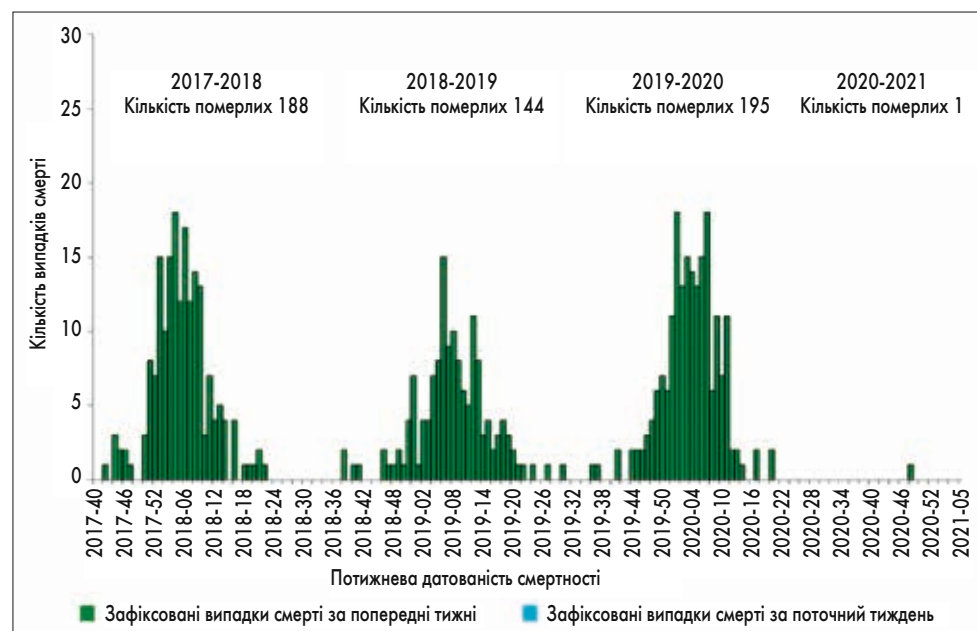


Рис. 2. Дитяча потижнева смертність, асоційована з грипом (2017-2021)



інфікування вірусом грипу становить 1-4 дні (в середньому 2 дні). Хворі найбільш контагіозні на 3-4 добу хвороби. Захворювання супроводжується лихоманкою, міалгією, можливі кашель, закладеність носа, нежить, головний біль, втрата апетиту, біль у животі, діарея, блювання. Клінічні прояви тривають в середньому 7 днів, у дітей раннього віку – довше. Перебіг грипу може ускладнюватися приєднанням вторинної бактеріальної пневмонії, дихальною недостатністю (ДН), міозитом, міокардитом, неврологічними розладами (синдром Рея), загостренням основного захворювання. На противагу інкубаційний період захворювання на COVID-19 становить від 2 до 14 днів (у середньому 5 днів). Клінічні прояви можуть бути подібними до грипу, але із провідним симптомом втрати нюху та смаку. Захворювання триває в середньому 10 днів і може ускладнюватися ДН, коагулопатією, гострим ураженням серцево-судинної системи і нирок, поліорганною недостатністю,

бактеріальною коінфекцією, неврологічними розладами. Для обох інфекцій фактори ризику тяжкого перебігу є однаковими:

- первинний або вторинний імунodefіцит – реципієнти трансплантації кістково-го мозку або органів, наявна в анамнезі хвороба «трансплантат проти хазяїна», хіміотерапія злоякісних пухлин (активна або протягом останніх 6 місяців), ВІЛ-інфекція, імуносупресія;
- серцево-судинні захворювання, особливо з порушеннями гемодинаміки;
- хронічні захворювання легень – бронхіальна астма, муковісцидоз, бронхоектази, бронхолегенева дисплазія, залежність від трахеостомії або вентиляції легень;
- хронічні захворювання нирок;
- ожиріння (індекс маси тіла >30);
- цукровий діабет 2 типу;
- діти віком до 1 року.

Рекомендації Американської академії педіатрії підкреслюють важливість вакцинації проти грипу під час пандемії

COVID-19. Вакцину проти грипу можна вводити одночасно або в будь-який час застосування з вакциною проти COVID-19. При одночасному введенні слід враховувати профіль реактогенності вакцин, тому рекомендовано вводити кожен вакцину в інше місце. Діти з гострим або середньотяжким та тяжким перебігом COVID-19 не повинні отримувати щеплення до одужання. Діти з алергією на яєчний білок можуть отримати вакцину відповідно до віку.

Згідно з рекомендаціями AAP, опублікованими у журналі Pediatrics, дітям віком від 6 місяців до 8 років рекомендовано проведення вакцинації двома дозами з інтервалом 4 тижні. Якщо дитина отримала щеплення в минулому  $\geq 2$  доз, призначається одна доза перед поточним епідеміологічним сезоном. Для дітей віком від 9 років рекомендована одна доза вакцини незалежно від попереднього анамнезу вакцинації (жовтень 2021 р.).

ВООЗ наголошує на використанні квадριвалентної вакцини перед епідеміологічним сезоном 2021-2022, яка містить по 15 мкг гемаглютиніну штамів вірусу грипу типів А – H1N1, H3N2 та типів В – Victoria і Yama-gata. В Україні для активної імунізації дорослих, у тому числі вагітних жінок, та профілактики грипу у дітей віком від 6 місяців доступна вакцина Ваксигрип® Тетра виробництва «Санофі Пастер».

**Імунізація є найкращим захистом від грипу, що дозволяє зупинити розповсюдження хвороби, адже навіть безсимптомні носії можуть поширювати інфекцію. Високе охоплення вакцинацією дозволяє створити колективний імунітет та уникнути одночасного захворювання на грип і COVID-19. Необхідно пам'ятати, що вакцинація – це також один із важливих шляхів подолання антибіотикорезистентності.**

Підготувала **Ольга Загора**



## Витяг із рекомендацій Американської академії педіатрії щодо профілактики та контролю грипу у дітей (2021-2022)



**На початку жовтня 2021 р. Американською академією педіатрії (AAP) був створений практичний інструмент для лікарів – Рекомендації щодо профілактики та контролю грипу у дітей (2021-2022). Як зазначають автори, вакцинація проти грипу є потужним інструментом, що допомагає знизити тягар захворюваності на респіраторні інфекції в період циркуляції вірусу SARS-CoV-2. Документ містить обґрунтований алгоритм призначення щеплення проти грипу та рекомендації щодо призначення протівірусних препаратів для лікування і профілактики грипу у дітей у сезон 2021-2022. До уваги читачів пропонуємо переклад окремих розділів, що висвітлюють актуальні питання, що стосуються вакцинації проти грипу.**

### Групи підвищеного ризику

Діти та дорослі з певними медичними нозологіями мають високий ризик виникнення ускладнень від грипу:

- діти до 5 років, особливо молодше 2 років, незалежно від наявності основних захворювань;
- дорослі старше 50 років, особливо  $\geq 65$  років;
- діти і дорослі з хронічними захворюваннями легень, гемодинамічно значущими серцево-судинними захворюваннями, нирковими, печінковими, гематологічними порушеннями або порушенням обміну речовин;
- діти та дорослі з імуносупресією, пов'язаною з будь-якою причиною, у тому числі викликаною медикаментами або ВІЛ-інфекцією;
- діти та дорослі з неврологічними розладами та станами, пов'язаними з порушенням нервової системи;
- діти і дорослі у стані порушеної функції зовнішнього дихання (трахеостомія, механічна вентиляція);
- вагітні жінки або жінки у післяпологовому періоді під час сезону грипу;
- діти та підлітки до 19 років, які отримують довгострокову аспіринову терапію або саліцилатомісні препарати (у тому числі пацієнти із хворобою Кавасаки та ревматологічними захворюваннями) через підвищений ризик розвитку синдрому Рея;
- американські індіанці/корінні мешканці Аляски;
- діти і дорослі з ожирінням (ІМТ у дорослих  $\geq 40$ , у дітей – відповідно до віку);
- мешканці закладів хронічної терапії та будинків людей похилого віку.

Хоча вакцинація проти грипу є універсальною рекомендацією для всіх, починаючи з 6-місячного віку, необхідно зробити акцент на забезпеченні щорічної вакцинації осіб із групи високого ризику та їх контактів.

### Ефективність вакцинації проти грипу у запобіганні госпіталізації та смертності

Низка досліджень продемонструвала, що вакцинація від грипу ефективна у зниженні частоти госпіталізацій дітей. Аналіз спостереження за дітьми віком від 6 місяців до 8 років протягом періоду з 2015 по 2017 рр. (3 сезони грипу) в Ізраїлі показує, що протягом усіх сезонів ефективність вакцинації у запобіганні госпіталізації у повністю імунізованих дітей склала 53,9%, тоді як часткова вакцинація не була ефективною (H. Segaloff et al., 2019). Метааналіз 28 досліджень дозволяє зробити висновок, що вакцина проти грипу забезпечує значний захист від госпіталізації, пов'язаної з будь-яким типом грипу, у дітей від 6 місяців до 17 років (ефективність – 57,5%). Як і очікувалося, діти, які були

повністю вакциновані, краще захищені порівняно з тими, хто вакцинований частково (M. Kalligeros et al., 2020).

Центр з контролю та профілактики захворювань у США зазначає, що під час сезону грипу 2018-2019 вакцинація запобігла 20% від прогнозованої кількості госпіталізацій, пов'язаних із зараженням вірусом H1N1 серед дітей від 5 до 17 років і 43% госпіталізацій серед дітей від 6 місяців до 4 років (J. Chung et al., 2020).

Вакцинація проти грипу пов'язана зі зниженням ризику лабораторно підтверджених смертей внаслідок грипу. Аналіз порівняння рівня вакцинації серед дітей у США з 2010 по 2014 рік виявив, що тільки 26% дітей отримали вакцину до початку хвороби, у порівнянні із середнім рівнем охоплення вакцинацією 48% (B. Flannery et al., 2017). Більше половини дітей, які брали участь у цьому дослідженні та померли від грипу, мали в анамнезі  $\geq 1$  основного медичного показання, що було пов'язане із підвищеним ризиком тяжкого перебігу грипу, і тільки одна дитина з трьох у групі ризику була вакцинована.

Також вакцинація від грипу знижує на три чверті ризик виникнення тяжкого життєво небезпечного перебігу захворювання у дітей, що може потребувати лікування у відділенні інтенсивної терапії (J. Ferdinands et al., 2014).

### Вакцини проти грипу та алергія на яєчний білок

Є вагомі докази того, що особи з алергією на білок яйця можуть безпечно отримати вакцину проти грипу без додаткових запобіжних заходів, окрім рекомендованих для будь-яких вакцин (J. Kelso et al., 2013; M. Greenhawt et al., 2018). Для цієї групи осіб не існує більшого ризику виникнення системної алергічної реакції порівняно з тими, хто не має алергії на яєчний білок. Тому запобіжні заходи, такі як вибір конкретної вакцини, спеціальний період спостереження або обмеження доступу до вакцинації, не рекомендовані й становлять непотрібний бар'єр для імунізації.

Доречними залишаються рекомендації щодо профілактики анафілаксії після отримання будь-якої вакцини. Діти, які мають в анамнезі алергічну реакцію на вакцинацію проти грипу, повинні проконсультуватися в алерголога для визначення доцільності повторного щеплення.

### Терміни вакцинації та тривалість захисту

Хоча сезон активності грипу, як правило, триває з січня по березень, грип може циркулювати з ранньої осені (жовтня) до пізньої весни (травня), з одним або кількома піками захворюваності. Ця схема циркуляції набула істотних змін під час пандемії COVID-19. Точно спрогнозувати початок і тривалість

або тяжкості сезону грипу неможливо. Також важко збалансувати стратегії охорони здоров'я, необхідні для забезпечення високого рівня вакцинації з досягненням оптимального індивідуального імунітету для захисту проти грипу на піку сезонної активності, враховуючи, що тривалість імунітету після вакцинації може з часом згасати. Ініціація вакцинації проти грипу до того, як захворювання починає циркулювати в суспільстві, і продовження вакцинальної кампанії протягом усього сезону грипу є важливими складовими ефективної стратегії.

Центр з контролю та профілактики захворювань США й AAP рекомендують пройти повний курс вакцинації проти грипу до кінця жовтня. Діти, яким потрібно 2 дози вакцини, повинні отримати першу дозу якнайшвидше, щоб вистачило часу на отримання другої дози через  $\geq 4$  тижні після першої перед настанням сезону грипу. Дітям, яким потрібна лише 1 доза, вакцинація може бути проведена до кінця жовтня. Згідно з нещодавніми даними, проведення ранньої вакцинації у дорослих (липень або серпень) може супроводжуватися зменшенням захисту в пік сезону грипу. Докази, які стосуються дітей, обмежені, але останні звіти підтримують таку ж ймовірність (J. Bradley et al., 2017; J. Petrie et al., 2016). Зниження ефективності поствакцинального захисту корелює зі збільшенням часу після вакцинації впродовж одного сезону грипу. Декілька досліджень відмічають більш значуще зниження ефективності у групах людей похилого віку та дітей молодшого віку при інфікуванні вірусом грипу типу А H3N2 порівняно з вірусом типу А H1N1 або В (E. Kissling et al., 2013; J. Puig-Barbera et al., 2017; E. Kissling et al., 2016). Мультисистемний аналіз демонструє, що ефективність вакцинації в осіб віком від 9 років і старше зменшується впродовж кожного наступного місяця після вакцинації приблизно на 7% по відношенню до H3N2 і вірусів типу В та на 6-11% – до H1N1 (J. Ferdinands et al., 2017). Рівень захисту залишався вище нуля впродовж 5-6 місяців після вакцинації.

Дослідження серед дітей старше 2 років виявило зниження ефективності від вакцинації, зі збільшенням відношення шансів приблизно на 16% через кожні 28 днів після введення вакцини (G. Ray et al., 2019). Інше дослідження в період сезонів грипу 2011-2014 рр. оцінило ефективність захисту проти грипу від 54 до 67% до 180-го дня після вакцинації (J. Radin et al., 2016). Мультисистемний аналіз досліджень в Європі за період 2011-2015 рр. показав стійке зниження рівня вакцинального захисту до 0% через 111 днів після вакцинації (J. Puig-Barbera et al., 2017). Поки немає остаточних даних щодо доведеного зниження імунітету у дітей, але введення вакцини не слід відкладати на більш пізній термін, тому що це збільшує ймовірність пропустити вакцинацію від грипу загалом (J. Ferdinands et al., 2019).

**Можна продовжувати пропонувати вакцинацію проти грипу до 30 червня кожного року, оскільки тривалість циркуляції вірусу грипу непередбачувана. Окрім того, людина може мати більше одного зараження в сезон через коциркуляцію різних штамів грипу.**

AAP Committee on Infectious Diseases Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2021-2022. Pediatrics. 2021; 148 (4): e2021053745.



# КАНДІД ОПТИМАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ І ФАРІНГОМІКОЗІВ<sup>1</sup>



КЛОТРИМАЗОЛ 1%

ПРОПІЛЕНГЛІКОЛЬ

ГЛІЦЕРИН



**Біль у горлі, якщо у пацієнта у мигдаликах специфічна грибово-бактеріальна інфекція<sup>1-5</sup>**



**Кандидоз слизових оболонок порожнини рота (у тому числі «молочниця»)<sup>1-5</sup>**



**Одна з причин заїд та стоматитів – грибова інфекція<sup>1-5</sup>**



**Брекети та протези провокують грибовий стоматит<sup>1-5</sup>**

КАНДІД (CANDID) скорочена інструкція:

СКЛАД ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ: діюча речовина: clotrimazole; 1 мл розчину містить клотримазолу 10 мг; допоміжні речовини: пропіленгліколь, гліцерин. ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Розчин для ротової порожнини. Прозора в'язка рідина без кольору. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Засоби для застосування у стоматології. Протимікробні та антисептичні засоби для місцевого застосування. Код АТС А01А В18. Фармакологічна дія Кандіду зумовлена властивостями клотримазолу, що входить до його складу. Клотримазол – протигрибковий засіб широкого спектра дії з групи похідних імідазолу. До клотримазолу чутливі дерматофіти, дріжджові гриби, а також плісняві гриби. Ефект клотримазолу пов'язаний з порушенням синтезу ергостерину, що входить до складу клітинної мембрани грибів, у результаті чого змінюються структура та властивості мембран, спостерігається лізис клітин. При місцевому застосуванні лише незначні кількості клотримазолу всмоктуються у кров, тому системні ефекти відсутні. ПОКАЗАННЯ. Місцеве лікування кандидозу ротової порожнини. Фарингомікози. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до будь-якої із складових препарату. ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ. Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування препарату у період вагітності можливе тільки у разі, коли, на думку лікаря, очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Дані щодо можливості проникнення клотримазолу у грудне молоко відсутні. Тому препарат можна застосовувати у період годування груддю тільки тоді, коли, на думку лікаря, очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. 10-20 крапель Кандіду наносити на уражені ділянки слизової оболонки рота за допомогою ватного тампона 3-4 рази на день. Усі уражені ділянки слизової оболонки рота слід обробити препаратом. ЗАЗВИЧАЙ ПОЗИТИВНИЙ РЕЗУЛЬТАТ від застосування спостерігається на 3-5-й день лікування, однак в окремих випадках лікування може бути продовжене, поки ознаки інфекції не зникнуть повністю. Під час і після лікування особливу увагу необхідно приділити усуненню будь-яких впливів, які можуть призвести до повернення інфекції. Курс лікування визначає лікар. ПЕРЕДОЗУВАННЯ. При рекомендованому режимі застосування виникнення симптомів передозування неможливе. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ. Можливі алергічні реакції. Біль та подразнення на місці аплікації. Можуть виникнути неприємності, артеріальна гіпотензія, задишка, висипи на шкірі, кропив'янка, еритема, печіння, поколювання, свербіж, набряк, контактний дерматит. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ. 3 роки. Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. УПАКОВКА. По 15 мл препарату у флаконах із пробкою-крапельницею та ковпачком з контролем першого відкриття, по 1 флакону у картонній упаковці. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. Без рецепта.

1. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Кандід (Candid)  
2. Сергій А.Ю., Сергій Ю.В. Грибові інфекції. Керівництво для лікарів.  
3. Вид. М.: Видавництво БІНОМ, 2008. 480 с.  
4. Арзуманян В.Г., Шмелев О.А. Клінічно значущі дріжджові гриби - класифікація, антигени і сучасні методи діагностики.  
В кн.: Мікологія сьогодні. Т.Ю. Дь'яков, А.Ю. Сергій (ред.).  
Т. 3. М.: Національна академія мікології, 2016: 120-123.  
5. Мазанкова Л.Н., Туріна І.Е., Шальнева А.П. Кандидозний стоматит у новонароджених: нові підходи до лікування.  
Consilium Medicum. Педіатрія. (Прил.), 2004, 01: 29-30.  
6. Левончук Е.А. Кандидози слизових оболонок порожнини рота.  
Сучасна стоматологія, 2006, 3: 27-32.



**10-20 крапель**



**3-4 рази на день**

**Після нанесення препарату утримайтесь від пиття та прийому їжі**



О.Г. Іванько, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету,  
Я.С. Скрипникова, асистент кафедри

# Інфекція *Candida albicans* — найбільш розповсюджене грибкове захворювання у дітей

Згадки про ознаки грибкових уражень шкіри та слизових оболонок ротової порожнини можна зустріти ще в роботах Гіппократа та Галена. Грибкова етіологія молочниці (кандидозного стоматиту) була доведена в 1841 році М. Бергом [1]. Пізніше стало відомо, що збудником цих уражень шкіри та слизових є дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Представників цього виду можна знайти у фекаліях людини і тварин, у ґрунті, на госпітальному обладнанні, у їжі тощо. Частота кандидозних захворювань значно зросла після початку ери антибіотикотерапії в 40-х роках минулого сторіччя. Саме в цей час зареєстровано багато випадків маніфестації інфекції, які раніше були вкрай рідкісними [2]. Найчастіше збудником кандидозу є представник роду *Candida*, а саме – вид *Candida albicans*. Кандидоз можуть викликати й інші види: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, рідше *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* та інші, які налічують близько 20 видів зі 163 відомих. Багато з них – компоненти нормальної мікрофлори людини. Їх часто можна виділити зі шкіри, слизових оболонок, фекалій у 80% населення.

Гриби роду *Candida* — одноклітинні еукаріотичні мікроорганізми округлої, овальної або еліпсоїдної форми розміром від 8 до 20 мкм. Клітини мають оболонку, протоплазму, ядро, вакуолі, включення. Розмножуються брунькуванням. Не утворюють аскоспор. Гриби роду *Candida* не мають справжнього міцелію, але можуть утворювати псевдоміцелій, який не має спільної оболонки і перетинки, складається з витягнутих у довжину 5-9-ти, іноді 20-ти клітин, щільно з'єднаних між собою. Наявність псевдоміцелію відіграє важливу роль у формуванні інвазивності кандид. Тільки для *Candida albicans* характерно утворення хламідоспор — великих сферичних або овальних клітин, які виникають як з поодиноких дріжджових вегетативних клітин, так і на псевдоміцелії та сприяють тривалому збереженню життєздатності *Candida albicans* у несприятливих умовах.

Кандиди добре ростуть як на простих (Сабуро), так і на кров'яних або сироваткових середовищах та гідролізаті дріжджів. Є аеробами, для живлення використовують білки, пептони та амінокислоти. Добре ростуть на відварі як з картоплі і моркви, рису і кукурудзи, на пивному суслі. У медичній практиці їх найчастіше вирощують на середовищі Сабуро. Оптимальна температура інкубації становить 30-37 °С, оптимальний рівень рН — 6,0-6,8.

До факторів патогенності *Candida albicans* відносять адгезини, ферменти агресії (фосфоліпазу, ліпазу, протеолітичні ферменти тощо) та полісахариди клітинної стінки, що чинять супресивну дію на Т-залежні імунні реакції [3].

Клінічні прояви інфекції *Candida albicans* можна розподілити на ураження слизових оболонок та шкіри й ураження внутрішніх органів. Найбільш поширеною та дослідженою формою кандидозної інфекції є ураження слизових оболонок ротової порожнини.

Молочниця (thrush), або **кандидозний стоматит** — це грибкове захворювання у вигляді кремово-білого сирнистого нальоту на язиці, яснах та щоках. Білі бляшки й наліт схожі на згурджене молоко, легко видаляються (рис. 1). Після видалення на ураженій ділянці з'являється ерозія яскраво-червоного кольору. Помірна болісність ураження слизової ротової порожнини спонукає маленьких дітей вередувати під час годування, що помилково сприймають за відсутність апетиту. Кандидозне ураження може розповсюджуватися на червону облямівку губ (хейліт) у вигляді гіперемії, набряку та лущення, що залишають після себе болісні тріщини, які кровоточать, та кірки з ерозіями. При мікроскопічному дослідженні нальоту виявляють *Candida albicans*, злущений епітелій, лейкоцити, умовно патогенні бактерії, некротичні тканини та харчовий детрит. Факторами, що сприяють виникненню молочниці у новонароджених та дітей перших місяців життя, є ацидоз ротової порожнини через малу кількість слини, недотримання матір'ю

правил гігієни молочних залоз, контамінація новонародженого *Candida albicans* при проходженні через пологові шляхи матері, якщо вона страждає на кандидозний вагіноз. Причиною виникнення молочниці у дітей старшого віку можуть бути білково-калорійна недостатність, антибіотикотерапія, терапія інгаляційними кортикостероїдами, що широко застосовуються для лікування дітей із бронхообструкцією, хронічні гіпоксичні стани (наприклад вроджені вади серця), які супроводжуються стійким ацидозом. Більш рідкими причинами виникнення кандидозу є онкологічні захворювання, вроджений та набутий імунodefіцит (переважно з недостатністю клітинної ланки імунітету та ВІЛ/СНІД). Діагноз кандидозний стоматит встановлюється на підставі клінічної картини і зазвичай не потребує додаткових досліджень.

У старших дітей з імунodefіцитом тієї чи іншої етіології описані випадки **кандидозного езофагіту**, 30% з яких не мають асоціації з молочницею. Загальними симптомами ураження стравоходу є болісне ковтання, відчуття перешкоджання ковтання та біль за грудиною, також зустрічаються нудота та блювання. Діагноз виставляється на підставі ендоскопічного дослідження та дослідження біоптату.

Наступним за частотою виникнення є **кандидозний вагініт**. Він часто спостерігається у дівчат, хворих на цукровий діабет, після тривалої антибактеріальної терапії, при вживанні оральних контрацептивів. У клінічній картині присутні сирнисті виділення, які можуть бути як рясними, так і помірними. При мікроскопічному дослідженні виділень виявляють клітини, псевдоміцелій *Candida albicans*, епітеліальні клітини та лейкоцити. Слизова оболонка піхви та великі статеві губи при огляді еритематозні, дитину турбує виражений свербіж вульви. Описані випадки кандидозного ендометриту та уретриту.

*Candida albicans* — звичайний сапрофіт кишкового тракту і не містить факторів патогенності для нього [1, 2]. Але мікроорганізми можуть викликати ураження шкіри біля ануса при її підвищеній вологості — це проявляється пелюшковим дерматитом або кандидозним баланітом у хлопчиків. **Пелюшковий дерматит** — запальне захворювання дітей раннього віку, що виникає внаслідок контакту дитячої шкіри з мокрими пелюшками та підгузками. Причинами пелюшкового дерматиту є не тільки підвищена вологість в аногенітальній ділянці, але й тиск або тиск на шкіру одягу, недостатня аерація шкірних покривів, вплив хімічних подразників, що містяться у фекаліях та сечі або знаходяться на підгузку (миючі засоби, барвники). Серед інфекційних збудників, що уражують пошкоджену шкіру, переважає *Candida albicans*. Зазвичай процес починається в періанальній ділянці і розповсюджується далі на промежину, пахові складки, зовнішні статеві органи та внутрішню поверхню стегон. Спочатку



О.Г. Іванько

дерматит проявляється гіперемією шкіри, згодом з'являються пухирці, ерозії та мацерація. Далі виникає набряклість м'яких тканин, відшарування епідермісу і майже виразки. Симптом Нікольського, коли при легкому терті відбувається від'єднання епідермісу шкіри, при пелюшковому дерматиті не визначається. Водночас розширення зони ураження шкіри за межі контакту з підгузком у вигляді своєрідних «відсівів» є типовою ознакою пелюшкового кандидозного дерматиту.

Іншим частим ускладненням рецидивуючого кандидозного стоматиту є **пароніхія**, які нерідко виникають у дітей зі звичкою смоктати пальці (рис. 2). Також грибкові пароніхії можуть виникати у дітей, хворих на цукровий діабет. *Candida albicans* може проникати в середину нігтя та спричиняти оніхомікоз.

Більш рідкою формою шкірного ураження є **генералізований шкірний кандидоз**, що має персистуючий перебіг, незважаючи на адекватну терапію. Хронічний кандидоз шкіри, слизових оболонок та внутрішніх органів, насамперед, кандидозний езофагіт, є проявом вродженого імунodefіциту або СНІДу, із дефіцитом Т-лімфоцитів [5]. Більшість форм системного кандидозу починається в ранньому віці. Першими проявами хвороби слід вважати молочницю та ураження нігтів.

**Лікування.** Традиційним засобом лікування кандидозу ротової порожнини є слабкий розчин харчової соди для місцевого застосування, але цей засіб не дає швидкого та стійкого терапевтичного ефекту. Легкі та помірно виражені форми кандидозу шкіри та слизових оболонок лікуються, насамперед, місцевим використанням фунгіцидних препаратів. Дослідження останніх років демонструють підвищення резистентності дріжджоподібних грибів до препаратів інтраканазолу та флуконазолу, але збереження чутливості до ністатину та клотримазолу [6]. Механізм антимікотичної дії клотримазолу пов'язаний із пригніченням синтезу ергостеролу, що призводить до структурного пошкодження цитоплазматичної мембрани кандид. Клотримазол має первинну фунгіцидну або фунгістатичну активність в залежності від концентрації препарату в місці інфекційного процесу. При місцевому лікуванні лише незначна кількість клотримазолу всмоктується у кров, тому системні ефекти майже відсутні.

Для лікування кандидозного стоматиту та пароніхій використовують рідкі форми препаратів для обробки пошкоджених ділянок. В Україні зареєстрований препарат Кандид, 1 мл якого містить 10 мг клотримазолу. Для лікування дорослих та дітей старшого віку рекомендовано нанесення 10-20 крапель розчину на слизові оболонки ротової порожнини та нетривале прикриття їх ватним тампоном. Процедуру повторюють 3-4 рази на добу. Тривалість лікування становить близько 5 днів. Для лікування пароніхій найбільш ефективними є вологі пов'язки на палець з препаратом Кандид 2 рази на добу. У такий спосіб вже на другий день лікування настає значне покращення, але лікування треба продовжити до 7 днів.

Призначення препарату Кандид дітям молодшого віку повинно бути виваженим, лікарю потрібно враховувати переваги та ризики токсичності у кожному конкретному клінічному випадку. Наш особистий досвід свідчить, що використання препарату Кандид у дітей раннього віку в меншій дозі (3-5 крапель на слизові оболонки 2 р/добу) має швидкий та стійкий терапевтичний ефект і не викликає токсичних ускладнень у пацієнтів.

## Література

- Mandell G.L., Douglas R.G., Bennet J.E. Principles and Practice infectious Diseases. — 3rd edition. — Churchill Livingstone. — 1990.
- Marcante K.J., Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B. Nelson Essentials of Pediatrics. — 8th edition. — Saunders/Elsevier, 2018.
- Шоповалова О.В. Збудники кандидомікозів та трихомікозів. — [https://microbiology.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2018/11/кандидотрихомікози\\_2018.pdf](https://microbiology.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2018/11/кандидотрихомікози_2018.pdf).
- Семіотика поширених захворювань у дітей. — Навчальний посібник під редакцією проф. О.Г. Іванька. — Запоріжжя, 2020. — С. 8-9, 58-59.
- Zomorodian K., Bandegani A., Mirhendi H. Чувствительность грибов рода *Candida* к препаратам азолового ряда. — Медичні аспекти здоров'я жінки. — 2016. — № 1, с. 41-44.
- Fernandez J. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек. <https://www.msmanuals.com/ru/профессиональные/иммунология-аллергические-расстройства/иммунодефицитные-состояния/хронический-кандидоз-кожи-и-слизистых-оболочек>.



Рис. 1. Кандидозний стоматит (молочниця)



Рис. 2. Рецидивуюча кандидозна пароніхія



# Превентивні та лікувальні спроможності харчування

**9-10 вересня 2021 року за підтримки Асоціації дієтологів України, Університету здорової дитини Няньковських та групи компаній МедЕксперт в онлайн-режимі відбулася фахова школа «Дні нутриціології та дієтології у Львові». Основними темами заходу стали новітні дослідження превентивної та лікувальної спроможності харчування, останні новини у галузі дієтології та нутриціології, дієта для профілактики неінфекційних та інфекційних захворювань, нутритивна підтримка стаціонарних та амбулаторних хворих, харчування і репродуктивна функція, зміни у харчуванні для попередження передчасного старіння та захворювань, асоційованих із віком, мікробіота у центрі впливу харчування на здоров'я людини та багато інших.**



Відкриття фахової школи розпочалося з вітального слова завідувача кафедри педіатрії № 1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Сергія Леонідовича Няньковського, який зазначив, що великий інтерес до події пов'язаний насамперед із розумінням, що харчування

сильно впливає на здоров'я людини і може використовуватися в профілактичних, лікувальних цілях відносно багатьох захворювань, програмувати розвиток маленьких дітей та сповільнювати старіння. До привітання учасників із найкращими побажаннями плідної роботи приєдналася професор кафедри педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Олена Сергіївна Няньковська.



Про важливість стримування епідемії ожиріння, політику і реформи шкільного харчування розповів член президії Української гастроентерологічної асоціації, президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець:

— Неінфекційні захворювання (НІЗ) є головною причиною смертності в усьому світі, й Україна не виняток. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2018 р., через НІЗ у світі щороку помирає 41 млн осіб, із них 15 млн — це люди віком 30-69 років. В Україні НІЗ є провідною причиною передчасної смерті (смерть, що настала до 70 років) та становить 91% від загальної кількості смертей (дослідження STEPS, 2019). Найбільш питому вагу серед НІЗ мають 4 групи захворювань: серцево-судинні хвороби, злоякісні новоутворення, цукровий діабет та хронічні обструктивні захворювання легень. Нинішня пандемія COVID-19 стала нагадуванням про вплив супутніх НІЗ на ризик зараження SARS-CoV-2, тяжкість перебігу та тривалість коронавірусної хвороби. Так, у пацієнтів з ожирінням ризик госпіталізації до відділень реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) через COVID-19 зростає в 4,3-6,2 раза. Хворі з супутнім цукровим діабетом потрапляють до стаціонару в 2,8 раза частіше. Артеріальна гіпертензія призводить до більшої частоти госпіталізацій, пов'язаних із COVID-19, в 1,2 раза, а серцева недостатність — у 4,8 раза. За даними ВООЗ, у країнах Європейського союзу понад 50% дорослого населення мають надмірну масу тіла, більш ніж 20% страждають від ожиріння. У 2019 р. у ході національного дослідження STEPS щодо поширеності факторів ризику НІЗ в Україні вперше було об'єктивно визначено розповсюдження надмірної маси тіла та ожиріння серед дорослого населення. Середній індекс маси тіла (ІМТ) дорослої людини становив 26,8 кг/м<sup>2</sup>; цей показник різко збільшувався з віком. Лише 39,6% населення України мали нормальну масу тіла (ІМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>), майже 59% — надмірну масу тіла (ІМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup>), у тому числі 24,8% мали ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>).

У рекомендаціях ВООЗ з профілактики та лікування ожиріння особлива увага приділяється необхідності скоординованих партнерських відносин між різними державними секторами, місцевими громадами, засобами масової інформації та приватним сектором для того, щоб зменшити негативний вплив нездорового харчування та забезпечити ефективну пропаганду фізичної активності. ВООЗ рекомендує обмеження добового споживання солі до менше ніж 5 г. Мешканці всіх 53 країн Європи споживають більше цієї кількості. Середнє споживання солі в Україні становить 12,6 г на добу, що більше ніж удвічі перевищує максимальний рекомендований рівень. ВООЗ рекомендує зменшити вживання вільного цукру до менше ніж 5% від добової калорійності. У 24 європейських країнах 25% школярів щоденно споживають солодощі. ВООЗ рекомендує обмежити частку насичених жирів до менше ніж 10% у добовій калорійності. Мешканці 48 європейських країн не дотримуються цієї рекомендації. Необхідно виключити трансжири з усіх продуктів і страв, які споживає людина.

У липні 2021 р. Верховна Рада України відхилила проект закону «Про внесення змін до деяких законів України щодо обмеження вмісту трансжирних кислот у харчових продуктах» (реєстр. № 5543). Надзвичайно важливим завданням є також суворий контроль над харчовими продуктами, які споживають школярі. За результатами соціологічного дослідження в межах міжнародного проекту «Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді» (Health Behaviour in School-aged Children — HBSC, 2018), 48% школярів не вживають овочі чи фрукти щодня, 16% регулярно вживають солодкі газовані напої, 25% їдять солодощі кожного дня і лише 19% мають щоденний рекомендований рівень фізичної активності. Згідно з даними дослідження актуального харчування дітей та дорослих в Україні за 2019 р., діти та підлітки споживають близько половини рекомендованої кількості овочів. У старшому шкільному віці підлітки споживають лише чверть рекомендованої норми овочів, а у молодшому шкільному віці — третину. Починаючи з раннього дитинства, діти вживають суттєво більше рекомендованої кількості солі, підлітки — удвічі більше дорослої норми. Вживання цукру в дитячій популяції становить: в 1-3 роки — 47 г/добу, у дошкільному віці — 56 г, у шкільному — 67 г, тоді як ВООЗ рекомендує вживати менше 24 г цукру на день.

За даними ВООЗ, 15 із 20 відомих факторів ризику хвороб, які зумовлюють глобальний тягар захворюваності у світі, пов'язані з харчуванням та фізичною активністю. 26 липня 2018 року в Україні затверджений Національний план заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення Глобальних цілей сталого розвитку. Одним із завдань є розроблення та затвердження основних вимог до харчових продуктів і напоїв, які можуть розповсюджуватися в закладах освіти; унеможливлення доступності й продажу висококалорійних харчових продуктів та напоїв із підвищеним вмістом насичених жирів, солі, цукру в закладах освіти та на прилеглих до них територіях. Створення середовища здорового харчування для школярів також включає: споживання їжі в родинному колі 2 р/день та більше у вихідні; батьки та старші брати/сестри демонструють власний приклад здорового вибору; сталий режим харчування з фіксованим часом прийому їжі, обмеження перекусів; здорові ланчі з собою до школи та на тренування, солодощі та снеки <10% добової норми калорій; споживання безкалорійних напоїв або з мінімальною калорійністю.

Діти віком 10-19 років, які становлять 20% від глобальної популяції, вважаються здоровою віковою групою, яка незабаром створить трудові резерви та зумовить економічний ріст у кожній країні. Протягом цього критичного періоду відбуваються феноменальні зміни, включаючи фізичне, психосоціальне, статеве та розумове дозрівання. Тож не дивно, що у цей період потреба у харчових речовинах найвища з усіх періодів життя людини. Інтервенції у харчування підлітків потребують індивідуального підходу з урахуванням персональних потреб і можливостей. На груповому рівні такі інтервенції повинні бути суміжні з організаційними особливостями систем освіти та охорони здоров'я. Наразі принципи здорового харчування для школярів включають: відповідність потребам в енергії та поживних речовинах у кожний період дитячого та підліткового віку; приготування їжі з максимальним включенням найбільш корисних натуральних продуктів (овочів, фруктів, злакових та коренеплодів, бобових та горіхів, м'яса, риби, яєць, молока, кисломолочних продуктів, жирів та олій); обмеження кількості готової обробленої їжі та снеків.

Передумови реформи шкільного харчування в Україні пов'язані з низькою доступністю та рівнем споживання найбільш корисних груп харчових продуктів, надмірною кількістю у нормах та високими рівнями споживання вільного цукру, кухарської солі, жиру, хлібобулочних виробів та оброблених харчових продуктів; одноманітною та несмачною їжею у шкільних їдальнях; неконтрольованим асортиментом буфетів (солодощі та солодкі напої складають до 80% асортименту буфетів). Надзвичайно важливо застосувати сучасні наукові дані та найкращий міжнародний досвід, щоб зробити шкільну їдальню і буфет платформою здорового харчування. Очікувані результати від реформи шкільного харчування сприяють здоровому вибору завдяки безальтернативній присутності здорових напоїв, продуктів та страв в меню; прихильності здоровому харчуванню в результаті запровадження сучасних та цікавих освітніх програм; задоволенню від споживання смачної та корисної їжі; дотриманню нових норм з обмеження солі, цукру та жиру, зменшення кількості хлібобулочних виробів та картоплі; елімінації шкідливих продуктів шляхом вилучення оброблених м'ясних, кондитерських виробів, консервів тощо; поліпшенню стану здоров'я внаслідок зменшення поширеності надмірної маси тіла, ожиріння, діабету та серцево-судинних захворювань. Невідкладними наступними кроками є розробка національних рекомендацій стосовно здорового харчування дітей; заборона використання трансжирів; обмеження маркетингу нездорової їжі, спрямованого на дітей та підлітків; додаткового оподаткування продуктів і напоїв з високим вмістом солі, цукру і жиру.

Отже, реформа шкільного харчування — перший в Україні приклад реалізації міжсекторальної політики, спрямованої на створення здорового середовища у закладах освіти. Успішна реалізація реформи призведе до швидких результатів у поліпшенні здоров'я дітей та підлітків. Вкрай важливим є продовження інтервенцій у харчування українців для зменшення поширеності надмірної маси тіла та ожиріння, пов'язаних із ними ризиків, покращення якості життя і продовження його тривалості.



**Віцепрезидент Асоціації дієтологів України, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Олександр Аркадійович Мартинчук торкнувся цікавої теми голодування для зниження маси тіла. Що це: ефективна стратегія чи лише модний тренд?**

— Незважаючи на різні глобальні стратегії ВООЗ із харчування, фізичної активності та здоров'я, розробку національних планів дій з профілактики неінфекційних захворювань та боротьби з ними, епідемія ожиріння впевнено крокує світом. Доведено,



що зі збільшенням ІМТ змінюються маркери метаболічного профілю та коморбідний фон, що підвищує ризик смерті. Спільний аналіз 57 проспективних досліджень виявив, що у жінок і чоловіків смертність була найнижчою при ІМТ у діапазоні 22,5–25 кг/м<sup>2</sup>. Кожне підвищення ІМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> асоціювалося з приблизно на 30% вищим рівнем смертності від усіх причин; жодна конкретна причина смерті не була обернено пов'язана з ІМТ (G. Whitlock et al., 2009).

Усе більша поширеність ожиріння тісно пов'язана із щоденним споживанням висококалорійної їжі та малорухомим способом життя. Усі люди мають різний генетичний склад, епігенетичний ландшафт та фактори навколишнього середовища. Тому цілком ймовірно, що реакції клітин та систем на різні режими харчування будуть досить різними. Існує велика кількість моделей харчування та режимів голодування, серед яких особливо популярність здобули такі, як інтервальне голодування (ІГ), обмеження кількості калорій, харчування, обмежене у часі, переміжне голодування, модифікований варіант переміжного голодування, періодичне голодування.

ІГ передбачає відмову від їжі протягом різних проміжків часу, зазвичай 12 год або довше. Обмеження калорій означає постійне скорочення споживання калорій без недоїдання. Харчування, обмежене у часі, передбачає споживання їжі тільки у певні часові періоди — як правило, з 8 до 12 год щодня. Переміжне голодування характеризується відсутністю споживання калорій у дні посту, чергування днів посту з днем необмеженого прийому їжі, або «святковим» днем. Модифікований варіант переміжного голодування передбачає споживання менше 25% базової потреби в енергії в дні посту, що чергуються з днями необмеженого прийому їжі, або «святковим» днем. Періодичне голодування передбачає відмову від їжі лише 1 або 2 дні на тиждень і споживанні їжі за бажанням 5–6 днів на тиждень.

Різні форми голодування можуть забезпечити ефективні стратегії зниження маси тіла, затримки старіння та оптимізації здоров'я. Наукове обґрунтування для застосування ІГ асоціюється із феноменом гормезису, при якому вплив легкого стресу на клітини та організм призводить до адаптивних реакцій, що захищають від більш сильного стресу. Обмеження поповнення енергії завдяки раціону може запобігти віковому зниженню окислювальної здатності мітохондрій у скелетних м'язах та індукувати біогенез мітохондрій. Усі основні захворювання, включаючи серцево-судинні, цукровий діабет, нейродегенеративні розлади, артрит та рак, супроводжуються хронічним запаленням уражених тканин. Надлишкова маса тіла та ожиріння сприяють запаленню, а ІГ пригнічує запалення у людей та тварин внаслідок значного зниження циркуляційного фактору некрозу пухлин та інтерлейкіну-6. Коли клітини отримують стабільне надходження поживних речовин, вони залишаються в «режимі росту», в якому синтез білка є стабільним, проте пригнічується аутофагія (K. Marosi, N.P. Mattson, 2014).

Харчування, обмежене у часі, — це модель споживання енергії, коли прийом їжі обмежений часовим вікном у 8–10 год або менше кожен день протягом тижня. Розрізняють ранковий та полуденний варіанти харчування, обмеженого в часі. В основі парадигми такого типу харчування лежать циркадні ритми — самопідтримувальні 24-годинні коливання поведінки, фізіології та обміну речовин, які дозволяють організму ефективно реагувати на передбачувану щоденну зміну циклу світло/темрява та відповідні ритми доступності їжі. За допомогою клемп-методу було показано наявність незалежного від прийому їжі добового ритму секреції інсуліну, який, ймовірно, зумовлений змінами чутливості тканин до нього і толерантності до глюкози. Мінімальна секреція інсуліну відзначається в період між серединою ночі та 6 год ранку й асоційована зі зміною секреції контрінсулярних гормонів (H.J. Wenju et al., 2011). Дослідження спрямовані на вивчення ефективності ІГ з метою впливу на антропометричні параметри (ІМТ, масу тіла, окружність талії), зміни складу тіла (жирову масу, нежирову та м'язову масу), ліпідного профілю (загальний холестерин, ліпопротеїни високої щільності, ліпопротеїни низької щільності, тригліцериди), а також оцінку прихильності до такого підходу порівняно із безперервним обмеженням енергії у дорослих

із надмірною масою тіла або ожирінням не показали істотних відмінностей щодо втрати маси тіла між двома групами. Однак ІГ був більш ефективним у зниженні резистентності до інсуліну та регуляції гормонів, що регулюють апетит, а також для збереження м'язової маси, зменшення окружності талії після 1 року спостереження, але не під час періоду втручання. В цілому прихильність до ІГ вважалася прийнятною через низький відсоток завчасного припинення режиму харчування, хоча деякі автори припускають, що стратегії ІГ можуть мати низьку довгострокову прихильність. Із плином часу прихильність зменшується незалежно від обраної стратегії (Eur J Clin Nutr, 2021).

Голодування — це проста концепція, яка сприяє схудненню. Є відносно швидким рішенням для досягнення значного зниження маси тіла протягом кількох тижнів. Жоден підхід не є універсальним у прагненні досягти контролю над масою тіла, тому різні варіанти голодування можна розглядати як дієтну стратегію. Потенційні переваги голодування для здоров'я можуть бути пов'язані як з гострим обмеженням споживання їжі, так і з хронічним впливом схуднення. За своєю ефективністю щодо впливу на зниження маси тіла, метаболічні показники та маркери захворювань ІГ співставне із постійним обмеженням споживання енергії.



Про дієтологічну корекцію когнітивних функцій при розладах аутистичного спектра (РАС), синдромі Аспергера, дефіциту уваги та гіперактивності, епілепсії, мігрени та цефалгії розповіла **співробітниця кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,**

**кандидат медичних наук Людмила Олександрівна Турова:**

— Нейрогенетичні синдроми (НС) — це стани, викликані специфічними змінами у генах та хромосомах, які впливають на диференціацію й функцію нейроектодерми та її похідних. Налічується багато варіантів нейрогенетичних розладів, до яких відносяться РАС, мальформація головного мозку, затримка розвитку, розумова та когнітивна недостатність, епілепсія та судоми, метаболічні порушення, нейроім'язові, нейродегенеративні, нейрошкірні порушення, педіатричний інсульт, цефалгія та мігрень.

Харчування при НС має велике значення, оскільки визначає особливості психічного, фізичного та емоційного розвитку дітей, а також стан нервової системи і неврологічні функції. Багато захворювань центральної нервової системи (ЦНС) є повністю або частково аліментарно-залежними. Саме тому в результаті злиття неврології, метаболоміки, педіатрії, реабілітології та науки про харчування виникла нейродієтологія. Метою нейродієтології є вдосконалення терапії психоневрологічних захворювань за допомогою якісного або кількісного маніпулювання складовими частинами раціонів харчування, аліментарна профілактика хвороб нервової системи, а також оптимізація психомоторного розвитку та інтелектуальних функцій. Давно доведено, що настрої, поведінка та нутрієнти взаємопов'язані. Омега-3 жирні кислоти позитивно впливають на настрої, вітамінно-мінеральні добавки є основою корекції лабільності настрою і «спалахів гніву» у дітей, фолієва кислота коригує депресію, докозагексаєнова кислота є коректором поведінки при синдромі порушення активності тощо. Водночас дефіцит йоду викликає порушення розвитку і формування мозкових структур плода. Дефіцит або надлишок ретинолу спричинює тератогенну дію на ЦНС. Дефіцит фолієвої кислоти зумовлює дефекти нервової трубки у період ембріогенезу з порушенням формування головного мозку. Дефіцит кальцію викликає порушення нервової збудливості та проведення нервових імпульсів. Усі ці нутрієнти є кофакторами багатьох метаболічних реакцій, які забезпечують генетичні мережі.

Молекулярна функція генів-кандидатів НС реалізується через клітинну адгезію, утворення аксональних зв'язків, нейромедацію, сигнальні білки, деградацію, транскрипцію, трансляцію, інші важливі функції

регулювання метаболізму. В залежності від клінічних особливостей НС та типу порушення обміну речовин (ПОР) призначається персоналізована дієтотерапія. За однією з класифікацій, ПОР розподіляються на порушення синтезу та розпаду біомакромолекул (лізосомні, пероксисомні хвороби), порушення інтоксикаційного типу (патологія обміну амінокислот, органічних кислот, циклу сечовини), порушення утворення та утилізації енергії (мітохондріальні хвороби, порушення обміну жирних кислот, глікогенози).

У 2018 р. опубліковані дані першого проєкту з дослідження метаболічних порушень у дітей із РАС. Дослідники виявили 3 метаботипи дисрегуляції обміну амінокислот (глутаміну, гліцину, орнітину), пов'язані з аутизмом (A.M. Smith et al., 2018). Також існує безліч доказів порушення метаболізму сірчаної амінокислоти при цій патології. N.L.R. Indika та його колеги у своєму дослідженні (2021) підтвердили, що концентрації метіоніну, цистеїну та S-аденозилметіоніну (SAM) у біологічних рідинах людей із РАС значно нижчі, тоді як концентрація S-аденозилгомоцистеїну (SAH) значно вища у порівнянні зі здоровими людьми. Зниження метіоніну та SAM може відображати порушений шлях реметилування, тоді як підвищення SAH може вказувати на зниження активності SAH гідролази у катаболічному напрямку.

Співіснування НС із мітохондріальною дисфункцією (МД) більш поширене, ніж НС або МД у населення в цілому, що вказує на їх зв'язок. Для збільшення шансів на ведення повноцінного життя пацієнтам із НС необхідні раннє виявлення та діагностика стану, своєчасно підібрані та найбільш ефективні для кожного випадку (персоналізовані) методи корекції. Основні рекомендації з нутритивної корекції НС включають: здорове харчування (3–4 порції корисних овочів, 1–2 порції фруктів, 1–2 порції білкової їжі); обмеження до мінімуму солодкої і «порожніх калорій»; відмова від вживання продуктів зі штучними добавками; тестове випробування безглютенової та безказеїнової дієти з найсуворішим дотриманням і тимчасовим періодом щонайменше 1 місяць для виключення казеїну, 3 місяці — для глютену; прийом вітамінно-мінеральних комплексів; контроль вмісту заліза в крові; забезпечення надходження незамінних жирних кислот, особливо якщо людина вживає менше 1 порції жирної морської риби на тиждень; прийом амінокислот у випадку низького надходження білків із їжею; призначення карнітину при вживанні яловичини або свинини менше 2 порцій на тиждень; призначення харчових ферментів у випадку наявності рідких випорожнень або надмірного газоутворення; прийом мелатоніну у разі проблем зі сном.

У пацієнтів із РАС встановлено знижений рівень вітаміну D, низький рівень рецепторів до вітаміну та мутації генів цього рецептора порівняно з контрольною групою. Дієта матері під час вагітності має тісний зв'язок із вірогідністю РАС у дитини. Діти жінок, раціон яких під час вагітності містив вітамін D, фолієву кислоту, поліненасичені жирні кислоти, вітаміни B<sub>12</sub> та магній, мали менший ризик розвитку РАС у майбутньому. У той же час надмірно підвищені рівні фолієвої кислоти та вітаміну B<sub>12</sub> у вагітних були асоційовані з вищим ризиком розвитку РАС. До найбільш поширених специфічних нейродієт при НС відносять: кетогенну дієту (застосовується при фармакорезистентній епілепсії), високобілкову дієту Аткинса (застосовується при епілепсії, пароксизмальних станах), низькобілкову дієту з обмеженням фенілаланіну та тирозину (при тирозинемії, гіпергомоцистеїнемії), низькофенілаланінову дієту (при фенілкетонурії), олігоантигенну дієту (при мігрени, цефалгії), дієту Файнголда (при синдромі порушення активності та уваги), дієту Красногорського (при енурезі), «водну» дієту (при синдромі Мен'єра), безглютенову дієту (при РАС, синдромі Аспергера, синдромі Дауна, аутоімунному енцефаліті).

**Отже, рекомендації на основі персоналізованих даних з урахуванням молекулярних, генетичних та метаболічних особливостей людини дозволяють розробити індивідуальну корекцію та дієтотерапію для покращення реабілітаційного потенціалу пацієнта.**

Підготувала **Вікторія Бандалетова**





# Мультидисциплінарний підхід до антибіотикотерапії інфекцій дихальних шляхів

Гострі респіраторні інфекції – це найбільш актуальна проблема педіатрії. Вони становлять основну частку у структурі патології дихальних шляхів. До складнощів, з якими стикається лікар при зверненні пацієнта з клінічними проявами ураження дихальних шляхів, належать тонкощі диференційної діагностики між вірусною та бактеріальною етіологією інфекції, що визначає тактику ведення пацієнта та прийняття обґрунтованого рішення щодо застосування антибіотиків з позиції доказової медицини.

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «IX Академічна школа з педіатрії», що відбулася 7-9 жовтня 2021 р., провідні українські науковці у форматі круглого столу обговорювали питання вибору антибактеріальної терапії для лікування дітей із бактеріальними ураженнями дихальних шляхів. Мультидисциплінарний підхід на проблему дозволяє розглянути клінічні ситуації з різних боків і обрати оптимальну тактику діагностики та лікування.



Про рекомендації міжнародних клінічних настанов з лікування бактеріальних інфекцій у дітей розповіла заслужений лікар України, голова Асоціації педіатрів м. Києва, завідувачка кафедри дитячих

і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова:

– Ключовим критерієм для вибору антимікробної терапії бактеріальної пневмонії є вакцинація проти *Streptococcus pneumoniae*. Окрім статусу імунізації дитини і клінічних проявів на момент захворювання, при підозрі на бактеріальну пневмонію у госпіталізованої дитини емпіричне лікування вимагає від лікаря знання регіональних епідеміологічних даних.

З 28 квітня 2017 р., згідно з чинним Наказом МОЗ України № 1422 від 29.12.16, лікарі можуть використовувати у своїй роботі міжнародні клінічні настанови, що дозволяє обирати стратегії лікування для наших пацієнтів, якими користуються лікарі у розвинутих країнах світу. Згідно з рекомендаціями Nelson Textbook of Pediatrics, у регіонах із високим рівнем вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* або низькою резистентністю пневмококу до пеніциліну рекомендоване застосування ампіциліну/амоксикліну. Для хворих із тяжким перебігом захворювання або в регіонах із низьким рівнем вакцинації проти пневмококу чи його високою резистентністю (рівень доказовості ІА) перевагу слід надавати цефалоспорином 3-го покоління. Якщо клінічні ознаки свідчать про стафілококову пневмонію (пневматоцеле, емпієма), початкова антимікробна терапія також повинна включати ванкоміцин або кліндаміцин. При підозрі на зараження *Mycoplasma pneumoniae* чи *Chlamydia pneumoniae* рекомендовано використовувати макролідний антибіотик (R. Kliegman, J. Geme, 2019).

Сьогодні в Україні вакцинація проти *S. pneumoniae* не входить до календаря профілактичних щеплень лише як рекомендована, а не обов'язкова, тому для визначення тактики ведення пацієнта під час першого огляду необхідно запитати у батьків, чи вакцинована дитина. Так лікар отримає чіткий критерій «за» чи «проти» вибору того чи іншого класу антибіотика. У той же час необхідно пам'ятати, що у дітей більше 65% випадків пневмонії є результатом вірусного інфікування.

Етіологічні чинники пневмонії змінюються з віком. У дітей першого місяця життя пневмонію найчастіше викликають стрептокок групи В, *E. Coli*, *S. pneumoniae*,

*H. Influenzae*. До 5 років основними збудниками є віруси, рідше пневмокок і гемофільна паличка. Починаючи з 5-річного віку дитини, збудниками можуть бути *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *Influenza viruses* та інші. Щодо гострого бронхіту, то в 90% випадків захворювання викликається вірусними збудниками: вірусами грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальної інфекції, аденовірусу, кору (R. Kliegman, 2019). При вірусній інфекції застосування будь-якого антибіотика є не обґрунтованим та неефективним. Значно рідше чинниками гострого бронхіту можуть бути бактерії (*Bordetella pertussis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *M. Catarrhalis* та ін.), що вимагає проведення антибактеріальної терапії. Для обґрунтування доцільності призначення антимікробної терапії необхідно використовувати об'єктивні лабораторні показники (підвищення рівнів прокальцитоніну, С-реактивного протеїну, лейкоцитів) і ранні клініко-параклінічні критерії, які допомагають запідозрити наявність бактеріальної пневмонії у дитини (R. Kliegman, 2019).

Кожен педіатр стикався у своїй практиці з випадками інфікування дитини вірусом Епштейна – Барр (EBV). Важливо пам'ятати, що при використанні амінопеніцилінів у дітей із EBV-інфекцією можливе формування імунокомплексної патології нирок. Тому препаратами вибору при бактеріальноасоційованих хворобах у дітей із EBV-інфекцією є цефалоспорины, зокрема, цефіксим.



Про переваги цефалоспоринів (цефіксиму) порівняно з іншими антибіотиками детально розповіла завідувачка кафедри клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко:

– Згідно з рекомендаціями Товариства дитячих інфекційних захворювань (PIDS) та Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA), бета-лактамі антибіотики є препаратами першого вибору при монотерапії бактеріальних бронхолегеневих захворювань. Велика група бета-лактамічних антибіотиків включає пеніциліни та інгібітор-захищені пеніциліни, цефалоспорины та інгібітор-захищені цефалоспорины, карбапенеми і монобактами.

Сучасний фармацевтичний ринок представлений оригінальними і генеричними лікарськими засобами. Найбільш високі вимоги серед інших груп препаратів сьогодні висуваються для виробників генеричних антибактеріальних препаратів.

Зменшена кількість діючої речовини, низький рівень очищення субстанції, недостатнє вивільнення активних молекул та інші фактори будуть мати негативний вплив на біоеквівалентність лікарського засобу, а отже, на його ефективність і безпечність (D. Nightingale, 2005). Для практикуючих лікарів України у вільному доступі є онлайн-довідник еквівалентності лікарських засобів *Rx index*, де можна перевірити інформацію про всі доступні препарати, щоб кожен лікар був упевнений у доведеній ефективності призначень.

Цефалоспорины 3-го покоління є одними з найбільш часто використовуваних антибіотиків у світі. Серед генеричних лікарських засобів, що містять молекулу цефіксиму, українському пацієнту доступний препарат **Сорцеф®** із доведеною біоеквівалентністю, що є важливим критерієм для використання препарату в педіатричній практиці та підтверджує його належну якість.

Цефіксим (**Сорцеф®**) володіє бактерицидною дією. Антибактеріальна активність препарату охоплює широкий спектр збудників, серед яких грампозитивні (*S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) та грамнегативні (*H. influenzae/parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacter* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp.) мікроорганізми, у тому числі продуценти бета-лактамаз. Це зумовлено модифікованою хімічною структурою молекули цефіксиму. Наявність у 7 положенні аміногрупи (7-R-oxyl-amino) забезпечує покращені мікробіологічні характеристики та широкий спектр антибактеріальної дії, в тому числі підвищену резистентність до низки бета-лактамаз, зменшує кількість побічних ефектів та достовірно знижує мінімальну інгібуючу концентрацію до клінічно значущих збудників. Включення вінільної групи у 3 положенні зумовлює покращені фармакокінетичні характеристики препарату, підвищує його резистентність до соляної кислоти в шлунку при пероральному застосуванні та покращує проникність, що забезпечує високу концентрацію засобу в тканинах і більш тривалу дію. Це дозволяє приймати препарат 1 раз на добу.

Цефіксим має високу біодоступність, що обґрунтовує доцільність призначення препарату при бактеріальних інфекціях верхніх та нижніх дихальних шляхів, середньому отиті, інфекціях сечовивідних шляхів. Згідно з даними J. Gladki (2013), концентрація антибіотика в інфекційному вогнищі у слизовій оболонці бронхів, мокротинні становить >2,4 мг/л, нирках – 0,5 мг/л, гайморовій пазусі – 0,5-1,05 мг/л, мигдаликах – 0,23-0,80 мг/л, середньому вусі – 1,3-1,4 мг/л. У дослідженнях мінімальної антибактеріальної активності пероральних цефалоспоринів *in vitro* було показано, що цефіксим проявляє свою ефективність у набагато менших

терапевтичних концентраціях, порівняно із цефалексином та цефуроксимом.

**Сорцеф®** зручний у дозуванні для дітей різного віку. Препарат випускається у формі грануляту для приготування пероральної суспензії. Перед вживанням у флакон 60 мл, що містить 32 г грануляту (100 мг/мл), необхідно додати 40 мл очищеної води (у 2 прийоми) та добре струсити до утворення однорідної суспензії. При використанні флакону об'ємом 100 мл (містить 53 г грануляту) потрібно додати 66 мл очищеної води. Перед кожним застосуванням готову суспензію слід добре збовтувати та дотримуватися призначеного дозування. У 5 мл суспензії (1 мірна ложка, що йде в комплекті) міститься 100 мг цефіксиму тригідрату.

Цефіксим є першим серед цефалоспоринів 3-го покоління, що створений для перорального застосування в амбулаторних умовах. Це дозволяє використовувати його для Switch-терапії: **Сорцеф®** рекомендовано призначати після лікування ін'єкційними цефалоспорином 3-го покоління для більш швидкого переведення пацієнта зі стаціонарного на амбулаторне лікування.

**Сорцеф®** має високий рівень безпеки. Згідно з даними Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (2014), небажані ефекти від прийому цефіксиму виникають рідко і зазвичай зникають після закінчення терапії. Пацієнти можуть скаржитися на діарею, нудоту, блювання (в 1,1%), алергічні реакції чи висипання, головний біль (1%). Можуть відмічатися зміни лабораторних показників, такі як транзиторна тромбоцитопенія, лейкопенія або підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові. На противагу цьому, для іншого представника бета-лактамічних антибіотиків – амоксициліну клавуланату – характерний більш високий ризик розвитку алергічних реакцій, антибіотикасоційованої діареї. Застосування цього антибіотика у 10% випадків супроводжується виникненням нудоти, блювання, головного болю, відмовою від лікування. У 5-10% пацієнтів (75-100% – при наявності інфекційного мононуклеозу) може виникати так званий ампіциліновий висип, не пов'язаний з алергією на пеніцилін (макулопапульозні елементи, що не супроводжуються свербіжем і можуть самостійно зникати без відміни препарату). Перехресна алергічна реакція препаратів з груп пеніцилінів і цефалоспоринів зустрічається у 22% випадків і не є незвичним явищем (X. Liu et al., 2011).

Важливо розуміти, що антимікробні препарати не чинять прямої жарознижувальної дії та не проявляють анагетичних ефектів. Призначення антибіотиків не буде ефективним у разі відсутності бактеріального збудника, адже препарати не виявляють протівірусного та протигрибкового ефектів і не потенціюють їх. У комплексному лікуванні призначення антибактеріальної терапії не замінює необхідності в санітарно-епідеміологічних заходах і хірургічній обробці інфекційного вогнища.

Назрілим питанням для практикуючого лікаря є антибактеріальна терапія при інфікуванні COVID-19. Є дані, що використання азитроміцину пов'язане зі зниженням смертності та кількості днів вентильції легень при вірусному інфікуванні (D. Echeveria-Esnal et al., 2021). Як відомо,



призначення азитроміцину корелює зі зниженням продукції прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-8, інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини альфа, зменшує окислювальний стрес і модулює функції Т-хелперів (A. Pani et al., 2020). Однак наведених доказів недостатньо для рекомендацій щодо використання азитроміцину при коронавірусній хворобі. Незважаючи на необхідність швидкого пошуку рішень, необхідно пам'ятати про співвідношення ризику і користі при призначенні антибактеріальної терапії.



Про антибіотикотерапію та місце цефалоспоринів 3-го покоління у практиці лікаря-оториноларинголога розповів професор Івано-Франківського національного медичного університету, доктор

медичних наук Василь Іванович Попович:

— Провідними збудниками гострого бактеріального риносинуситу та гострого середнього отиту є *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* і *M. Catarrhalis* (Naranjo et al., 2012; Gehanno, 2001). Як було зазначено, підставою для призначення антибактеріальних препаратів мають бути клінічні та лабораторні маркери саме бактеріальної інфекції, оскільки не доведеним є використання антимікробних препаратів для профілактики бактеріальних інфекцій чи ускладнень. За даними, опублікованими в рекомендаціях EPOS (2020), у лікуванні рецидивуючого гострого риносинуситу або поствірусного риносинуситу у дітей ефект від призначення антибактеріальної терапії не відрізнявся від плацебо (W. Fokkens et al., 2020).

Неможливо уявити сучасного лікаря, в якого б не виникало питання вибору антибіотика у клінічній практиці. Кожна група антибактеріальних препаратів займає певну нішу і має конкретні показання до застосування. Жоден з антибіотиків не можна розглядати як еквівалентну заміну іншому. У переважній більшості випадків при типовому перебігу бактеріального процесу використовують препарати з груп амінопеніцилінів. Цефалоспоринони або макроліди призначають тільки у певних клінічних ситуаціях за конкретними показаннями.

Для зваженого рішення при виборі конкретного препарату для антимікробної терапії гострої бактеріальної респіраторної інфекції лікарю необхідно визначити, чи є у пацієнта алергія на бета-лактамі препарати. У випадку, якщо дані щодо алергії відсутні та наявні клінічні ознаки бактеріальної інфекції, призначають препарати амоксициліну із клавулановою кислотою.

Якщо позитивна динаміка у відповідь на призначення антибактеріальних препаратів групи амінопеніцилінів відсутня, слід наперед замислитися про відповідність діагнозу критеріям гострого бактеріального процесу. Антибіотики довели свою ефективність у протидії патогенним бактеріям, але невірний діагноз, як і лікування препаратами з недоведеною біоеквівалентністю чи порушення інструкції застосування лікарського засобу, можуть не мати клінічного результату від призначення.

Для призначення пероральних цефалоспоринів, наприклад препарату **Сорцеф®**, є визначені клінічні показання. Їх можна умовно об'єднати під загальною назвою «Обґрунтовані підозри на грамнегативний характер мікрофлори». Це насамперед призначення амінопеніцилінів упродовж останніх 3 місяців, наявність синдрому отит-кон'юнктивіт, ускладнений перебіг

захворювання (менінгіт, ендокардит), а також нозокоміальні (госпітальні) процеси (окрім викликаних *P. aeruginosa* і MRSA).

Чутливість до цефіксиму основних збудників гострих бактеріальних респіраторних інфекцій значно вища, ніж до цефуроксиму: у 100% проти *H. Influenzae* і *M. Catarrhalis*, 93,2% — *S. Pneumoniae* (Jansen et al., 2006; M. Grabe et al., 2017). Висока концентрація цефіксиму (препарат **Сорцеф®**) у тканинах приносних пазух і висока чутливість до основних збудників бактеріального риносинуситу зумовлюють його ефективність в терапії.

При обтяженому алергічному анамнезі препаратом вибору для лікування буде препарат з групи макролідів (Y. Yamamoto et al., 2014; J. Hamilton et al., 2020).

Цефіксим — перший серед цефалоспоринів 3-го покоління, що має підтверджену

в клінічних дослідженнях ефективність у лікуванні бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів, а також затяжного бактеріального та загострення хронічного бронхіту, неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (V. Skerk, D. Arsov, 2004).

**Сорцеф®** володіє доведеною ефективністю у лікуванні гострого бактеріального тонзиліту у дітей (J. Casey, M. Pichichero, 2004). Етіологічними чинниками гострого тонзиліту можуть бути вірусні (аденовірус, EBV, віруси грипу, парагрипу, кору, краснухи, ентеровірус, цитомегаловірус, коронавірус, вірус простого герпесу, риновірус тощо) або бактеріальні (бета-гемолітичний стрептокок групи А, стрептококи груп С та G, коринебактерії дифтерії, хламідії, мікоплазми) агенти. Для стратифікації пацієнтів будь-якого віку і визначення стратегії

призначення антибактеріальних препаратів (відмова від призначення, відкладене чи негайне призначення) застосовують шкалу МакАйзека. Пацієнтам із доведеним інфікуванням бета-гемолітичним стрептококом групи А можна розглядати призначення терапії цефіксимом, адже він володіє вищим ступенем ерадикації *Str. pyogenes* (94%) порівняно із пеніциліном (77%; S. Block et al., 1992).

**Сорцеф®** — це препарат, що проявляє високу активність проти бактерій, які продукують бета-лактамази. Вибір препарату **Сорцеф®** для лікування інфекційних захворювань дихальних шляхів у дітей дозволить лікарю досягти високої ефективності відповідно до засад доказової медицини.

Підготувала **Ольга Загора**





# СОРЦЕФ®

## ЦЕФІКСИМ

### ВІРНИЙ ВИБІР





## СОРЦЕФ®

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

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ  
Діюча речовина: цефіксим;  
Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.  
Гранули для приготування суспензії

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспоринони 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) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або в разі ризику неефективності лікування;  
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);  
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистуретрит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності — до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.  
Дорослі і діти старші 12 років з масою тіла більше 50 кг: рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.  
Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.  
Категорія відпуску. За рецептом.  
Виробник. Алкалоїд АД-Скопје.  
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.  
Бульвар Олександра Македонського, 12, Скопје, 1000, Республіка Північна Македонія.

РП №UA/11157/01/01, наказ МОЗ №2779 від 02.12.2020, UA/11157/02/01, наказ МОЗ №134 від 26.01.2021.



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.



# Новини та перспективи дитячої ревматології

**26 листопада 2021 року відбулася Друга конференція Асоціації дитячих ревматологів України з міжнародною участю, у рамках якої були розглянуті теоретичні та практичні питання етіології, діагностики, клінічних варіантів перебігу, тактики лікування та етапного спостереження дітей із системними васкулітами – однієї з найскладніших проблем дитячої ревматології. На конференції також обговорювалися сучасні підходи та світовий досвід розв'язання проблем розвитку, діагностики і лікування запалення в дитячому та підлітковому віці, удосконалення надання медичної допомоги при ревматичних захворюваннях у дітей.**

**Програма конференції включала лекції провідних вчених України – фахівців у галузі дитячої ревматології, що забезпечило високий освітній рівень заходу. Спеціалісти з різних регіонів України представили власні спостереження, які дозволили учасникам обмінятися інноваційними ідеями, знаннями та досвідом. У конференції взяли участь також молоді вчені, які розповіли про результати власних досліджень. Спікерами конференції стали завідувачка відділення кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», д. мед. н., професор Л.Ф. Богмат, керівник клініки дитячої імунології та ревматології Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, д. мед. н., професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського НМУ ім. Данила Галицького Я.Є. Бойко, завідувачка кафедри педіатрії № 2 НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, д. мед. н., професор Т.В. Марушко, завідувачка відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», д. мед. н., професор О.М. Муквіч та інші вельмишановні експерти галузі.**

Практика призначення протиревматичних препаратів при інфекції SARS-CoV-2 стає все більш поширеною. Досвід застосування імунобіологічної терапії при лікуванні COVID-19 має відображення в багатьох публікаціях. Постійно проводяться нові дослідження, які стосуються клінічної практики ведення пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, що вимагає вчасного оновлення рекомендацій у цій галузі. Також із розвитком доказової медицини змінюються підходи до діагностики та лікування ревматичних захворювань у педіатричній практиці. Зокрема, в рамках конференції відбувся сателітний симпозиум за підтримки компанії «Янсен», у рамках якого обговорювали тему ведення пацієнтів із ревматичними захворюваннями у період пандемії COVID-19 та ознайомили слухачів із сучасними клінічними настановами.



Доповідь завідувачки кафедри педіатрії № 2 медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, доктора медичних наук Наталії Станіславівни Шевченко була присвячена протиревматичним препаратам

у лікуванні COVID-19, терапії та менеджменту ревматичних захворювань (P3) на тлі коронавірусної інфекції у дітей:

– Відповідно до стандартизованих операційних процедур Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR), до 14 липня 2021 р. було проведено систематичний огляд понад 300 статей із дослідженнями ефективності імуномодуляторів у лікуванні COVID-19, після чого відбулася зустріч міжнародної багатопрофільної оперативної групи. З повною версією положень, які слід враховувати під час використання імуномодуляторів у лікуванні при COVID-19, можна ознайомитися тут: A. Alunno et al. Ann Rheum Dis, 2021; 0: 1-7; doi:10.1136/annrheumdis-2021-221366.

Рекомендації щодо терапії та ведення пацієнтів із P3 у контексті пандемії COVID-19 також регулярно переглядаються в залежності від накопичених знань і доказів. У 2021 р. Американський коледж ревматології опублікував другу редакцію клінічного керівництва про ведення педіатричних пацієнтів із COVID-19 на тлі P3, в якій затверджені загальні рекомендації, а також вказівки щодо продовження/припинення лікування основного захворювання за відсутності зараження, при наявності близького контакту з SARS-CoV-2 та підтвердженою інфекцією COVID-19 (D. Wahezi et al., 2021).

У першому розділі керівництва представлені загальні рекомендації, які включають необхідність дотримання загальних профілактичних заходів (соціальне дистанціювання, миття рук, носіння маски) дітям із P3 та їх сім'ям. Важливе також значення телемедицини у веденні пацієнтів із P3, проведення рутинного офтальмологічного обстеження, щеплення, у тому числі вакцинації проти COVID-19 тощо. У наступних розділах наведені рекомендації, що стосуються лікування пацієнтів із P3 у контексті сьогоденної ситуації.

**Продовження лікування пацієнтів із P3 за відсутності контакту або інфекції SARS-CoV-2:**

- прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), гідроксихлорохіну

(HCQ), колхіцину, традиційних синтетичних хворобо-модифікувальних протиревматичних препаратів (сDMARD), біологічних хворобо-модифікувальних протиревматичних препаратів (bDMARD) та таргетних синтетичних хворобо-модифікувальних протиревматичних препаратів (tsDMARD) можна продовжити або розпочати для контролю основного захворювання;

- прийом глюкокортикоїдів (ГК) можна продовжувати або розпочати, використовуючи найменшу можливу дозу для контролю основного захворювання;

- для пацієнтів із P3 із проявами, що загрожують життю та/або органу, показані високі дози ГК перорально або внутрішньовенно (>2 мг/кг/добу еквівалента преднізолону);

- пульсова терапія ГК може бути розпочата для контролю основного захворювання (>10 мг/кг/добу еквівалента метилпреднізолону);

- пацієнтам із P3 із проявами, що загрожують життю та/або органу, може бути призначений циклофосфамід;

- пацієнтам із P3 та активним артритом можуть бути призначені внутрішньосуглобові ін'єкції ГК;

- для пацієнтів зі стабільним P3, попередньо стабільними лабораторними маркерами на стабільних дозах сDMARD, bDMARD та/або tsDMARD можливо збільшити інтервал моніторингу токсичності ліків;

- лабораторний моніторинг активності хвороби слід продовжувати відповідно до стандартної практики для забезпечення адекватної оцінки та контролю основного захворювання;

- деескалація терапії може бути продовжена, як планувалося, у пацієнтів із P3 після врахування потенційних можливостей ризику спалаху захворювання та перешкоди для подальшого спостереження під час пандемії.

**Продовження лікування пацієнтів із P3 із близьким/побутовим контактом із людиною, хворою на COVID-19, протягом понад 15 хвилин на відстані менше 1,5 м без застосування масок:**

- загальні профілактичні заходи, такі як соціальна дистанція, миття рук та носіння масок для зменшення ризику зараження;

- прийом НПЗП, HCQ, колхіцину, сDMARD, bDMARD та tsDMARD можна продовжити або розпочати, якщо це необхідно для контролю основного захворювання;

- прийом ГК можна продовжувати, використовуючи найменшу можливу дозу для контролю основного захворювання;

- для пацієнтів із P3 із непередбаченим для життя та/або загрозливим станом призначення високих доз ГК перорально або внутрішньовенно слід відкласти на 1-2 тижні, якщо лікар вважає це безпечним;

- пацієнтам із P3 із проявами, що загрожують життю та/або органу, слід розпочати прийом високих доз ГК перорально або внутрішньовенно, не відкладаючи терапію.

**Продовження лікування пацієнтів із P3 та безсимптомним перебігом COVID-19 (виявлення РНК SARS-CoV-2 за допомогою назофарингеальної ПЛР за відсутності будь-яких клінічних проявів інфекції):**

- прийом НПЗП, HCQ, колхіцину, сDMARD, bDMARD та tsDMARD можна продовжити, якщо це необхідно, для контролю основного захворювання;

- прийом циклофосфаміду або ритуксимабу можна при необхідності продовжити для контролю основного захворювання;

- прийом ГК слід продовжувати, використовуючи найменшу можливу дозу для контролю основного захворювання та уникнення розвитку надниркової недостатності.

**Продовження лікування пацієнтів із P3 та ймовірною або підтвердженою симптоматичною інфекцією COVID-19:**

- можна продовжувати застосовувати НПЗП та колхіцин;

- за необхідності HCQ можна продовжити для контролю основного захворювання.

Уникайте інших ліків, які можуть сприяти подовженню інтервалу QT. Необхідно забезпечити належний моніторинг серцевої діяльності пацієнтам, яким потрібна госпіталізація;

- прийом сDMARD, bDMARD (крім інгібіторів інтерлейкіну-1) та tsDMARD слід тимчасово відкласти або призупинити;

- прийом циклофосфаміду і ритуксимабу слід тимчасово відкласти або призупинити;

- за необхідності прийом інгібіторів інтерлейкіну-1 можна продовжувати для контролю основного захворювання;

- прийом ГК слід продовжувати, намагаючись зменшити дозу до мінімально можливої для контролю основного захворювання та запобігання ризику надниркової недостатності;

- при неускладненій інфекції COVID-19 прийом сDMARD, bDMARD і tsDMARD можна відновити через 7-14 днів після зникнення лихоманки та респіраторних симптомів;

- відновлювати прийом ліків у тяжких випадках COVID-19 слід індивідуально у кожному окремому випадку;

- у дітей старше 12 років із P3 та додатковими факторами ризику тяжкого перебігу коронавірусної інфекції може розглядатися можливість застосування моноклональних антитіл до COVID-19.

Отже, попри численні виклики для медичного співтовариства, епоха COVID-19 була визначена швидким розширенням наукових знань як у педіатричній ревматологічній галузі, так і в багатьох дисциплінах. Сьогодні існує мало доказів, що діти з P3, у тому числі ті, що отримують імуномодуляторну терапію, мають підвищений ризик тяжкої форми COVID-19. Таким чином, загальні цілі в лікуванні пацієнтів із P3 включають продовження терапії або її корекцію для забезпечення швидкого контролю над активністю захворювання, полегшення симптомів та запобігання довгостроковим наслідкам.



Професор кафедри педіатрії № 1 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, головний науковий співробітник ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук Олена Анатоліївна Ошлянська у своїй доповіді «Ювенільні артрити: як сприяє мультидисциплінарне спостереження наблизити мети лікування» приділила увагу загальним принципам терапії ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА), зміні стратегії лікування

у 2019-2021 рр., необхідності мультидисциплінарного спостереження для попередження віддалених наслідків та поліпшення якості життя пацієнтів:

– ЮІА – це діагноз виключення, який охоплює всі форми хронічного артриту невідомої етіології, що дебютують у дітей віком до 16 років і тривають >6 тижнів за відсутності будь-якої іншої визначеної причини. За чинною класифікацією International League of Associations of Rheumatologists (ILAR) у педіатричних пацієнтів виділяють 7 різних варіантів хвороби (відповідно до клінічних проявів упродовж перших 6 місяців, наявності або відсутності додаткових маркерів, включаючи ревматоїдний фактор (РФ), антинуклеарний антитіла (ANA), антигени системи HLA- B13): олігоартрит, поліартрит РФ-позитивний, поліартрит РФ-негативний, ентезитасоційований артрит, псоріатичний артрит, системний артрит, некласифікований артрит (Edmonton, 2001).

Лікування дітей, хворих на ЮІА, у нашій країні відбувається згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги МОЗ України № 832 від 2012 р., який досі не оновлювався. Його загальні принципи включають призначення НПЗП на етапі діагностичного пошуку. Відразу після встановлення діагнозу при наявності факторів несприятливого прогнозу та середній/високій активності запального процесу використовуються хворобомодифікувальні протиревматичні препарати DMARD (переважно метотрексат), за необхідності як доповнення застосовуються внутрішньосуглобові введення або/та системні ГК, за відсутності ефекту – імунобіологічні препарати або таргетна терапія. Водночас за останні десятиліття лікування ЮІА зазнало суттєвих змін, що частково зумовлено наявністю нових методів лікування, головним чином біологічних агентів, а також розробками терапевтичних стратегій, зокрема зосереджених на таких концепціях, як *treat-to-target* (G. Murray et al., 2021). Використання концепції *treat-to-target* як стратегії жорсткого контролю при прагненні до ремісії є найбільш важливим фактором для поліпшення результатів лікування (C. Hinz et al., 2015).

У 2019 р. Американський коледж ревматології (ACR) опублікував 39 оновлених рекомендацій (8 сильних та 31 умовну) щодо терапевтичних підходів до несистемного поліартриту, сакроілеїту та ентезиту (S. Ringold et al., 2019). Ось деякі з них:

- у дітей та підлітків із ЮІА та активним поліартритом (пЮІА) для інтраартикулярних ін'єкцій перевага надається триамцінолону гексацетоніду замість триамцінолону ацетоніду (сильна рекомендація);

- при пЮІА не рекомендуються низькодозові ГК тривалим курсом незалежно від факторів ризику або активності захворювання (сильна рекомендація);

- при пЮІА для інфіксимабу рекомендується комбінована терапія з DMARD (сильна рекомендація);

- при пЮІА початкова терапія DMARD показана замість монотерапії НПЗП (сильна рекомендація);

- при пЮІА у пацієнтів без факторів ризику початкова терапія DMARD рекомендується замість біологічних препаратів (умовна рекомендація);

- при пЮІА початкова терапія DMARD показана замість монотерапії НПЗП (сильна рекомендація);

- при пЮІА у пацієнтів без факторів ризику початкова терапія DMARD рекомендується замість біологічних препаратів (умовна рекомендація);

- при пЮІА початкова терапія DMARD показана замість монотерапії НПЗП (сильна рекомендація);

- при пЮІА у пацієнтів без факторів ризику початкова терапія DMARD рекомендується замість біологічних препаратів (умовна рекомендація);

- при пЮІА початкова терапія DMARD показана замість монотерапії НПЗП (сильна рекомендація);

- при пЮІА у пацієнтів без факторів ризику початкова терапія DMARD рекомендується замість біологічних препаратів (умовна рекомендація);



- при pЮІА з помірною чи високою активністю захворювання додаванням біологічного препарату з групи інгібіторів фактору некрозу пухлини (TNFi) — етанерцепту, адалімумабу, голімумабу, інфліксимабу, або Non-TNFi — абатацепту, тоцилізумабу, ритуксимабу до вихідного DMARD має умовну перевагу замість переходу на інший DMARD або їх комбінації; переключення на другий TNFi рекомендовано у випадках доброї початкової відповіді на перший (умовна рекомендація);
- у дітей та підлітків із ЮІА та активним сакроілеїтом (сЮІА) наполегливо рекомендується застосування НПЗП, ніж лікування без НПЗП (сильна рекомендація);
- при сЮІА не рекомендовано використовувати монотерапію метотрексатом (сильна рекомендація);
- при сЮІА додавання TNFi до НПЗП рекомендується замість тривалої монотерапії НПЗП (сильна рекомендація);
- при сЮІА за умови високої активності захворювання, обмеження рухливості та/або значних симптомів, попри лікування НПЗП, рекомендована перехідна (bridging) терапія з обмеженим курсом пероральних ГК (<3 міс) як ініціація або ескалація терапії, або інтраартикулярні ін'єкції ГК у кульшові суглоби як додаткова терапія (умовна рекомендація);
- терапевтичні підходи у дітей та підлітків із ЮІА та активним ентезітом (еЮІА) включають призначення НПЗП (сильна рекомендація);
- при еЮІА рекомендується використання TNFi замість метотрексату або сульфасалазину (умовна рекомендація);
- при еЮІА у випадку високої активності захворювання, обмеження рухливості та/або значних симптомів, незважаючи на лікування НПЗП, рекомендується перехідна (bridging) терапія з обмеженим курсом пероральних ГК (<3 міс) під час ініціації або ескалації терапії (умовна рекомендація).

У 2020 р. ACR були внесені пропозиції щодо можливого призначення біологічної терапії у пацієнтів із олігоартикулярним ЮІА при недостатній відповіді на 1 чи більше DMARD.

Ефективність та безпечність внутрішньовенного (в/в) застосування TNF і голімумабу в педіатричній практиці оцінювалася під час 3-ої фази відкритого міжнародного дослідження протягом 52 тижнів лікування 127 дітей віком від 2 до 18 років з масою тіла >15 кг із поліартикулярним перебігом ЮІА (≥5 активних суглобів), незважаючи на терапію метотрексатом (≥10 мг/м<sup>2</sup>) понад 2 місяці. Усі пацієнти отримували 80 мг/м<sup>2</sup> голімумабу в/в на 0 і 4 тижні, а потім кожні 8 тижнів протягом звітного періоду. Концентрації голімумабу в сироватці крові вимірювали на 0, 4, 8, 12, 20, 28 і 52 тижні за допомогою специфічного чутливого імуноферментного аналізу. Частота відповіді за критеріями ЮІА ACR 30, 50, 70 та 90 (тобто 30, 50, 70 та 90% покращення від вихідного рівня) становила 84, 80, 70 і 47% відповідно на 28 тижні і підтримувалася до 52 тижня. Рівноважні мінімальні концентрації голімумабу були однаковими для всіх вікових категорій і відповідали в/в введенню препарату у дорослих із ревматоїдним артритом у дозі 2 мг/кг. Антитіла до голімумабу та нейтралізуючі антитіла були виявлені за допомогою високочутливого аналізу стійкості до ліків у 31% (39/125) та 19% (24/125) пацієнтів відповідно. Середня мінімальна концентрація голімумабу була нижчою у хворих із позитивними антитілами до голімумабу, ніж без них. Серйозні інфекції були зареєстровані у 6% пацієнтів, у тому числі одна смерть внаслідок септичного шоку на 78 тижні лікування. **Загалом, в/в введення голімумабу в дозі 80 мг/м<sup>2</sup> кожні 8 тижнів забезпечувало адекватну експозицію фармакокінетики для клінічної ефективності у педіатричних пацієнтів із pЮІА; препарат добре переносився та зменшував клінічні ознаки і симптоми у дітей із pЮІА до 52 тижня (N. Ruperto et al., 2021).** Безпечність та ефективність голімумабу для лікування pЮІА у дітей від 2 років також підтверджується Німецьким реєстром біологічних препаратів у дитячій

ревматології (Biologics in Pediatric Rheumatology-BiKeR; A. Zimmer et al., 2021). На жаль, в Україні існують проблеми з отриманням і швидким призначенням препаратів генноінженерної біологічної терапії. ЮІА — тяжке системне захворювання, яке накладає значне навантаження на різні сфери життя пацієнтів. Симптоми, пов'язані з хворобою, такі як втома, біль, скутість, затримка лінійного росту, деформація та деструкція суглобів, порушення зору, можуть призвести до зниження участі дитини в щоденному житті, навчанні та громадській діяльності. Увеїт — найчастіший позасуглобовий прояв ЮІА, який може стати причиною серйозних очних ускладнень, таких як синехії, катаракта, глаукома, стрічкова кератопатія, макулярний набряк, відшарування сітківки та незворотної втрати зору. Європейська ініціатива «Єдиний центр і точка доступу

для дитячої ревматології в Європі» (SHARE) опублікувала консенсусні рекомендації з діагностики та лікування увеїту, асоційованого з ЮІА. У керівництві наголошується на необхідності проведення скринінгу на увеїт в усіх пацієнтів із підозрою на ЮІА, негайного лікування активного увеїту при ЮІА, призначення агресивної DMARD (метотрексат є препаратом першого вибору) вже під час першого візиту, якщо присутні несприятливі прогностичні фактори або за відсутності ефекту від топічних стероїдів протягом 3 місяців та реактивації запалення під час зниження дози ГК. У разі неефективності або непереносимості метотрексату рекомендується додати або перейти на біологічне лікування, частота візитів до офтальмолога та стратегія лікування повинні залежати від тяжкості захворювання та вирішуватися разом із досвідченим офтальмологом. З новою версією положень можна ознайомитися

тут: T. Constantin et al. Ann Rheum Dis, 2018; 0: 1-11. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213131. Окрім офтальмолога та ревматолога, до мультидисциплінарної команди (не обов'язково локальної) бажано залучити педіатра, ортопеда, ендокринолога, дерматолога, фізіотерапевта, імунолога та інших спеціалістів для узгодження рекомендацій, маршрутизації хворого, контролю небажаних подій (чіткі рекомендації в медичній документації).

**ЮІА — це група потенційно інвалідизуючих хвороб аутоімунного генезу з переважним ураженням опорно-рухового апарату. Інвалідизація хворих не завжди зумовлена ураженням суглобів. Рання адекватна терапія із залученням різних фахівців дозволяє запобігти інвалідизації пацієнтів.**

Підготувала **Вікторія Бандалетова**  
CP-282837





# СИМФОНІЯ ЖИТТЯ

- Повністю людське моноклональне антитіло<sup>1</sup>
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА<sup>1</sup>
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо<sup>2</sup>



**Коротка інструкція для медичного застосування препарату SIMPONI® (SIMPONI®)**

**Склад:** діюча речовина: голімумаб; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг; допоміжні речовини: сорбітол (E-420); L-гістидин; L-гістидину моногідроклориду моногідрат; полісорбат 80; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** безбарвний або світло-жовтий розчин. **Фармако-терапевтична група.** Інгібітори фактору некрозу пухлини альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.

**Клінічні характеристики. Показання.** Ревматоїдний артрит. Препарат SIMPONI® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМТРТ, у тому числі метотрексатом; тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом. Ювеніальний ідіопатичний артрит. Поліартрикулярний ювеніальний ідіопатичний артрит. Препарат SIMPONI® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартрикулярного ювеніального ідіопатичного артриту у дітей із масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом. Псоріатичний артрит. Препарат SIMPONI® як монотерапія або у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМТРТ. Препарат SIMPONI® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, які мають

підтверджене захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування. Анкілозуючий спонділіт. Препарат SIMPONI® показаний для лікування тяжкого активного анкілозуючого спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. Виразковий коліт. Препарат SIMPONI® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до голімумабу або інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).

**Спосіб застосування та дози.** Ревматоїдний артрит. 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції 1 раз на місяць, в один і той же день місяця. Застосовують у комбінації з метотрексатом. Псоріатичний артрит, анкілозуючий спонділіт або аксіальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження. 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції 1 раз на місяць, в один і той же день місяця. **Спосіб застосування.** Для підшкірного введення. Вказівки щодо самостійного введення препарату SIMPONI® зазначені в інструкції для медичного застосування. **Діти.** Препарат застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартрикулярного ювеніального ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпеки та ефективності застосування препарату SIMPONI® у дітей не встановлена.

**Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень інфекція верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (у тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлізуючі порушення, реактивну еритему, гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром), гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, лімфому та лейкомію.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Не струшувати. Зберігати у зовнішній упаковці для захисту від світла. Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.**

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01, затверджено наказом МОЗ України 04.07.2017 № 760, зі змінами від 04.04.2019 № 728. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2; тел. +38 (044) 498 08 88, факс +38 (044) 498 73 92.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Simponi®. 2. Kay et al. Ann Rheum Dis 2013, epub 16DEC1 (10.1136/annrheumdis-2013-204195. Скорочена версія інструкції для медичного застосування препарату Simponi®. Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я.

Здоров'я України

19



**Т.А. Ялинська**, д. мед. н., завідувачка відділення променевої діагностики ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», **Ю.В. Марушко**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Мультidetекторна комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія в дитячій кардіології

**Стрімкий розвиток медицини, поява нових та вдосконалення існуючих сучасних діагностичних методик змінюють підходи до алгоритму обстеження дітей із патологією серця. Для швидкого виявлення та своєчасного лікування кардіологічних захворювань у дітей необхідно використання усього спектру діагностичних методів візуалізації. Комп'ютерна томографія (КТ) – це рентгенівська трансмісійна томографія із зовнішнім джерелом випромінювання. В основі методу лежить модель математичної реконструкції рентгенівського зображення об'єктів, тобто розрахунок коефіцієнтів лінійного послаблення рентгенівського випромінювання в кожній конкретній точці об'єму, яка має задані координати, під час сканування об'єкту в аксіальній проекції.**

Перший мультidetекторний комп'ютерний томограф з'явився у 1998 р., а вже у 1999 р. стало можливим отримання багатопланового зображення серця. Безпосередньо мультidetекторний комп'ютерний томограф складається з рентгенівської трубки із системою щільних коліматорів і детекторів, які містяться в рамі – гентрі, стола для сканування, консолі з установкою керування режимами апарату і монітором та власне комп'ютера.

Діагностика за допомогою КТ базується на прямих рентгенологічних симптомах, тобто визначенні точної локалізації, форми, розмірів окремих органів та патологічних вогнищ, і на показниках щільності або абсорбції. Кожна тканина, в залежності від щільності, атомної маси по-різному поглинає випромінювання, тому для кожної тканини та органу в нормі розроблений коефіцієнт абсорбції (КА) за шкалою Хаунсфілда. Згідно з цією шкалою, КА води прийнятний за 0, кістки, що має найбільшу щільність, – за +1000, повітря з найменшою щільністю – за -1000.

При мультidetекторній комп'ютерній томографії, або МДКТ-обстеженні серця, обов'язковим є внутрішньовенне введення контрастних препаратів. Найкращим способом контрастування порожнини серця та судин є болюсне внутрішньовенне введення ізогіпоосмолярної йодовмісної контрастної речовини (1,5-2 мл/кг маси тіла) у ліктьову вену за допомогою автоматичного інжектора з одночасним скануванням. Отримані при МДКТ аксіальні зрізи дозволяють проводити постобробку зображень та отримувати об'ємну і площинну реконструкцію в різних проекціях.

**Основними показаннями для проведення МДКТ серця у дітей є наступні.**

1. Уточнення судинної анатомії при встановленні вродженої ваді серця (ВВС) або при підозрі на судинну аномалію після проведення ехокардіографії (ЕКГ): судинні кільця, аномальні дренажі легеневої вен, атрезія легеневої артерії з великими аорто-легеневими колатеральними артеріями (ВАЛКА).
2. Оцінка складних (комплексних) вад серця і супутніх вад розвитку інших органів та систем.
3. Візуалізація анатомії трахеї, бронхів та уточнення стану легень при патології серцево-судинної системи.
4. Підозра на синдром гетеротаксії.
5. Уточнення анатомії коронарних артерій.
6. Оцінка ефективності хірургічного лікування хворих із ВВС.
7. Протипоказання для проведення кардіомагнітно-резонансної терапії (МРТ): металеві імплантати, постійний водій ритму тощо.

Магнітно-резонансний томограф складається з магніту, радіоперетворювача (генерує хвилі резонансної частоти і модулює їх в імпульси необхідної форми), приймальної радіочастотної котушки, комп'ютера та консолі керування. В основі методу МРТ лежить явище ядерно-магнітного резонансу – перехід ядер атомів на вищий енергетичний рівень при впливі на них імпульсів, частота яких співпадає з власною частотою обертання ядер. Суть методу МРТ полягає у впливі на досліджувані об'єкти, що розміщені у постійному магнітному полі з градієнтом напруженості, радіочастотними імпульсами (РЧІ). Після припинення дії РЧІ ядра речовини повертаються у вихідне положення та звільняють поглинуту енергію, яка приймається приймальною котушкою і шляхом комп'ютерної обробки перетворюється на зображення.

Вміст (щільність) у досліджуваних тканинах протонів та час, необхідний для їх релаксації (T1 – поперечна, або спін-решіткова,

релаксація та T2 – поперечна, або спін-спінова, релаксація), зумовлюють контрастність зображення тканин на томограмі. Зображення з переважною залежністю від T1- та T2-релаксаційного часу, або протонної щільності, отримують, змінюючи параметри імпульсної послідовності. У зв'язку з цим тканини, що різняться між собою за вмістом протонів, на різних імпульсних послідовностях виглядають по-різному. Так, T1-зв'язані зображення є показовими для демонстрації анатомічної структури досліджуваної ділянки, тому що чітко відображають взаємодію між органами, тканинами та судинами. Оптимальним режимом, при якому контраст між здоровою і патологічною тканиною максимальний, є T2-зв'язані зображення.

Спін-ехо-зображення (зі стандартних послідовностей) дозволяють диференціювати жирову тканину (білу) від м'язової (сірої). Чорні ділянки на спін-ехо-зображеннях відображають повітря, кістки, фіброзну тканину, метал або швидкий рух крові.

На природний контраст впливає також швидкість циркуляції крові. При обстеженні серця використовують спеціальні послідовності, такі як «темна» та «світла» кров. При послідовностях «темна» кров (зокрема, режими спін-ехо (SE) та інверсія-відновлення), які дозволяють отримати морфологічні зображення серця, протони у нерухомих структурах або у тих, що повільно рухаються, таких як міокард, забезпечують високий сигнал, а кров, яка швидко рухається у серці й великих судинах, дає випадіння MR-сигналу.

Послідовність «світла» кров використовується для отримання кінозображень з високою роздільною здатністю, насамперед, для оцінки систолічної та діастолічної функції правого шлуночка (ПШ) й лівого (ЛШ). Найчастіше використовуються такі послідовності: градієнт-ехо, сегментоване К-просторове градієнт-ехо, градієнт-ехо гібридизоване з ехопланарним зчитуванням, стаціонарна вільна прещесія. Завдяки цим послідовностям створюються зображення, на яких кров виглядає світлою у порівнянні з міокардом.

При МРТ можна використовувати спеціальні речовини із парамагнітними властивостями (сполуки гадолінію). Гадоліній проявляє найбільш активність при зміні релаксаційних властивостей оточуючих протонів, дія яких зумовлена їх впливом на час релаксації тільки тих тканин, в які вони проникають (зменшення часу T1). Використання контрастних речовин (0,2 мл/кг маси тіла) підвищує контрастність зображення і дозволяє більш чітко визначити ті чи інші зміни в досліджуваних об'єктах. Таким чином, при дослідженні з контрастним посиленням ділянки, що накопичують ці речовини, мають більш інтенсивний сигнал на T1-зв'язаних зображеннях. Крім того, контрастні речовини використовують для оцінки перфузії міокарда (під час першого проходження контрастного засобу через порожнину серця) та структурних змін міокарда (відтерміноване контрастування через 5-7-20 хвилин після введення контрастної речовини).

**Основні показання для проведення МРТ серця у дітей наступні.**

1. Підозра на складні ВВС.
2. Визначення кількісних показників: співвідношення Qr/Qs, фракції регургітації, градієнта тиску, показники функції шлуночків у пацієнтів із ВВС.
3. Оцінка перфузії міокарда.
4. Післяопераційні пацієнти (з приводу ВВС насамперед, оцінка вихідного тракту ПШ, після накладання кондуїту, легенева артерія для визначення ступеня дисфункції вихідного

тракту ПШ, стеноз та/або регургітація, фракції регургітації).

5. Підозра на наявність кардіоміопатії (КМП) після проведення ЕКГ, оцінка морфології та функції серця (насамперед, ПШ при підозрі на аритмогенну дисплазію ПШ – АДПШ).

6. Оцінка структури міокарда.

7. Оцінка клапанного апарату (вторинні зміни).

8. Диференційна діагностика КМП від старого міокардиту.

9. Оцінка ефективності лікування хворих на КМП.

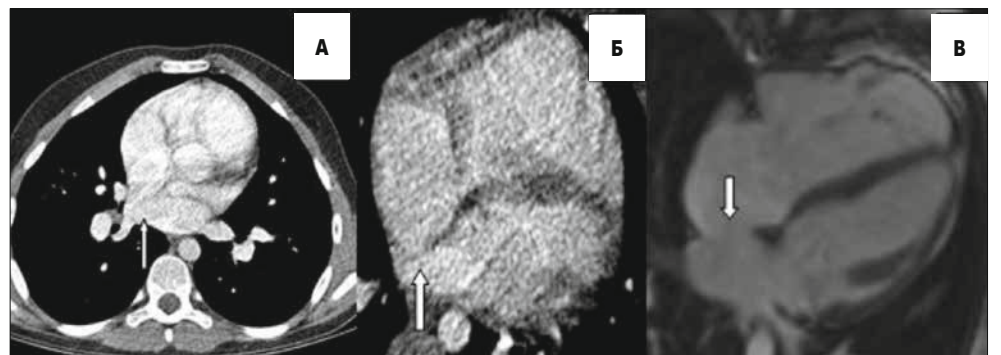
МРТ перевищує за своїми можливостями комп'ютерну. Її переваги: відсутність променевого навантаження, висока роздільна здатність, висока природна контрастність тканин на MR-зображеннях, можливість отримання зображення у будь-якій площині, відсутність артефактів від кісткових структур. До недоліків методу відносять: тривалість обстеження (близько 10-40 хвилин, залежно від ділянки дослідження та характеру патології), необхідність повної нерухомості пацієнта при дослідженні протягом тривалого часу, неможливість дослідження хворих зі штучним водієм ритму та наявністю металевих імплантатів, висока вартість та експлуатаційні витрати.

## Вроджені вади серця

**Дефект міжпередсердної перегородки (ДМПП)** – це ВВС, при якій цілісність перегородки між передсерддями порушена. Первинний ДМПП у 30% випадків є дефектом, який локалізується нижче і вентральніше овального отвору. Вторинний ДМПП зустрічається найчастіше (більше ніж у 60% випадків), локалізується у середній третині перегородки, у ділянці овальної ямки. Дефект венозного синусу локалізується у верхній частині, поблизу впадіння верхньої порожнистої вени (рис. 1) і у більш ніж 80% випадків супроводжується частковим аномальним дренажем легеневої вен.

Розміри ДМПП можуть бути різними. Загальне передсердя є крайнім випадком ДМПП із дуже великим дефектом первинної і вторинної септи. Існує лише маленький залишок перегородки у вигляді гребінця, що простежується вздовж даху передсердя поблизу впадіння верхньої порожнистої вени.

На МДКТ/МРТ-зображеннях встановлюють відсутність частини перегородки, яка розділяє передсердя. При МДКТ можна запідозрити ДМПП, якщо після болюсної ін'єкції контрастного препарату при ангіографії легеневої артерії аорта контрастується одночасно з легеневою артерією або навіть раніше за неї. У більш дорослих дітей можна побачити контрастний струмінь з лівого передсердя в праве. При МРТ – безпосередню візуалізацію дефекту, інколи наявність високошвидкісного потоку (при малих розмірах дефекту).



**Рис. 1. Дефект венозного синусу в різних пацієнтів. МДКТ із в/в контрастуванням (А, Б), МРТ, послідовність «біла» кров (В). Зрізи в аксіальній площині на рівні передсердь**



**Т.А. Ялинська**



**Ю.В. Марушко**

Вторинний ДМПП локалізується у центральній частині перегородки і краще за все оцінюється на аксіальних зрізах (рис. 2). Первинний ДМПП розташовується в нижній частині перегородки. При МДКТ введена контрастна речовина потрапляє в ліве передсердя внаслідок скиду справа наліво тільки у випадку досить великого дефекту перегородки.

При ДМПП спостерігається значне розширення ПШ, легеневої артерії та її гілок за рахунок збільшеного кровонаповнення. Вторинний ДМПП відрізняється від відкритого овального вікна виглядом струменя контрасту із лівого передсердя в праве (товстий струмінь перпендикулярно перегородці, рис. 2).

**Дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП)** – найбільш поширена ВВС, частота якої становить близько 30% від усіх ВВС. Характеризується відсутністю цілісності перегородки між шлуночками. У більшості випадків ДМШП є ізольованим, а у приблизно 20% спостережень супроводжує інші вади. Функціональні порушення залежать від розмірів шунта зліва направо.

На МРТ/МДКТ-зображеннях перимембранозний ДМШП розташовується у відповідній частині перегородки, поблизу до правої і задньої стінок аортального клапану (рис. 3). МРТ більш чітко діагностує ці дефекти за рахунок зображень у реальному часі та наявності шунта.

**Підартеріальний ДМШП** розташовується безпосередньо нижче клапана легеневої артерії та комісури між правою і лівою стулками аортального клапана. Права стулка може випинатися всередину дефекту, що призводить до аортальної недостатності.

**М'язовий ДМШП** розташовується повністю в септальному міокарді на будь-якому рівні (рис. 4). При наявності декількох м'язових дефектів їх називають дефектами по типу швейцарського сиру (Swiss cheese). Одночасно можуть зустрічатися декілька типів дефектів.

**Атріовентрикулярна комунікація (АВК)**, становить 4-5% від усіх ВВС) характеризується спільним атріовентрикулярним з'єднанням та єдиним атріовентрикулярним клапаном (АВ-клапан). АВК поділяють на повну, часткову (неповну) та перехідну. Супутні ВВС супроводжують АВК у більшості випадків.

На МРТ/МДКТ-зображеннях виявляють повну або часткову відсутність міжшлуночкової та міжпередсердної перегородок (рис. 5), спільний АВ-клапан. Повна АВК – це коли первинний ДМПП розташовується безпосередньо над або в площині АВ-клапану, великий ДМШП – безпосередньо нижче площини АВ-клапану, клапан є спільним. Неповна АВК – первинний ДМПП, відсутній ДМШП. Перехідна АВК подібна до повної АВК, проте стулки спільного АВ-клапана фіксовані до перегородки і формують маленький ДМШП. Збалансована форма



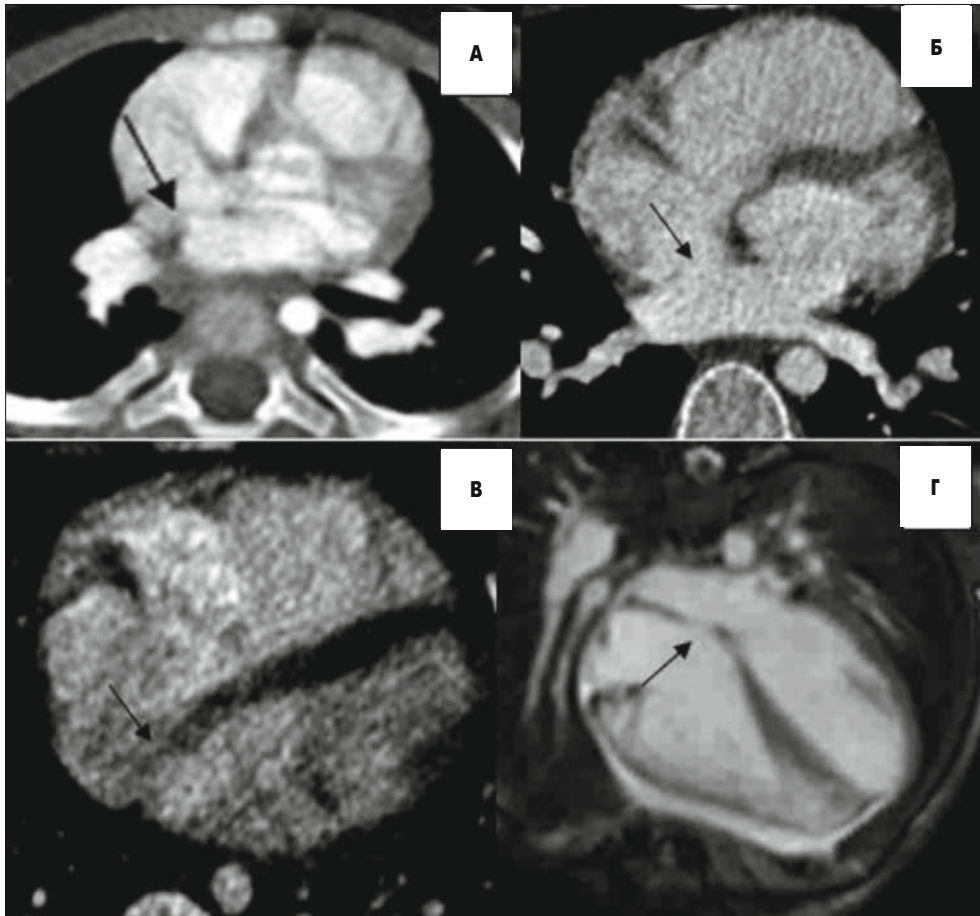


Рис. 2. Вторинний ДМШП різних розмірів у пацієнтів різного віку. МДКТ із в/в контрастуванням (А, Б, В). МРТ в аксіальній площині. SE-зображення, послідовність «біла» кров (Г). Зрізи в аксіальній площині на рівні передсердь

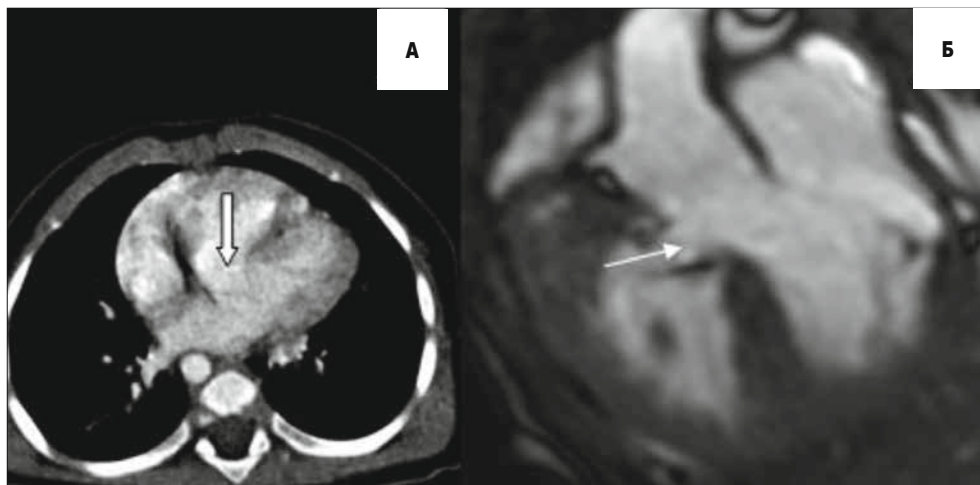


Рис. 3. Перимембранозні ДМШП у різних пацієнтів. МДКТ (А): зріз в аксіальній площині, дефект вказано стрілкою. МРТ (Б): зображення «біла» кров у косій сагітальній площині

АВК — обидва шлуночки розвинуті (відсутність домінантності), спільний АВ — клапан має однаково розвинуті частини для ЛШ та ПШ.

Незбалансована форма АВК — АВ-клапан домінує з'єднаний з одним зі шлуночків, другий гіпоплазований. Залежно від того, який шлуночок гіпоплазований, ця форма розподіляється на АВК за правим чи лівим типом (незбалансована форма повної АВК із єдиним передсердям віднесена до єдиного шлуночка).

На даний час МРТ стає досить важливою частиною програми обстеження пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи як коронарогенного, так і некоронарогенного генезу. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів наголошується на значній ролі МРТ у діагностиці різних видів кардіоміопатії (КМП). Це дає МРТ переваги над іншими методами діагностики. МРТ серця може виявляти набряк, інфільтрацію міокарда, а також фіброзні та запальні зміни. Особливу роль в уточненні етіології КМП грає методика МРТ серця із відстроченим контрастуванням гадолінієм. Вона також може застосовуватися для оцінки стану пацієнтів. До певної міри МРТ серця при КМП може грати роль віртуальної біопсії.

КМП характеризують групу хвороб, при яких визначається ураження міокарда та порушується кардіологічна функція. МРТ є методом вибору в обстеженні пацієнтів із КМП.

**Ознаки дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), які оцінюються за допомогою МРТ.**

1. Дилатація порожнини серця (одного або двох шлуночків).
2. Погіршення скоротливої функції.
3. Збільшення індексів кінцевих діастолічного та систолічного об'ємів, зниження ударних об'ємів та фракції викиду.
4. Аномалії клапанів (не завжди), включаючи регургітацію на мітральному та трикуспідальному клапанах, за рахунок розтягування клапанного кільця.

5. Товщина стінки (нормальна), індекс маси ЛШ збільшений.

6. Аномальне регіональне розтягнення порожнини з порушенням скоротливості.

**Ознаки некомпактного міокарда, які оцінюються за допомогою МРТ.**

1. Відсутність супутньої патології серця, що призводить до зміни структури міокарда.
2. Виявлення двошарової структури потовщеної стінки ЛШ — компактного епікардіального і некомпактного ендокардіального шарів.
3. Наявність численних надмірно виступаючих трабекул із глибокими міжтрабекулярними просторами.
4. Співвідношення  $N/C > 1,4$  у дітей до 1 року,  $> 1,6$  — у дітей старше 1 року,  $> 2,3$  — у дорослих, де N — некомпактний, C — компактний шар ЛШ.

Визначення співвідношення некомпактного шару до компактного проводиться в кінці діастолі.

При проведенні МРТ серця пацієнтам із гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП) **аналіз МРТ-зображень обов'язково включає наступне.**

1. Оцінку товщини стінки ЛШ.
2. Встановлення локалізації та розповсюдженості гіпертрофії.
3. Встановлення фенотипу ГКМП.
4. Наявності або відсутності обструкції ВТЛШ та систолічного руху передньої стулки мітрального клапана.
5. Аналіз функції ЛШ.
6. Виявлення зон фіброзу та перфузійних дефектів.

За основний діагностичний критерій ГКМП приймають товщину стінки ЛШ, яка дорівнює або більша за 15 мм у кінцевій діастолічній фазі за відсутності інших причин для розвитку гіпертрофії (артеріальна гіпертонія, аортальний стеноз, інші ВВС або набуті вади серця тощо).

Асиметричне втягнення у процес міжшлуночкової перегородки визначають як асиметричну (перегородкову) форму при співвідношенні

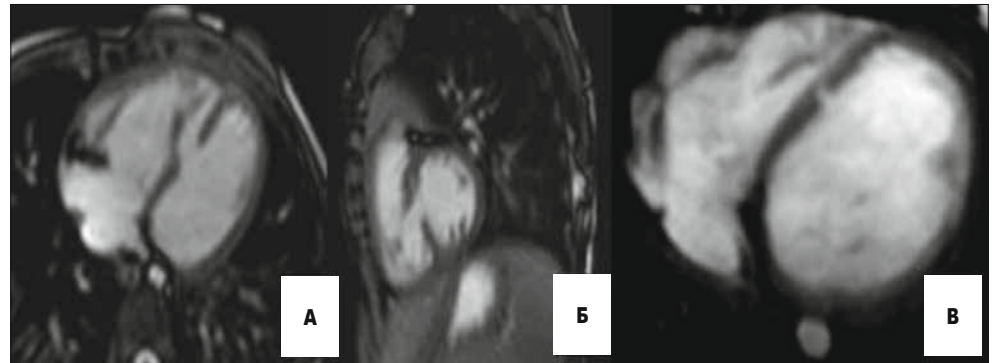


Рис. 4. М'язові ДМШП різних розмірів у різних пацієнтів. МРТ: зображення «біла» кров в аксіальній площині (А) та в косій сагітальній площині (Б) — у пацієнта візуалізується великий дефект перегородки, в аксіальній площині (В) — маленький дефект перегородки

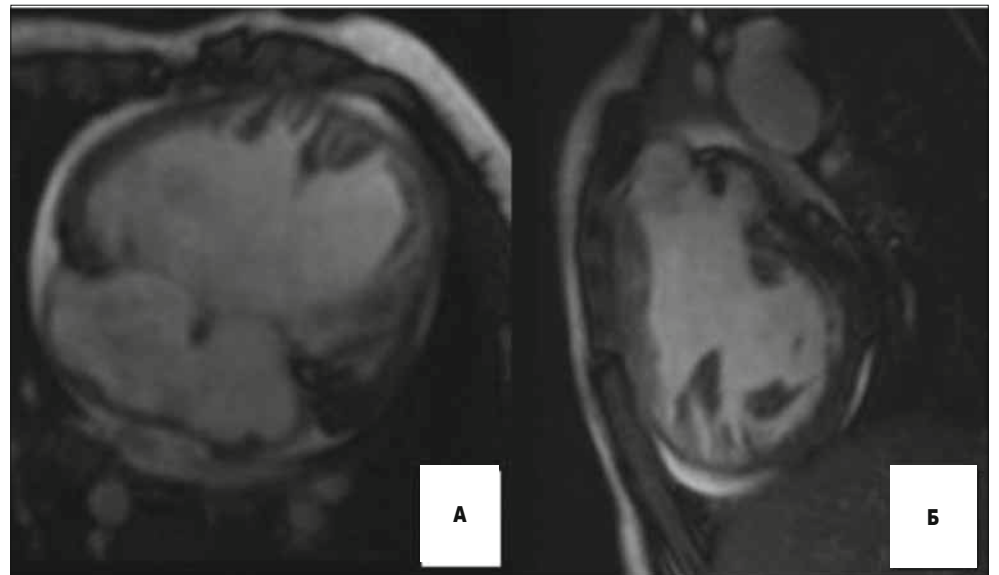


Рис. 5. Дитина, 1 р. Повна АВК. МРТ, SE-зображення в аксіальній (А) та косій сагітальній площині (Б)

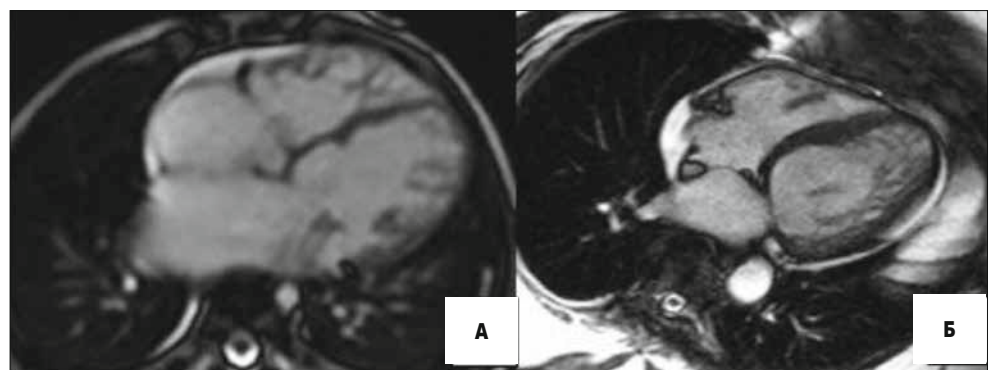


Рис. 6. МРТ-зображення. Аксіальна площина. Некомпактний міокард. Бівентрикулярне ураження (А), ураження ЛШ (Б)

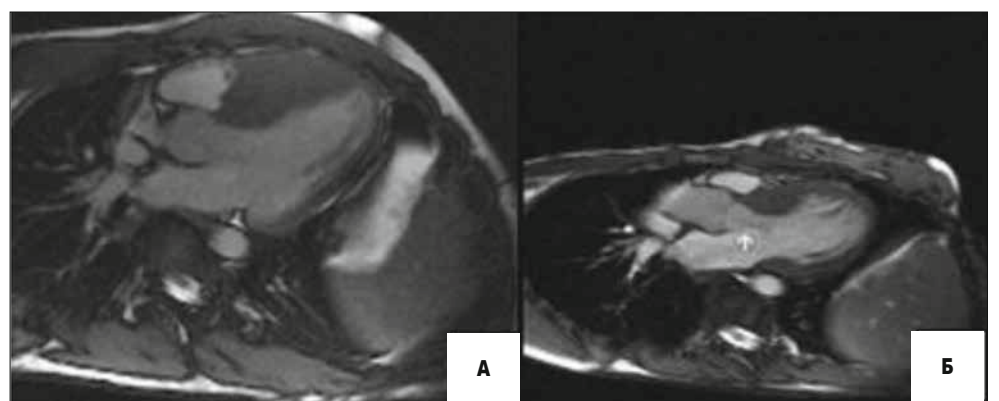


Рис. 7. Асиметрична ГКМП у різних пацієнтів. True Fisp-послідовність у трьохкамерній проекції демонструє значну гіпертрофію МШП (А). True Fisp-послідовність у двохкамерній проекції, кадр із кінопетлі демонструє рух передньої стулки мітрального клапана в кінцево-діастолічну фазу шлуночків (обструктивна форма асиметричної ГКМП)

товщини перегородки та товщини нижньої стінки ЛШ  $\geq 1,5$  на середньошлуночковому рівні. Обструктивну форму ГКМП діагностують при наявності градієнта  $\geq 30$  мм рт. ст. між вихідним трактом ЛШ (ВТЛШ) та аортою в спокої за даними ЕКГ та високошвидкісного потоку на ВТЛШ за даними МРТ (рис. 7).

За симетричну (або концентричну) форму ГКМП приймають концентричну гіпертрофію ЛШ із маленькими розмірами порожнини (кінцевий діастолічний індекс — КДІ — 35–40 мл/м<sup>2</sup>) та без підтвердження вторинного генезу. Середньошлуночкову форму як варіант асиметричної ГКМП визначають при гіпертрофії переважно у середній третині стінки ЛШ із систолічною констрикцією порожнини на рівні гіпертрофії. Апікальну форму встановлюють, коли міокардіальна гіпертрофія переважно локалізується у ділянці верхівки ЛШ, а співвідношення товщини стінки — на верхівці до товщини стінки ЛШ у базальних відділах 1,3–1,5 (рис. 8).

На відтермінованих постконтрастних зображеннях при ГКМП можна виявити фіброзні зміни в міокарді ЛШ (рис. 9).

**При АДПШ оцінку проводять з огляду на наявність таких МРТ-ознак.**

1. Дилатація або гіпокінезія ПШ.
2. Збільшення кінцево-систолического та кінцево-діастолічного об'ємів ПШ.
3. Локалізація аневризми (рис. 10).
4. Систолическе вип'ячування вільної стінки ПШ.
5. Фіброзно-жирове заміщення міокарда ПШ (збільшення інтенсивності МР-сигналу). Треба зауважити, що виявлення жирових відкладень у вільній стінці ПШ при АДПШ залишається спірним. Жирове заміщення міокардіальної тканини починається із субепікардіальних шарів, і на ранніх стадіях ці гістологічні зміни дуже важко відрізнити від прилеглого епікардіального жиру, жир у стінках шлуночків зустрічається і у здорових людей, і без аритмій та інших проявів АДПШ. Тому на даний час ця ознака виключена з критеріїв діагностики АДПШ.
6. Виражена виступаюча трабекулярність.
7. Залучення ЛШ (до 15% випадків).

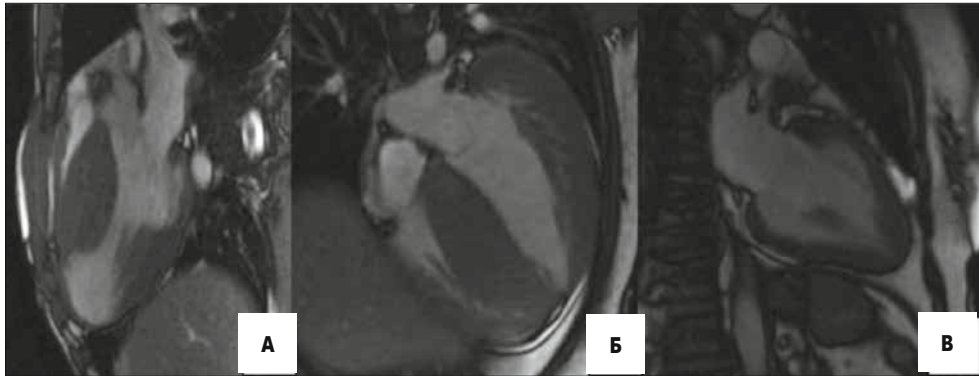
Продовження на стор. 22.



**Т.А. Ялинська**, д. мед. н., завідувачка відділення променевої діагностики ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», **Ю.В. Марушко**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## Мультидетекторна комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія в дитячій кардіології

Продовження. Початок на стор. 20.

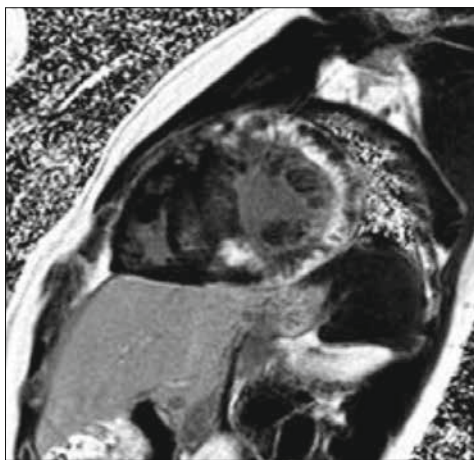


**Рис. 8.** Різні форми ГКМП: мезовентрикулярна форма ГКМП – True Fisp-послідовність у проекції по довгій осі ЛШ демонструє гіпертрофію МШП та стінки ЛШ у середній третині (А), симетрична форма ГКМП – True Fisp-послідовність у двокамерній проекції демонструє гіпертрофію ЛШ (Б), апікальна форма ГКМП – True Fisp-послідовність у проекції по довгій осі ЛШ демонструє локальну гіпертрофію у ділянці верхівки (В)

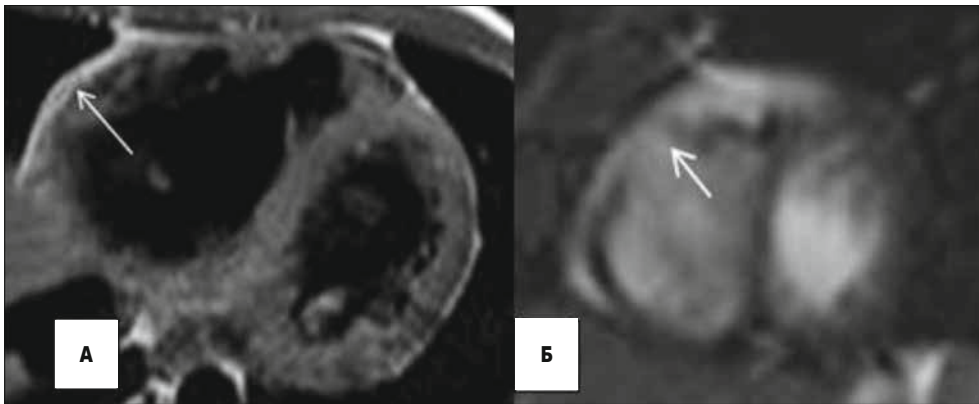
Ділянки, у яких найчастіше виявляються аномалії при АДПШ, називають «трикутником дисплазії»:

- нижня підтрюхостулкова зона;
- верхівка ПШ;
- вихідний тракт ПШ.

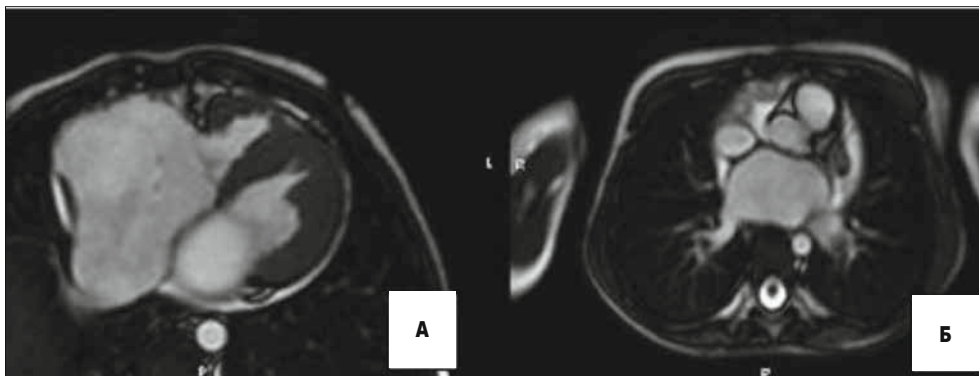
Уривчастість лінії між міокардом ПШ та епікардіальним жиром і наявність гіперінтенсивних ділянок у міокарді ПШ відображає інфільтрацію епікардіального жиру в стінку ПШ (рис. 10).



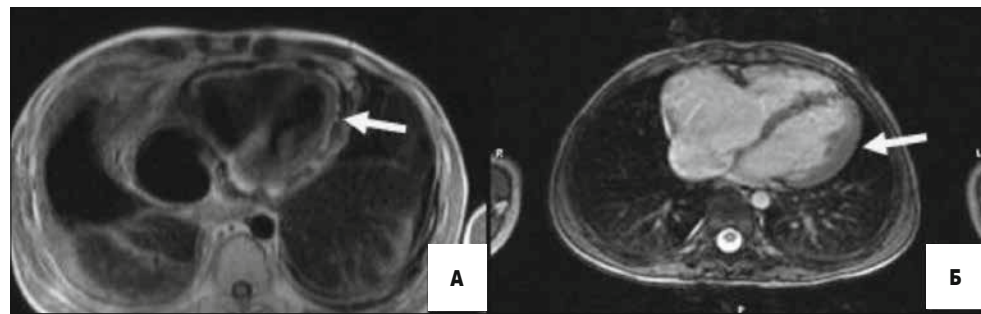
**Рис. 9.** Асиметрична форма ГКМП. Turbo Flash-IR-послідовність при відтермінованому контрастуванні у площині по короткій осі. Фіброзні зміни у вільній стінці ЛШ



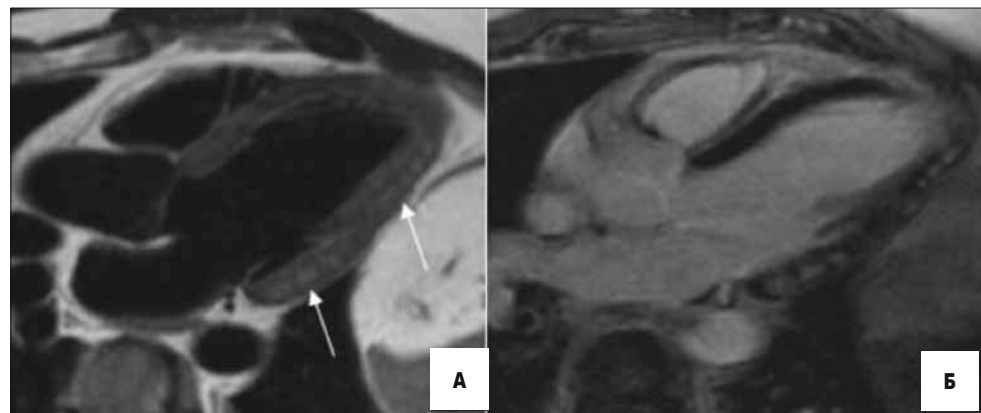
**Рис. 10.** МРТ-зображення. T1SE по короткій осі. У середніх та апікальних відділах візуалізуються лінійні включення, ізоінтенсивні жирової тканини, межа з епікардіальною клітковиною нечітка (А); кінозображення по короткій осі, кадр із кінопетлі: візуалізується аневризматичне вибухання апікальних відділів передньої стінки ПШ (Б)



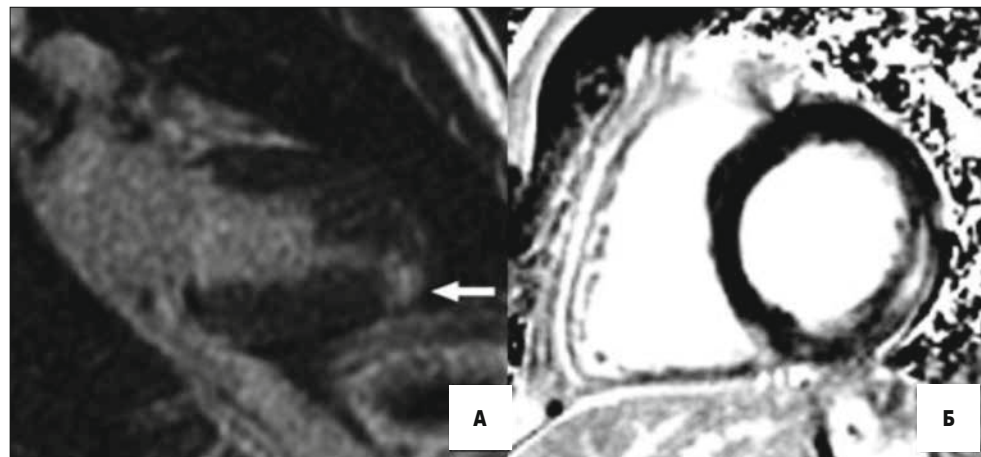
**Рис. 11.** Рестриктивна кардіоміопатія. МРТ серця в аксіальній площині. T2-кінозображення в чотирьохкамерній позиції, що демонструє збільшення правого передсердя (А). T2-кінозображення, що демонструє збільшення лівого передсердя (Б)



**Рис. 12.** МРТ серця в аксіальній площині: констриктивний перикардит, T1SE-зображення, що показує нерівномірно потовщений перикард (А); рестриктивна кардіоміопатія, Trufi-послідовність, що демонструє незмінений перикард (Б)



**Рис. 13.** МРТ серця пацієнта з «активним» міокардитом. T2-SE-зображення (А) та постконтрастне CE-IR-зображення (Б) у трьохкамерній площині. У задньолатеральній стінці ЛШ візуалізуються множинні, різного розміру округлі гіперінтенсивні осередки, зумовлені набряком (А); гіперінтенсивні осередки накопичення контрастної речовини (Б)



**Рис. 14.** Перенесений міокардит. МРТ серця. T1SE-зображення після в/в введення контрастної речовини. Двокамерна позиція по довгій осі ЛШ: локальне накопичення контрастної речовини в ділянці верхівки – фіброз (А); Turbo Flash-IR-послідовність при відтермінованому контрастуванні (delayed enhancement), зображення по короткій осі: фіброзні зміни у вільній стінці ЛШ (Б)

2. Осередковим або дифузним потовщенням перикарда (>4 мм) або його кальцифікацією (проте у певній кількості пацієнтів перикард буває не потовщеним).

**Фізіологічні особливості констриктивного перикардиту, наведені нижче, виявляються на МРТ-зображеннях у режимі кіно.**

1. Діастолічне обмеження.
2. Діастолічне тремтіння через взаємозалежність шлуночків.
3. Конічна деформація ПШ.
4. Тубулярна деформація ЛШ.
5. Зображення в режимі реального часу показують раннє інспіраторне сплюснення та інверсію МШП.

**Вторинні ознаки констриктивного перикардиту наступні.**

1. Розширення обох передсердь.
2. Розширення верхніх та нижніх порожнистої та печінкової вен.
3. Двосторонній плевральний випіт та асцит.
4. Осередкове або дифузне підсилення перикарда на МРТ із відтермінованим контрастуванням.

Інтактний перикард є основною ознакою при проведенні диференційного діагнозу між РКМП та констриктивним перикардитом (рис. 12).

Фіброзні зміни міокарда можуть супроводжувати більшість КМП. Осередки підвищеної інтенсивності МР-сигналу на відтермінованих зображеннях, типові для фіброзних змін, можуть бути поодинокими або множинними; мати округлу, видовжену (лінійну), неправильну форму, розташовуватися субендокардіально або в товщі міокарда.

### Міокардит

У пацієнтів із підозрою на міокардит методом МРТ виявляють ознаки запальних змін міокарда. Інтерпретувати виявлені зміни необхідно лише в комплексі з клініко-лабораторними даними та анамнезом. При гострому міокардиті на T2-зв'язаних зображеннях можуть виявлятися фокуси зміненого МР-сигналу округлої та лінійної

форми з нерівними чіткими контурами, високої інтенсивності відносно периферичної мускулатури, які накопичують контрастну речовину на відтермінованих зображеннях (рис. 13). Осередки розташовуються переважно мезо/суб-епікардіально, частіше у задній та латеральній стінках ЛШ, при більш тяжкому клінічному варіанті захворювання можливе також дифузне трансмуральне підвищення МР-сигналу.

Основним МРТ-критерієм наявності перенесеного міокардиту може бути виявлення у міокарді фіброзних осередків у вигляді гіперінтенсивних ділянок різної форми, переважно субепікардіальної локалізації, що визначаються лише на постконтрастних зображеннях у режимі T1-зв'язаних зображень або GR-IR-зв'язаних зображень (рис. 14).

Результатом перенесеного міокардиту може бути ДКМП, при цьому на МРТ у режимі T2-зв'язаних зображень сигнал від міокарда може бути однорідним, однак за даними динамічних послідовностей, як правило, відмічається зниження фракції викиду ЛШ.

В останні роки роль МРТ в обстеженні пацієнтів із КМП зросла ще більше через розширення її можливостей щодо вивчення структури міокарда. Це пов'язано з появою та поширенням методик картування міокарда за часом його магнітної релаксації – T1 та T2. Нові методики картування міокарда перспективні для діагностики дифузних змін міокарда: визначена висока чутливість T1-, T2- та фракції позаклітинного об'єму (ECV – Extracellular Volume Fraction), картування для діагностики набряку та фіброзу міокарда, перевантаження залізом та кореляція невеликих змін цих параметрів із перебігом (прогресуванням/результатом) захворювань серцевого м'яза. Визначення кількісних значень може бути важливим для оцінки відповіді на терапію та визначення прогнозу.

Методика T2- картування більш чутлива в оцінці дифузного набряку та мінімальних змін значень часу T2 міокарда.



# Розфарбуй свій світ спокоем!

для симптоматичного лікування дефіциту магнію



Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних спеціалістів на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження: Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Веб-сайт: [vitamin.com.ua](http://vitamin.com.ua). РП МОЗ України № UA/16534/01/01 від 11.01.2018.



КИЄВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Качество без компромиссов!



# Корекція дефіциту магнію як ефективний спосіб боротьби зі стресом

Несприятливим наслідком напруженого ритму життя і результатом глобальної пандемії COVID-19 у нашому суспільстві є зростання тягаря стресу на людину. Перевтома віддзеркалюється реакцією на зовнішні подразники на психологічному і фізіологічному рівні. З доповіддю про клінічне значення стресу, роль магнію в терапії стресу та вибір оптимального перорального магнієвмісного лікарського засобу на XXIII (щорічній) Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті члена-кореспондента НАН, НАМН України, професора В.М. Сідельникова, виступила член-кореспондент НАМН України, заслужений лікар України, експерт МОЗ України, завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.



Г.В. Бекетова

Період пандемії відобразив серйозні психологічні проблеми у населення. На початку це було пов'язано із панікою та суворими карантинними обмеженнями: порушення звичного стереотипу життя, тривала ізоляція, гіподинамія сприяли розвитку хронічного стресу, що заклав фундамент для формування постковідного синдрому.

Постковідний синдром визначають як довготривалі наслідки інфекції COVID-19. До 20% людей відмічають симптоми, що тривають після перенесеного захворювання ще протягом 12 тижнів, а у 2,3% випадків навіть довше (K. McCallum, 2020; C.H. Sudre et al., 2020). До Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ-10) постковідний синдром внесений як post-COVID-19 condition, що у перекладі означає постковідний стан. Серед симптомів, що мають хвилюподібний або постійний характер у цей період, зустрічаються: паралізуюча слабкість; респіраторні розлади — задишка, відчуття неповного вдиху, апное, тяжкість за грудиною; больові синдроми — цефалгія, міалгія, артралгія, аносмія або фантомія; спотворення запахів і смаку; втрата волосся; випадіння зубів; судинні і васкулітні прояви на шкірі; гемодинамічні порушення — різкі скачки тиску або пульсу, аритмія, тахікардія, запаморочення; розлади травного тракту, зокрема діарея, що виникає хвилюподібно та не пов'язана з дієтою чи прийомом ліків; тривалий субфебрилітет, гіпотермія, стрибки температури (C.H. Sudre et al., 2020). Постковідний період характеризується також когнітивними порушеннями: втратою пам'яті, дезорієнтацією в просторі, тривогою, панічними атаками, суїцидальними думками, хронічним стресом.

**Стрес — це важливий механізм адаптації людського організму. Однак потрібно пам'ятати про те, що він може мати негативні наслідки.**

Виділяють 4 стадії розвитку стресу. Першу називають фізіологічним стресом: людина відчуває прилив сил, підвищення розумової та фізичної активності, що допомагає мобілізувати сили для вирішення проблеми. На наступній стадії з'являються активні негативні емоції: дратівливість, гнів, агресія, організм зберігає працездатність і продовжує чинити опір дії стресового фактору. На третій стадії спостерігається «покірність» дії зовнішнього стресового фактору, з'являються пасивні негативні емоції, адаптація організму знижується, настає стадія виснаження, або дистресу.

Для лікаря надзвичайно важливо відмічати у пацієнта найменші прояви стресу і запобігти розвитку четвертої стадії, коли може формуватися психосоматична патологія. В цьому випадку стрес може спричинити такі захворювання, як неврози, хронічний головний біль, виразковий коліт, бронхіальну астму, цукровий діабет, ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію, заїкання тощо (О.О. Громова, 2012).

Дуальність стресу визначена з одного боку активацією захисних механізмів організму, з другого — пригніченням інших важливих функцій, не пов'язаних із виживанням, наприклад росту, травлення, репродуктивної функції. Взаємозалежними у цьому процесі є стрес і дефіцит магнію. Вплив стресового чинника стимулює продукцію нейрогормонів, що підвищують екскрецію іонів магнію через нирки, і в той же час пригнічує нейрогормональні механізми, що попереджують недостатність магнію, створюючи умови для його дефіциту (J. Durlach, 1993).

Магній — життєво необхідний макроелемент в організмі у тріаді кальцій/фосфор/магній. Він бере участь у більше ніж 700 ферментних процесах в енергетичному, пластичному, електролітному, вуглеводному обміні речовин, зокрема синтезі аденозинтрифосфату, регуляції гліколізу, побудові кісткової тканини, забезпеченні функціональної здатності нервової і м'язової тканин. Препарати магнію мають виразну седативну дію, що проявляється у зниженні збудливості нервової тканини, в тому числі клітин вегетативної нервової системи, таким чином покращуючи регуляцію внутрішніх органів. Особливо важливим магній є в періоди стрибків росту у дітей, при хворобах і в період їх реконвалесценції, при стресі, фізичних та розумових навантаженнях, коли потреба в макроелементі збільшується.

**Чим небезпечний дефіцит магнію в організмі?** Через те, що магній бере участь у реалізації обмінних процесів, його дефіцит спричинює підвищення ризику порушення енергетичного обміну, що проявляється швидкою розумовою і фізичною втомлюваністю при звичайних навантаженнях, порушенням теплообміну. Дефіцит магнію також спричинює порушення обміну серотоніну, дофаміну, норадреналіну, гамма-аміномасляної кислоти, катехоламінів. Пацієнти можуть виявляти ознаки депресії, порушення координації, зниження уваги та пам'яті, фобії, манії, симптоми епілепсії, аутизму. Магній регулює електричну збудливість тканин, тому при його дефіциті будуть проявлятися порушення сну, дратівливість, надмірна емоційність, тахікардія та ектопічна аритмія, артеріальна гіпертензія, головний біль, судоми, міалгія, бронхоспазм, гіпертонус матки у вагітних жінок.

Подібні симптоми зустрічаються і в клініці постковідного синдрому. Зважаючи на це, за рекомендацією останніх американських клінічних настанов з лікування COVID-19, хворим призначають магнієвмісну терапію з метою профілактики гіпомагнезії та попередження більш тяжкого перебігу захворювання.

Лабораторна діагностика недостатності магнію утруднена, адже біологічні рідини містять лише 1% від пулу магнію, а 99% зберігається в депо — у скелеті і тканинах (О.О. Громова, 2006). Тому вкрай важливо орієнтуватися саме на клінічні прояви дефіциту цього макроелемента, особливо у вагітних жінок. Сьогодні відомо, що порушення харчування ненародженої дитини призводить до зниження експресії генів, що кодують тривалість життя, та підвищення її чутливості до соматичних і метаболічних порушень на все життя (A.D. Gernand et al., 2016).

Магній не синтезується в організмі, а потрапляє у нього з їжею, водою, сіллю. До продуктів харчування з високим вмістом магнію належать насіння соняшнику та гарбуза, зелень (кріп, м'ята, базилік, шпинат, зелена цибуля), броколі, горіхи (бразильський, мигдаль), какао, кавун тощо. Щоденне споживання достатньої кількості цих продуктів певною мірою може задовільними потребу в магнії, проте у багатьох випадках потрібна медикаментозна корекція дефіциту магнію.

Сьогодні виділяють 4 покоління лікарських засобів препаратів магнію. До I покоління відносять неорганічні солі: оксид, сульфат і карбонат магнію. Представниками II покоління є біоорганічні сполуки магнію — лактат, цитрат, підолат, оротат, аспаргінат. У дітей використовують препарати III покоління, що містять комбінації біоорганічного магнію з біолігандами — лактат/підолат/цитрат магнію в комплексі з піридоксином чи амінокислотами. IV покоління лікарських засобів включає іони магнію в комплексі з екзолігандами — повними аналогами ендогенних лігандів, нейропептидами, ферментами, полісахаридами, ліпідами.

Магнікум-антистрес (виробництва АТ «Київський вітамінний завод») — це лікарський засіб, що містить біоорганічну сіль магнію (цитрат) та вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин). Показано, що абсорбція біоорганічних сполук магнію, наприклад підолату, цитрату, лактату, значно вища, що забезпечує краще засвоєння (О.О. Громова, 2006). Важливість цитрату магнію для організму зумовлена його участю як центрального субстрату в енергетичному метаболізмі клітини. Окрім цього, він забезпечує високу біодоступність магнію, бере участь у транспорті дикарбоксилатів, блокує синтез оксалатів, чинить калієзберігаючу дію й ефективно усуває судоми. Комбінація біоорганічного магнію й вітаміну В<sub>6</sub>, де піридоксин виступає фіксатором магнію, що забезпечує оптимальну концентрацію іонів магнію всередині клітини, посилює взаємні ефекти (О.О. Громова, 2006). Дефіцит піридоксину і магнію часто супроводжують один одного й мають схожі симптоми. Комбінація магнію цитрату з вітаміном В<sub>6</sub> ефективно усуває дисфункцію NMDA-рецепторів, що відображають процеси дезадаптації на клітинному рівні та відіграють важливу роль у патогенезі стресу (M. Mousain-Bocs et al., 2006).

Магнікум-антистрес рекомендований для корекції дефіциту магнію при підвищеній збудливості, дратівливості, зниженні працездатності при звичайних навантаженнях, порушеннях сну, стресі, фобіях, тривожності, що проявляється шлунково-кишковими спазмами, вегетативних дисфункціях, тахікардії, аритмії, артеріальній гіпертензії (за відсутності серцево-судинних захворювань), м'язових судомо, болю та поколюванні в литкових і шийних м'язах.

Для корекції дефіциту препарат приймають протягом 1-2 тижнів, після чого починають вводити кальцій та магній у пропорції 2:1. Курс поповнення депо магнію складає не менше 2 місяців (у середньому 2-6 місяців). У пацієнтів із остеопорозом прийом магнію має бути тривалим, часто пожиттєвим, що сприяє зміцненню кісткової тканини та профілактиці формування кальцифікатів у нирках (О.О. Громова, 2006). Важливою умовою отримання очікуваного/бажаного ефекту від застосування того чи іншого засобу є точне виконання призначень лікаря. У сучасних реаліях часто трапляються ситуації, коли фармацевти задля власної фінансової вигоди роблять заміну рекомендованого лікарем засобу (іноді на засоби, виробником якого є аптека, що не гарантує якість та відповідність складу, зазначеного в інструкції). Тому вкрай важливо акцентувати увагу пацієнта на обов'язковому точному виконанні його призначень.

Своєчасне виявлення та лікування дефіциту магнію є ефективним методом боротьби зі стресом. Комплексний препарат Магнікум-антистрес рекомендований для використання у дітей від 6 років та дорослих пацієнтів. Галина Володимирівна також зауважила, що лікар не лише призначає лікування, а й несе відповідальність за результат. Тому необхідно пояснити пацієнту важливість обов'язкового точного виконання призначень, адже це є запорукою одужання.

Підготувала **Ольга Загора**





При інфекціях ЛОР-органів  
та дихальних шляхів

# Цефодокс

Оптимальний<sup>1</sup>

Безпечний<sup>2</sup>

Зручний<sup>3</sup>

Вибір педіатрів  
України  
у 2019 році<sup>4</sup>



<sup>1</sup> С.П. Кривоустов "Цефодокс: 10 років успіху", Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія» №3 (38), вересень 2016 р.  
<sup>2</sup> Боярская Л.Н., Котлова Ю.В., Крыгина А.Н. и др. (2009) Микробиологическая безопасность цефподоксима проксетила (Цефодокса) при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями. Совр. педиатр., 2(24): 72–75  
<sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс  
<sup>4</sup> Серед пероральних цефалоспоринов 3 генерації за даними аналітичної системи pharmstandart.com.ua, 2019 року

## Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: цефподоксим; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкого застосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринов, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарози-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована: хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначати у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; Інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10 000, <1/1000), дуже рідко (<1/10 000). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду Candida, нечутливими до цефподоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозинofilія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тримбозитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макулозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протеїнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцевиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомированість, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефподоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична.

P.n.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

 **МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю



# Антибіотикорезистентність та антибіотикотерапія в педіатрії

За матеріалами Сідельниковських читань 2021 року

Під час роботи XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) 15-17 вересня 2021 р. з онлайн-доповіддю «Антибіотикорезистентність та антибіотикотерапія в педіатрії» виступив заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Кривопустов Сергій Петрович.

Антибіотикорезистентність та темпи її розвитку є надзвичайно актуальною проблемою сучасності. За прогнозами, якщо не буде знайдено її глобальне рішення, до 2050 р. у світі щороку через антимікробну резистентність вмиратимуть 10 млн людей (J. O'Neill, 2014). Експерти у галузі медицини обговорюють необхідність більш точної оцінки для країн з низьким, середнім та високим рівнем доходу (M. de Kraker et al., 2016). Особливо гостро ця проблема постала для країн з низьким та середнім рівнем доходу (S. Willcocks, 2021).

Завдяки до спалаху COVID-19 резистентність до антибіотиків називали «тихою пандемією». Зараз коронавірусна пандемія може посилити цю проблему. Одне з досліджень показало, що понад 70% пацієнтів із коронавірусною хворобою отримували антимікробне лікування, незважаючи на те, що лише менше 10% мали супутню бактеріальну або грибкову інфекцію (D. Jimenez, 2021).

Продовольчою та сільськогосподарською організацією ООН (FAO), Всесвітньою організацією охорони здоров'я тварин (OIE) та Всесвітньою організацією охорони здоров'я створена група глобальних лідерів зі стійкості до протимікробних препаратів – One Health Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance (2020). Без сумніву, потрібні розробки нових інноваційних антибіотиків з урахуванням відомих механізмів антимікробної резистентності. Для грампозитивних бактерій – це зміни з боку пеніцилінзв'язуючого білка, запобігання досягненню лікарським засобом своєї мішені, потовщення пептидоглікану, зміни структури рибосом, витікання препарату за рахунок надмірної експресії ефлюксних насосів (B. Jubeh et al., 2020). Для грамнегативних – продукція бета-лактамаз із розширенням спектром та інші механізми мультирезистентності (Z. Breijyeh et al., 2020). Однак жоден із 43 антибіотиків, які зараз перебувають у клінічній розробці, достатньою мірою не вирішує проблему стійкості найбільш небезпечних бактерій, а 82% недавно схвалених антибіотиків є похідними існуючих класів антибіотиків із добре відомою лікарською стійкістю (BOOЗ, 2021).

Європейський центр з профілактики та контролю захворювань (2020) наголошує на значних відмінностях стійкості до протимікробних препаратів залежно від виду бактерій, антимікробної групи та географічного регіону. Найбільш поширеними є *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *E. faecium* та *Acinetobacter*. Особливе занепокоєння викликає збільшення кількості стійких до ванкоміцину ізолятів *E. faecium*. Продовжується зниження кількості резистентних до метициліну ізолятів *S. aureus*, хоча рівень резистентності цього патогену все ще високий.

Фактори ризику резистентності *S. pneumoniae* у дітей наступні: неімунізована дитина; неповністю імунізована дитина; дитина, яка відвідує дитячий садок; застосування амокцициліну протягом попередніх 3-х місяців (Alberta Health Services, 2018). Це треба враховувати при виборі стартової антимікробної терапії позалікарняної пневмонії у дітей.

Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 27th Edition (2021) наводить такі рекомендації вибору антибіотика при певних збудниках, враховуючи рівень доказовості. Так, наприклад, при *Haemophilus influenzae* (некапсульовані штами, що викликають інфекції верхніх дихальних шляхів) бета-лактамаза-негативних: ампіцилін внутрішньовенно (AI), амокцицилін (AI); для бета-лактамаза-позитивних: цефтріаксон (AI), амокцицилін/клавуланат (AI) або перорально цефалоспорины 2-го або 3-го покоління (AI). При *Moraxella catarrhalis* (отит, синусит, бронхіт): амокцицилін/клавуланат (AI), альтернатива – триметоприм/сульфаметоксазол, цефалоспорины 2-го або 3-го покоління. При *Streptococcus pneumoniae* (синусит, отит): амокцицилін (AII), альтернатива – амокцицилін/клавуланат, цефдінір, цефподоксим, цефуроксим, кліндаміцин або цефтріаксон. При *Escherichia coli* (інфекція сечовидільної системи): цефалоспорины 1-го, 2-го або 3-го покоління (BI). При *Shigella* (ентерит, інфекція сечовидільної системи): цефтріаксон (AII), азитроміцин (AII), цефіксим (AII). При виборі антибіотика треба з'ясувати анамнез пацієнта щодо алергічної реакції на пеніциліни (IgE-опосередкована, не-IgE-опосередкована, тяжкі уповільнені реакції).

Надзвичайно актуальне питання – перехресна алергія між різними бета-лактамами антибіотиками. Відомо, що, маючи бета-лактаманне кільце, вони відрізняються бічними ланцюгами R-групи. Ланцюг R1 є основною

причиною перехресної алергічної реакції. Відомості щодо крос-реактивності між пеніцилінами та цефалоспоринами відрізняються. Наприклад, для цефалоспоринов 1-го покоління та ранніх цефалоспоринов 2-го покоління вона становить до 10%, для 3-го покоління – 2-3% (A. Madaan, J. Li, 2004; A. Romano et al., 2016). Результати деяких досліджень свідчать про те, що для цефалоспоринов 2-го покоління (відношення шансів – ВШ – 1,1; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,6-2,1) та цефалоспоринов 3-го покоління (ВШ 0,5; 95% ДІ 0,2-1,1) не виявлений підвищений ризик (S. Chaudhry, M. Veve, J. Wagner, 2019). Підходи до вибору антибіотика для пацієнтів із алергією на пеніцилін у експертів відрізняються. Наприклад, для пацієнтів з легкими реакціями, не опосередкованими IgE, рекомендують цефалоспорин 3-го покоління, такий як цефподоксим або цефдінір. Для пацієнтів із будь-якими IgE-опосередкованими реакціями, анафілаксією як альтернативу цефалоспоринам обирають макролід або кліндаміцин (M. Pichichero, 2020).

Рекомендації Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 27th Edition (2021) при цьому наступні. При гострому середньому отиті за наявності алергії на амокцицилін слід використовувати цефалоспорины 3-го покоління. Необхідно пам'ятати про високу резистентність *Pneumococcus* до азитроміцину та *Haemophilus influenzae* – до кліндаміцину. При стрептококовому фарингіті групи А за наявності алергії на пеніцилін/амокцицилін рекомендується використовувати макроліди, кліндаміцин, цефалоспорины; не призначати триметоприм/сульфаметоксазол.

У 2021 р. МОЗ України затверджені клінічні настанови, засновані на доказах, та уніфіковані клінічні протоколи первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги щодо лікування пацієнтів із гострим середнім отитом та тонзилітом. Ключові засади щодо лікування гострого риносинуситу представлені в останньому оновленні Європейського погоджувального документа European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2020 р.

Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 27th Edition (2021) зазначає, що при гострому середньому отиті амокцицилін є розумним вибором для емпіричної терапії, а невдачі, швидше за все, будуть спричинені мікроорганізмами, які продукують бета-лактамазу. Обговорюється доцільність використання амокцициліну/клавуланату (90 мг/кг/добу), при цьому міркування щодо необхідності розширення антимікробної активності є наступними: тяжкість захворювання, молодший вік дитини, антибіотикотерапія протягом попередніх 6 місяців, відвідування дитячого закладу. Зокрема, для елімінації штамів *Haemophilus*, які продукують бета-лактамази, слід розглянути можливість застосування амокцициліну/клавуланату, цефдініру, цефподоксиму, цефуроксиму, цефтріаксону.

Питання призначення антибіотиків у дітей при гострому риносинуситі обговорюються в погоджувальному документі EPOS (2020) з огляду на існуючу обмеженість даних. Зазначається, що розробка предикторів необхідності призначення антибіотиків має бути одним з пріоритетів у дослідженнях. За даними клінічних настанов щодо лікування гострого бактеріального риносинуситу у дітей та дорослих Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA, 2012), засобом першого ряду є амокцицилін/клавуланат. Активність пероральних цефалоспоринов 2-го та 3-го покоління по відношенню до пневмококу дуже варіює, при цьому цефтріаксон та цефотаксим активні проти майже всіх, у тому числі стійких до пеніциліну штамів, а макроліди мають високі показники резистентності. Слід враховувати показники мінімальної інгібуючої концентрації різних цефалоспоринов: чим вона нижча, тим вище чутливість. Щодо *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, то цефподоксим – активний пероральний цефалоспорин, причому як проти бета-лактамаза-позитивних, так і бета-лактамаза-негативних збудників. А. Leung та співавт. (2020) визначають ефективними для лікування гострого бактеріального синуситу у дітей такі антимікробні засоби, як цефподоксим, цефдінір, цефтріаксон, цефуроксим.

Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 27th Edition (2021) при стептококовому (групи А) фарингіті рекомендує амокцицилін протягом 10 днів або пеніцилін, або бензатин пеніцилін (одноразову дозу – AII), а при алергії на пеніцилін – еритроміцин або азитроміцин, або кліндаміцин. C. Rojas-Ramirez та співавт. (2017) з іншими дослідниками



С.П. Кривопустов

дискусують про доцільність коротких курсів антибіотиків у лікуванні стрептококового фарингіту. Наприклад, Н. Scholz (2004) обговорює 5-денний курс терапії цефуроксиму аксетилом у країнах із низькою захворюваністю на ревматичну лихоманку. Сьогодні Управлінням за контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) для лікування стрептококового фарингіту схвалений 5-денний курс лікування азитроміцином у дозі 12 мг/кг/добу, а також терапія деякими пероральними цефалоспоринами (цефдініром, цефподоксимом).

Антибіотикотерапія при пневмонії у дітей залишається актуальною проблемою. Професор М. Sawyer з Каліфорнійського університету (Сан-Дієго) говорить, що ми маємо побачити оновлення керівних принципів для лікування позалікарняної пневмонії у 2021 р. J. Carnazzo (2020) підкреслює, що для лікування цього захворювання у дітей важливо знати статус імунізації (для лікування неімунізованих дітей рекомендується використовувати цефтріаксон).

Взагалі в емпіричній терапії пневмонії доцільно враховувати регіональні рівні вакцинації проти пневмококу та стійкості *Streptococcus pneumoniae* до пеніциліну. Так, у регіонах з високим рівнем вакцинації або низькою резистентністю пневмокока рекомендується використовувати ампіцилін, у регіонах з низьким рівнем вакцинації або високою резистентністю – цефтріаксон (IA). При призначенні амокцициліну пацієнту з нетяжким перебігом пневмонії слід пам'ятати, що препарат потрібно застосовувати перорально 3 рази на добу (BII). При підозрі на *M. pneumoniae*, особливо у дітей шкільного віку, треба додавати азитроміцин (AII), що також зазначається в Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy (2021).

Доцільно ширше використовувати схему ступінчатої антибіотикотерапії. Сьогодні її використовують для лікування стаціонарних пацієнтів із пневмонією, наприклад, із переходом від внутрішньовенного введення цефтріаксону на пероральний прийом цефподоксиму проксетилу або з переходом від внутрішньовенного введення цефуроксиму на пероральний прийом цефуроксиму аксетилу.

Важливо пам'ятати про можливий негативний вплив антибіотиків на мікробіоту кишечника. Як зазначено у дослідженні, проведеному в Університеті Алабами (Бірінгем, 2019), порушення мікробіому кишечника можуть тривати до 6 місяців після лікування антибіотиками. Необхідно намагатися мінімізувати негативний вплив, для чого можна використовувати антибіотики-проліки. До них, зокрема, відносяться пероральний цефалоспорин 2-го покоління цефуроксиму аксетил (Цефутіл) та пероральний цефалоспорин 3-го покоління цефподоксиму проксетил (Цефодокс).

Проліки при надходженні до кишечника ще не мають антибактеріальної активності і тільки під час всмоктування, після відщеплення неактивної частки, відбувається активація антибіотика. Цефподоксиму проксетил у тонкій кишці деестерифікується, перетворюючись на активний метаболіт цефподоксим, і таким чином ризик виникнення порушень з боку мікрофлори кишечника та антибіотикасоційованої діарії мінімізується.

Короткий курс антибіотикотерапії (приблизно 5 днів) не збільшує шансів невдалої терапії порівняно з більш тривалими курсами для госпіталізованих дітей із неускладненою позалікарняною пневмонією (R. Same et al., 2021).

Щодо інфекції, викликаній вірусом SARS-CoV-2, керівництво BOOЗ вказує, що при легкому перебігу COVID-19 антибіотики призначати не слід. При середньотяжкому перебігу COVID-19 антибіотики не слід призначати, якщо немає клінічної підозри на бактеріальну інфекцію. При тяжкому перебігу COVID-19 використання емпіричних антибіотиків потрібне якнайшвидше, при цьому антимікробну терапію слід оцінювати щодо можливості деескалації. Треба звернути увагу, що при підозрі на пневмонію у дітей віком до 5 років при середньотяжкому перебігу COVID-19 показане емпіричне лікування антибіотиками.

Генеральний директор BOOЗ Т. Ghebreyesus зазначає, що усі країни повинні знайти баланс між забезпеченням доступу до антибіотиків, що рятують життя, та уповільненням стійкості до них.



# Сезон ГРВІ: нові можливості та напрямки у лікуванні дітей

**XXI століття Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила «століттям вірусів». Це словосполучення дуже точно окреслює одну з основних проблем, вирішення якої дозволить людству досягти нового рівня благополуччя. Лише за 20 років світ сколихнуло дві пандемії: пандемія «свинячого» грипу (H1N1) у 2009 р. та пандемія коронавірусної інфекції у 2020 р., яка триває дотепер. Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є великим тягарем для системи охорони здоров'я, що тягне за собою ще ряд соціальних-психологічних проблем: пропущені робочі дні (через власну хворобу чи через потребу в догляді за дитиною), перерозподіл сімейного бюджету для придбання необхідних ліків, дезадаптація дитини, стрес.**

Згідно з офіційними бюлетенями «Грип та ГРВІ в Україні», спостерігається тенденція до збільшення інтенсивного показника захворюваності на ГРВІ, порівняно з аналогічними періодами минулого року (на 19,3–43,4%). Інтенсивні показники захворюваності відповідають середньому рівню інтенсивності епідемічного процесу. Також у звітах зазначається про перевищення смертності з усіх причин (він помірного до надмірного), що може бути спричинено пандемією COVID-19.

Сьогодні активно обговорюється тема коінфекції, яка негативно впливає на результат лікування та прогноз захворювання. Зокрема, коінфекція асоційована зі збільшеною тривалістю стаціонарного лікування, вищим ризиком розвитку респіраторного дистрес-синдрому (K. Sawcutt et al., 2017). Коінфекція SARS-CoV-2 з іншими вірусами може впливати на клінічний перебіг стану пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії (E.M. Goldberg et al., 2021). Результати різних досліджень свідчать про високу частоту виявлення інших респіраторних збудників у пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2. У дослідженні K. Sreenath

та співавт. (2021), проведеному в Індії, 191 пацієнта із SARS-CoV-2 досліджували на наявність інших 33 патогенів. Згідно з отриманими даними, 46,6% (89/191) пацієнтів мали коінфекцію з одним або кількома додатковими збудниками (у більшості випадків це була бактеріальна інфекція). В іншому дослідженні, проведеному у Франції С. Boschi та співавт. (2020), серед 643 інфікованих SARS-CoV-2 інші респіраторні віруси були виявлені у 27 (4,2%) хворих. У ретроспективному дослідженні A. Kaganaslan та співавт. (2021) вивчали наявність інших респіраторних збудників у дітей, інфікованих SARS-CoV-2. Коінфекція була зафіксована у 7,5% випадків. Автори дослідження зазначили, що у дітей із коінфекцією період перебування в стаціонарі був достовірно довшим.

Велике занепокоєння у лікарів викликає можливість коінфекції вірусу грипу та SARS-CoV-2. Згідно із прогнозами ВООЗ, у північній півкулі в сезон 2021–2022 рр. будуть циркулювати наступні штами вірусу грипу: вірус, подібний до A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09; вірус, подібний до A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2); вірус, подібний до B/

Washington/02/2019 (лінія B Victoria); вірус, подібний до B/Phuket/3073/2013 (лінія B/Yamagata). До епідсезону 2021–2022 рр. в Україну має бути доставлено близько 1 250 000 доз вакцин проти грипу від трьох виробників. Вакцинація проти грипу дітей  $\geq 6$  місяців та дорослих дозволяє значно зменшити рівень захворюваності на грип, знизити ризик коінфекції, зменшити навантаження на систему охорони здоров'я, що має особливе значення в період пандемії COVID-19. Важливо зазначити, що між введеннями вакцин проти COVID-19 та грипу повинно пройти щонайменше 2 тижні.

Відповідно до рекомендацій Центру з контролю та профілактики захворювань США (CDC), діти у віці від 6 місяців до 8 років, яким необхідні 2 дози, повинні отримати першу дозу вакцини якомога раніше; друга доза вводиться через 4 тижні після першої. Дітям 9 років і старше, а також дорослим рекомендується введення однієї дози вакцини. Загалом, усі особи віком  $\geq 6$  місяців, які не мають протипоказань, повинні вакцинуватися від грипу щороку. У разі обмеженого доступу до вакцин слід зосередити увагу на імунізації осіб із підвищеним ризиком розвитку медичних ускладнень, пов'язаних із тяжким перебігом грипу. До цієї категорії населення належать: діти віком від 6 до 59 місяців; дорослі старше 50 років; дорослі та діти з хронічною легеневою патологією (включаючи астму), серцево-судинними (за виключенням ізольованої гіпертензії), нирковими, печінковими, неврологічними, гематологічними захворюваннями або метаболічними розладами (включаючи цукровий діабет); особи з імунodefіцитними станами, включаючи імуносупресію, що викликана лікарськими засобами або ВІЛ-інфекцією; вагітні та жінки, що планують вагітність під час сезону грипу; діти та підлітки (від 6 місяців до 18 років), які отримують ліки, що містять аспірин або саліцилат, у яких високий ризик виникнення синдрому Рея; особи, що проживають у будинках для літніх людей та інших установах закритого типу; особи з ожирінням – з індексом маси тіла  $\geq 40$  (L.A. Grohskopf et al., 2020). Відповідно до стратегії ВООЗ, під час пандемії COVID-19, коли можливе недостатнє постачання вакцин у країні, пріоритетними групами для імунізації проти грипу є медичні працівники, літні особи та вагітні.

Противірусне лікування рекомендоване пацієнтам із тяжкими, ускладненими або прогресуючими формами захворювання, пацієнтам із груп ризику, як амбулаторно, так і в умовах стаціонару. Противірусне лікування в амбулаторних умовах може розглядатися для раніше здорового пацієнта з підтвердженим або клінічно встановленим діагнозом грип, який не має підвищеного ризику розвитку ускладнень, якщо лікування може бути розпочато протягом 48 годин після початку захворювання.

Серед широкого спектру ГРВІ специфічна профілактика та лікування доступні лише для грипу. Застосування вакцин проти COVID-19 у дітей обмежене, а ліки для лікування COVID-19 ще досліджуються. В умовах обмеженого доступу до прямих інструментів для боротьби з інфекцією зростає інтерес до непрямих методів боротьби зі збудниками, які будуть спрямовані на механізми противірусного захисту.



С.О. Крамарьов

**Ергоферон – це лікарський засіб, до складу якого входять антитіла до гамма-інтерферону (ІФН- $\gamma$ ), гістаміну та CD4. Експериментально доведено, що антитіла до ІФН- $\gamma$  підвищують експресію ІФН- $\gamma$ , ІФН- $\alpha/\beta$  та пов'язаних із ними інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 тощо), поліпшують ліганд-рецепторну взаємодію ІФН, відновлюють цитокіновий статус, нормалізують концентрацію та функціональну активність природних антитіл до ІФН- $\gamma$ , стимулюють інтерференозалежні біологічні процеси.**

Антитіла до CD4 регулюють функціональну активність CD4-рецептора, що призводить до підвищення функціональної активності CD4-лімфоцитів, нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також субпопуляційного складу імунотропних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20). Антитіла до гістаміну модифікують гістамінозалежну активацію периферичних та центральних Н1-рецепторів і таким чином знижують тонус гладкої мускулатури бронхів, зменшують проникність капілярів, що призводить до скорочення тривалості та виразності ринореї, набряку слизової оболонки носа, кашлю та чхання, а також зменшенню виразності супутніх інфекційного процесу алергічних реакцій. Сумісне застосування компонентів, що входять до складу комплексного препарату, супроводжується посиленням їх противірусної активності (інструкція для медичного застосування препарату Ергоферон).

Сьогодні зібрана велика доказова база щодо застосування препарату Ергоферон. Зокрема, на офіційному сайті <https://clinicaltrials.gov/> доступні дані 8 досліджень з вивчення препарату. Згідно з даними багатоцентрового сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного дослідження за участю 162 дітей віком 3–17 років з типовими клінічними проявами гострої респіраторної інфекції (82 дитини отримували Ергоферон, 80 – плацебо протягом 5 днів), Ергоферон продемонстрував суттєво більший вплив на симптоми хвороби, ніж плацебо. Так, уже на 2-й день лікування кількість дітей, які одужали, становила 6% (вранці) і 14% (ввечері) від усієї кількості учасників дослідження, а на 4-й день кількість дітей зросла до 58 та 61% відповідно. Ергоферон демонстрував перевагу за темпами зниження температури, проявів симптомів інтоксикації та загалом тривалістю перебігу хвороби (Н.А. Теппе і др., 2014).

У дослідженні В.В. Рафальського та співавт. (2016) порівнювали вплив препаратів Ергоферон та Осельтамівір на динаміку температури тіла та виразності симптомів інтоксикації у хворих на грип А та В.

**Результати дослідження показали, що Ергоферон та Осельтамівір є однаково ефективними (рис. 1-2).**

ЕРГОФЕРОН

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ

ГРВІ ТА ГРИПУ

Посилена противірусна дія\*

Комбінований ефект: імунотропний, противірусний, протизапальний та антигістамінний\*

Ефективність у лікуванні грипу співставна з осельтамівіром\*

СЕРІЙНА НОВИНКА

Лікування вірусних інфекцій

Ергоферон

40 таблеток

тися без рецепта

Застосовують у дорослих та дітей віком від 6 міс

ergoferon.com.ua

28

Тематичний номер • № 5 (61) • 2021 р.



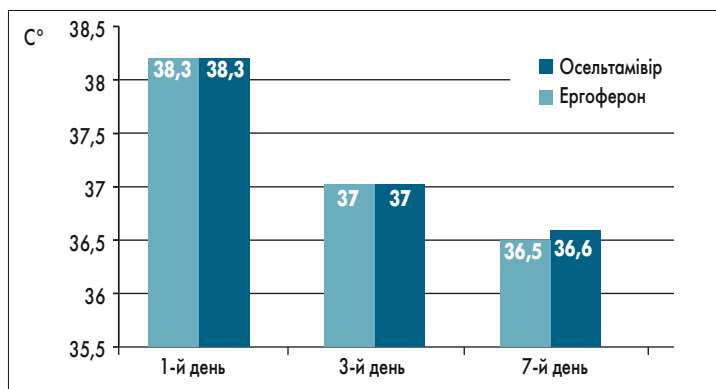


Рис. 1. Вплив препаратів Ергоферон та Осельтамівір на температуру тіла при грипі

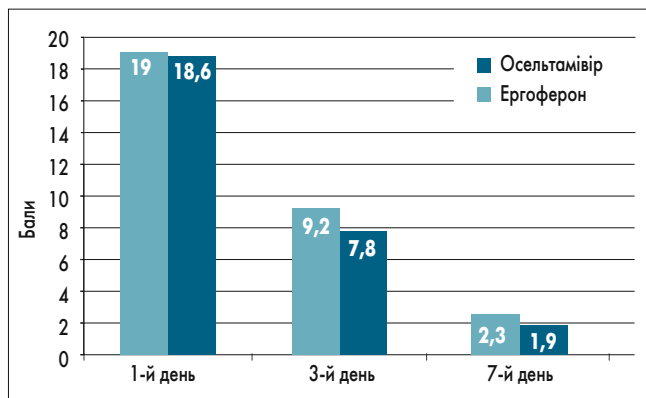


Рис. 2. Вплив препаратів Ергоферон та Осельтамівір на виразність симптомів інтоксикації у хворих на грип

Вплив препарату Ергоферон на клінічний перебіг ГРВІ та імунологічні показники продемонстрований у власному дослідженні за участю 60 дітей віком 4-17 років. Діти були рандомізовані на 2 групи: група 1 – симптоматичне лікування + Ергоферон, група 2 – симптоматичне лікування без препарату Ергоферон.

Результати дослідження показали, що Ергоферон:

- скорочує тривалість основних симптомів ГРВІ (закладеності носу, риніту, катаральних проявів, лихоманки, слабкості) на 1,4-2 дні;
- проявляє імуномодуляторні властивості: сприяє зростанню продукції секреторного IgA, ІФН-α та ІФН-γ при зниженому вихідному рівні показників; у дітей із початково високим рівнем продукції ІФН та IgA такого ефекту не відмічалось.

Дані двох досліджень, описаних вище, повторюють результати міжнародної нагальної програми «Ермітаж», у якій взяли участь 8411 осіб, 6005 з яких – діти. На тлі застосування препарату Ергоферон відмічалася нормалізація температури тіла після 1-го дня лікування у 29% пацієнтів, після 2-го дня – у 78% (рис. 3). Важливо зазначити, що позитивний вплив препарату Ергоферон на перебіг захворювання спостерігався незалежно від терміну хвороби та того, коли було розпочате лікування. Різниця у тривалості всіх симптомів захворювання у пацієнтів, які почали лікування на 1-у і 4-у добу, склала всього 0,39 доби (Н.А. Геппе і др., 2017).

Експериментально і клінічно доведено, що 3-компонентний склад препарату Ергоферон (антитіла до ІФН-γ, CD4 та гістаміну) дає можливість впливати на різні механізми інфекційно-запального процесу і формувати адекватний протівірусний ефект широкого спектра без ризику розвитку резистентності (О.М. Охотнікова, 2017).

Ергоферон застосовується для лікування та профілактики грипу, ГРВІ, герпесвірусних інфекцій, вітряної віспи, оперізувального герпесу, інфекційного мононуклеозу, гострих кишкових інфекцій вірусної етіології, ентеровірусної інфекції, геморагічної гарячки з нирковим синдромом, клішового енцефаліту, у складі комплексної терапії бактеріальних інфекцій, для профілактики бактеріальних ускладнень вірусних інфекцій, суперінфекцій.

Схема лікування препаратом Ергоферон передбачає прийом по 1 таблетці засобу кожні 30 хвилин протягом 2 годин, далі – ще 3 таблетки через рівні проміжки часу до кінця доби. З 3-го по 5-й день хвороби засіб застосовується по 1 таблетці 3 р/добу.

Профілактична схема передбачає прийом 1 таблетки 1 раз на день протягом 1 місяця і більше. Можливий перехід з лікувальної схеми на профілактичну та навпаки.

Накопичено вже багато даних, які підтверджують негативний вплив респіраторних вірусів на функцію центральної нервової системи (ЦНС). На прикладі нейротропних вірусів R.S. Klein та співавт. (2017) у своїй роботі описали зв'язок між інфекцією та порушенням функції ЦНС не лише через пряме пошкодження вірусами структур головного мозку. Авторами зазначили, що в основі неврологічної дисфункції, окрім запалення, може бути тривалий вплив імунних молекул та продуктів життєдіяльності патогенів. Крім того, виявлені перехресні механізми пошкодження головного мозку при інфекційних, нейродегенеративних та психічних захворюваннях, що є підставою для вивчення нових гіпотез про роль імунної системи у підтримці нормальної роботи головного мозку та розвитку нервових хвороб. Зокрема, відомо про роль ІФН типу I у підтримці гомеостазу нейронів, який є регулятором опосередкованої аутофагією деградації білка (P. Ejlerskov et al., 2015), а цитокіни Т-клітин ІФН-γ та ІЛ-4 беруть участь у соціальній та когнітивній поведінці (A.J. Filiano et al., 2016; N.C. Derecki et al., 2010).

У період пандемії COVID-19 дослідники активно вивчають вплив вірусу SARS-CoV-2 на функцію ЦНС. Згідно з даними багатоцентрового дослідження, неврологічні прояви гострого перебігу COVID-19, такі як розлади нюху/смаку, головний біль та інсульт, часто зустрічаються у госпіталізованих дорослих (82%) і дітей (22%) та асоціюються з підвищеною смертністю серед дорослих. Неврологічні прояви мультисистемного запального синдрому спостерігаються у майже 20% дітей, включаючи головний біль, дратівливість та енцефалопатію. З'являється більше даних про наслідки COVID-19, які включають втому, когнітивні зміни та головний біль (A.M. Alcamo et al., 2021). Можливими механізмами ураження ЦНС при коронавірусній інфекції є прямий пошкоджуючий вплив збудника,

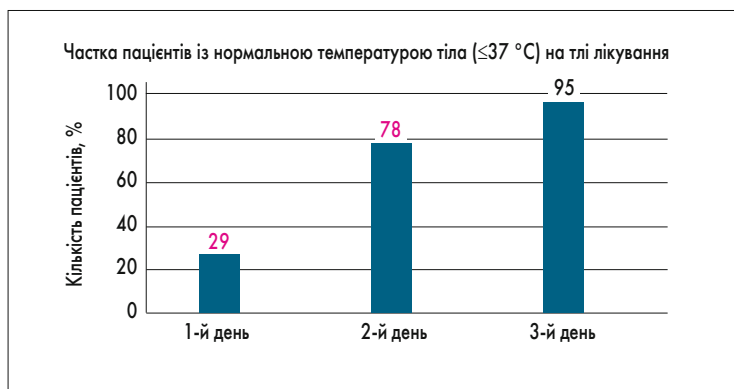


Рис. 3. Динаміка температури тіла у пацієнтів із ГРВІ на тлі прийому препарату Ергоферон

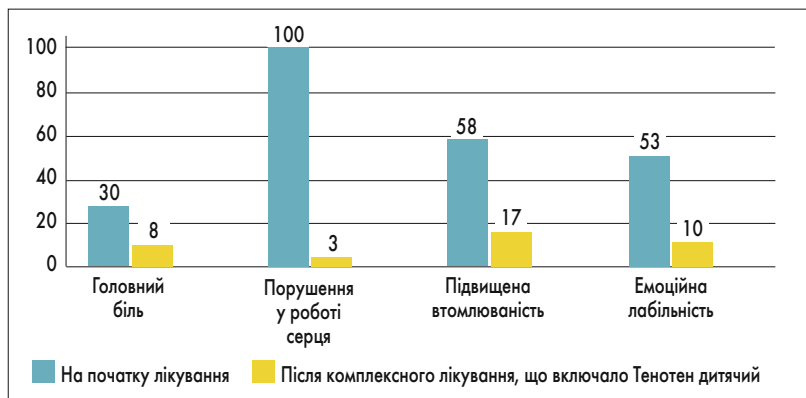


Рис. 4. Динаміка клінічних проявів у період напруги адаптаційно-компенсаторних реакцій у пацієнтів із ГРВІ після 3 місяців терапії препаратом Тенотен дитячий, %

гіпоксичне ураження головного мозку, вплив імунних механізмів, опосередковані ангіотензинперетворюючим ферментом 2 та іншими факторами процесу. На сьогодні встановлено лише деякі молекулярні механізми впливу вірусу на функцію ЦНС, що є лише верхівкою айсбергу в цій темі (N.K. Jha et al., 2021).

Таким чином, порушення функції ЦНС під час або після гострого респіраторного захворювання є поширеним явищем. Враховуючи загальну тенденцію в медицині, яка, окрім лікування хвороб, покликана

підтримувати/покращувати якість життя, пов'язаного зі здоров'ям, зросло значення немедикаментозних та медикаментозних заходів, спрямованих на цей аспект ведення пацієнтів. Важливим напрямком ведення дітей із ГРВІ є адаптація дитини після перенесеного захворювання. Для пришвидшення цього процесу, а також для усунення роздратованості, астенії, крім немедикаментозних заходів (врегулювання розпорядку дня, фізична активність, прогулянки на свіжому повітрі, сон, збалансоване харчування тощо), слід розглянути можливість застосування засобу комплексної дії Тенотен дитячий, який має заспокійливу, антиастенічну, антидепресивну, протитривожну, стресопротекторну дію, володіє ноотропними, вегетотропними, нейропротекторними властивостями. Результати дослідження показали, що застосування засобу Тенотен дитячий у складі комплексної терапії усуває астеновегетативні та психоемоційні порушення більш ніж у 70% пацієнтів, сприяє більш швидкому завершенню періоду відновлення після ГРВІ (Ю.Н. Хлыповка і др., 2017; рис. 4). В іншому дослідженні було показано, що монотерапія препаратом Тенотен дитячий сприяє відновленню балансу вегетативної нервової системи у дітей після ГРВІ (М.Ю. Галактионова і др., 2010).

Отже, спеціально розроблена профілактична програма може включати ефективну, безпечну й натуральну комплексну неспецифічну підтримку імунітету за різними напрямками. Так, захист від зараження вірусом ефективно забезпечується препаратом Ергоферон. Він також здатний скорочувати наявність і тривалість клінічних симптомів ГРВІ та перешкоджає приєднанню бактеріальної інфекції, розвитку ускладнень. Тенотен дитячий сприяє прискоренню репаративних та адаптаційних процесів в організмі дитини.

39

# Тенотен®

## Дитячий

- Нормалізує адаптаційно-компенсаторні реакції дитячого організму під час гострих респіраторних інфекцій<sup>2</sup>
- Не викликає сонливості<sup>1</sup>
- Дозволений для тривалого застосування (до 6 місяців)<sup>1</sup>

1. Інструкція для медичного застосування.  
2. Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А., Яцущина С.Б., Нейровегетативна дисфункція в період напруження адаптаційно-компенсаторних реакцій при острих респіраторних інфекціях у дітей і терапевтичні підходи к її корекції. Педіатрія. 2017; 96(4).

Детальна інформація згідно Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тенотен дитячий. Інформація виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я, призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для індивідуального розповсюдження, а також для розповсюдження на спеціалізованих заходах. Категорія відпуску: без рецепта. Лікарський засіб має протипоказання та може викликати побічні реакції. Перед застосуванням слід обов'язково проконсультуватися з лікарем і ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Для отримання додаткової інформації про препарат Ви можете звернутися в ТОВ «Матерія Медика – Україна», (Ліцензія № АБ599818) 03062, м. Київ, вул. Нивська, 20 або за телефоном +38 (044) 400-90-78. Тенотен дитячий UA/8558/01/01 від 13.07.2018. Виробник: ЗАТ Сантоніа, Литва. Про будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомте за телефоном +38 (044) 400-90-78.



Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти,  
О.В. Хомич, асистентка кафедри НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Особливості коморбідного перебігу позалікарняної пневмонії у дітей із залізодефіцитною анемією

Сьогодні хвороби органів дихання посідають провідне місце у структурі дитячої захворюваності. Негоспітальна пневмонія (НП) залишається актуальною медико-соціальною проблемою та є другою за частотою причиною смертності населення від хвороб органів дихання. Попри великі досягнення у діагностиці НП, поширеність цього захворювання залишається високою. Згідно з даними ЮНІСЕФ і ВООЗ (Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, 2016), протягом останнього десятиліття НП була основною причиною смертності дітей у віці до 5 років по всьому світу [1].

Незважаючи на покращення діагностичних можливостей та удосконалення методів лікування, смертність від НП посідає окрему ланку серед причин смертності дітей після неонатального періоду. Приблизно 900 тис. із 6,3 млн дитячих смертей у 2013 р. сталися через пневмонію [1]. Вагомий прогрес був досягнутий у дослідженні факторів ризику та етіології пневмонії, а також у профілактиці з виробництва вакцин та у лікуванні цього захворювання. Проте він дуже відрізняється у країнах із низьким, середнім і високим рівнем доходу [2].

За даними I. Rudan та K. O'Brien (2013), 90% випадків пневмонії серед усіх діагностично підтверджених виявлені у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. У країнах із низьким рівнем доходу захворюваність на НП складає 0,22 епізоду на рік на дитину, а в країнах із високим рівнем доходу цей показник складає 0,015 епізоду на рік [2]. Згідно з даними H. Naig та E. Simoes (2013), 1 з 5 дітей у країнах із низьким рівнем доходу хворіє на НП 1 раз на рік. У країнах з високим доходом цей показник складає 1 з 66 дітей [3]. За іншими даними (D. le Roux, 2017), рівень захворюваності на НП та смертності від неї у країнах із низьким і середнім рівнем доходу майже у 10 разів вище, ніж у країнах з високим рівнем доходу [4].

Враховуючи вищенаведене, зрозуміло, що актуальними є точність встановленого діагнозу НП та обґрунтованість проведеної терапії, бо перенесена в дитинстві НП може призвести до хронічних захворювань дихальної системи в дорослому віці [5].

Згідно з даними R. de Marco та S. Accordini (2011), перенесена в дитячому віці НП може бути пов'язана з хронічною обструктивною хворобою легень у більш старшому віці [6].

Було проведено метааналіз ризику віддалених наслідків після перенесеної у дитячому віці НП (K. Edmond, 2012). Хронічні респіраторні наслідки були поділені на основні, до яких віднесли обструктивну хворобу легень, бронхоектатичну хворобу. До незначних наслідків віднесли хронічний бронхіт, астму, порушення функції легень. Було виявлено, що ризик розвитку одного з основних наслідків становив 6% після пневмонії, що лікувалася в амбулаторних умовах, та 14% після пневмонії, лікування якої було проведено в умовах стаціонару [7].

**За даними центру медичної статистики МОЗ, в Україні захворюваність на НП становить від 4 до 20 випадків на 1000 дітей. Протягом останніх десятиліть цей показник зріс майже на 40% і, незважаючи на великі досягнення в лікуванні та діагностиці НП, показники смертності все ще залишаються високими. Серед усіх причин смерті, зафіксованих в Україні, смертність від пневмонії посідає 3 місце [8].**

За даними різних авторів, вагому роль у розвитку та перебігу пневмонії відіграють вікові особливості, частота гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), зниження імунологічної реактивності дитячого організму, а також наявність супутньої патології [7, 4]. Згідно з даними T. Heikkinen (2006), розвитку пневмонії у дітей може передувати ГРЗ, що може ускладнитися бактеріальною інфекцією та згодом призвести до розвитку патологічного процесу в легенях і викликати пневмонію [9]. Провідними збудниками НП у дітей визнані збудники вірусної інфекції (грипу, аденовірусної або респіраторної інфекції).

У більшості випадків НП розвивається внаслідок приєднання до вірусної інфекції бактеріальних збудників, а саме – пневмококу, стафілококу і гемофільної палички. Процес інфікування може відбуватися екзогенно або ендогенно. Знижується імунологічна реактивність дитячого організму, що, в свою чергу, призводить до зміни епітелію дихальних шляхів, відкриваючи тим самим ворота для бактеріальних патогенів [10].

Бактеріальні патогени, що спричиняють розвиток НП, різняться в залежності від їх характеристик та географічного поширення [11]. Додатково вплинути на частоту виявлення збудників у країнах із низьким та середнім доходом можливо за умови вільного доступу до медичної допомоги та поширення практики використання лабораторних тестів. Переважають патогени в усьому світі є *S. pneumoniae*. Також часто зустрічаються й інші збудники, а саме: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae* [11].

Хоча *S. pneumoniae* був визнаний основним патогеном НП у двох систематичних оглядах, проте також існують варіації в залежності від місця виявлення патогена [12]. Було виявлено, що більше 10% випадків НП в Азії викликані *Mycobacterium tuberculosis* [13].

C. Ghia було проведено дослідження (2019) для виявлення патогену, що викликає НП в Індії. Виявилось, що *S. pneumoniae* був переважаючим патогеном НП у 19% випадків (95% довірчий інтервал (ДІ) 12–26%; 12=94,5%;  $p<0,01$ ), іншими збудниками були *M. pneumoniae* 15,5% (1,1–35,5%), *K. pneumoniae* – 10,5% (1,6–24%) та *L. pneumophila* – 7,3% (2,5–23,8%) [12]. Тяжкість клінічного перебігу зумовлена неадекватністю імунної відповіді організму, викликані патологічним системним запальним процесом, який призводить до депресії клітинних і дисфункції гуморальних імунних реакцій.

**За даними ВООЗ, можна виокремити основні фактори ризику, що можуть призвести до виникнення пневмонії, а саме: проживання у приміщеннях із забрудненим повітрям, використання для опалення палива з біомаси, проживання в перенаселених будинках, куріння батьків [14]. За даними О.Г. Васильєва, в Україні можна виокремити такі основні фактори ризику розвитку пневмонії в дитячому віці: морфологічно-функціональна незрілість організму дитини, вроджені дефекти органів дихання, аномалії конституції, дефіцитні стани, наявність вогнищ хронічних інфекцій у носоглотці.**

Т.В. Фролова та її співавт. довели (2018), що фактори ризику розвитку НП можуть виникати через певні анатомо-фізіологічні особливості органів дихання у дітей [15]. Автори розробили алгоритм прогнозування тривалості захворювання, який можна використовувати в амбулаторно-поліклінічних умовах для прогнозування тривалості перебігу НП у дітей в залежності від рівня фізичного розвитку та з урахуванням маси тіла. Такі показники, як відхилення рівня фізичного розвитку, низька маса тіла при народженні, відсутність грудного вигодовування, часті ГРЗ, дозволяють прогнозувати тривалість перебігу НП  $\geq 14$  діб. Про ймовірний менш тривалий (10–14 діб) перебіг НП у дітей можуть свідчити такі показники, як: легкий стан при надходженні до стаціонару, тривалість температурної реакції  $\leq 3$  діб від початку захворювання, вологий продуктивний кашель, наявність крепітації над вогнищем запалення. Авторами також доведена висока інформативність рівня інтерлейкіну (ІЛ)–4 та помірної – рівня ІЛ–1 $\beta$ .

Діагностика НП потребує комплексного дослідження з урахуванням клінічної картини і результатів параклінічних методів дослідження. У покращенні діагностичних критеріїв та стандартів для встановлення діагнозу НП беруть участь такі європейські і світові товариства, як Американське торакальне товариство (American Thoracic Society – ATS), Британське торакальне товариство (British Thoracic Society – BTS), Канадське товариство інфекційних хвороб (Canadian Infectious Disease Society – CIDS) та Європейське респіраторне товариство (European Respiratory Society – ERS). Перегляд настанов з лікування і діагностики відбувається кожен рік; останній був у 2020–2021 рр.

В Україні діагноз НП дітям встановлюють згідно з наказом № 128 МОЗ України. У 2017 р. набув чинності Наказ МОЗ України № 1422, що затвердив клінічну настанову № 00122 «Пневмонія». У клінічній настанові, що відповідає Європейським стандартам, наведені сучасні дані щодо діагностичних заходів і методик лікування НП [16, 17].

Клінічно НП проявляється задишкою, кашлем, лихоманкою та вогнищевими змінами легеневої тканини [18]. Згідно з настановою МОЗ № 00122, рентгенографія грудної клітки є золотим стандартом діагностики НП, оскільки клінічні дані можуть бути суб'єктивними, а клінічні визначення пневмонії можуть бути неспецифічними. Сьогодні рентгенологічне обстеження найдоступніше з найбільш розповсюджених методів візуалізації патологічних змін у легенях [17]. Проте, за рекомендаціями ВООЗ для країн із низьким і середнім рівнем доходу, повторна рентгенографія грудної клітки на амбулаторному етапі лікування для контролю перебігу захворювання не потрібна [19].

Основним показанням для проведення рентгенографії органів грудної клітки є госпіталізація, важка гіпоксемія, невдала



Ю.В. Марушко



О.В. Хомич

початкова антибіотикотерапія або підозра на інші захворювання. Наразі перспективним методом діагностики дитячої пневмонії є ультразвукове дослідження [20].

За різними даними, до 30% хворих на НП мають анемію, що може призвести до несприятливих наслідків та погіршити стан пацієнта [21, 22]. Як свідчать клінічні та експериментальні дослідження, дуже часто анемія у пацієнтів із НП у стаціонарі залишається поза увагою лікарів, тому її корекція не проводиться [23].

Genetic and Infl amatory Markers of Sepsis Study провела дослідження за участю 1893 пацієнтів, госпіталізованих із пневмонією. При госпіталізації хворих до стаціонару анемія середнього ступеня тяжкості була виявлена у 33,9% хворих. У 62,1% вперше виявлена анемія була скоригована за час перебування в стаціонарі, 54,5% хворих були виписані з анемією, їм були надані рекомендації щодо корекції стану. Авторами було виявлено, що анемія частіше зустрічалася у хворих із тяжким перебігом НП або супутніми захворюваннями. Проте серед пацієнтів без супутньої патології й у хворих із нетяжким перебігом НП анемія зустрічалася у 55% випадків [24].

Згідно з даними C. Nascimento-Carvalho (2020), спричиняти анемічний синдром при тяжкій НП може наростання гіперкапнії та гальмування дозрівання клітин червоного паростка кісткового мозку [23].

W. Pezzotti у своїй роботі (2014) говорить про те, що НП у дорослих, асоційована з анемією, супроводжується більш вираженим синдромом системної запальної відповіді [25]. Клінічно це проявляється більш гострим перебігом захворювання, підвищеною втомлюваністю, задишкою, схильністю до гіпотонії, гектичною температурою і тривалим збереженням патологічних змін у легенях. Саме таку клінічну картину можна пояснити респіраторною і гемічною гіпоксією, що призводить до порушення гемодинаміки.

У дослідженні Ю.Е. Нікітіна (2014), в якому брали участь 180 пацієнтів із НП, анемія була виявлена у 120 (67%) госпіталізованих хворих. Достовірно виявлено, що у чоловіків анемія частіше була нормохромною нормоцитарною, а у жінок – гіпохромною мікроцитарною [26].

S. Doshi та співавт. дослідили 347 хворих на НП (2011). Серед хворих із НП анемія з рівнем гемоглобіну нижче 100 г/л була виявлена у 10,1% [27].

За іншими даними, коли показники рівня гематокриту нижчі за 30% (0,3), а показники рівня гемоглобіну менші за 90 г/л можуть асоціюватися з тяжкістю перебігу НП [24].

За даними X. Nan (2011), під час мікоплазмозної пневмонії через 2–3 тижні може виникнути гемолітична анемія. Автори дослідили випадок, коли пацієнтка 29 років потрапила на стаціонарне лікування з рентгенологічно підтвердженою пневмонією в нижній частині лівої легені. На 14-й день у неї знизився рівень гемоглобіну до 83 г/л, а рівень ретикулоцитів становив 0,04. Було виявлено, що антитіла IgM до мікоплазми були позитивними. Після проведеного лікування рівень гемоглобіну підвищився, рентгенологічна картина покращилася [28].

**Світ уразила пандемія COVID-19. Вірус SARS-CoV-2 постійно мутує, і тепер може спричиняти все більш тяжку пневмонію. Тому своєчасна діагностика пневмонії та супутньої патології, що може виникнути, набуває великого практичного значення для призначення адекватної терапії.**

Згідно з даними P. Tanegі та співавт. (2020), метаболізм заліза може відігравати вагомую роль у розвитку синдрому поліорганної недостатності при COVID-19. Був проведений систематичний огляд та метааналіз даних стосовно впливу недостатності заліза на перебіг пневмонії при COVID-19. У дослідження були включені 189 унікальних спостережень за 57 563 пацієнтами, що хворіли на COVID-19. Середній рівень гемоглобіну становив 129,7 г/л (95% ДІ 128,51; 130,88), рівень феритину – 777,33 нг/мл (95% ДІ 701,33; 852,77). Було виявлено, що показники рівня гемоглобіну у пацієнтів, що потрапляли до реанімаційного відділення, були нижчими, зокрема, у людей старшого віку, осіб із цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією. Однак рівень



феритину збільшується з віком, тим самим призводячи до збільшення частини учасників дослідження, які мали артеріальну гіпертензію. При порівнянні ступеня тяжкості пневмонії, викликаної вірусом SARS-CoV-2, і стану середньої тяжкості, було виявлено, що при важкому перебігу COVID-19 рівень гемоглобіну був нижчий (WMD, 4,08 г/л; 95% ДІ 5,12; 3,05), рівень еритроцитів також був нижчий (WMD; 0,16×10<sup>12</sup>/л; 95% 0,31; 0,014). Проте рівень феритину був вищим (WMD, 473,25 нг/мл; 95% ДІ 382,52; 563,98), а також вищою була ширина розподілу еритроцитів (WMD, 1,82%; 95% ДІ 0,10; 3,55). Також була виявлена достовірна різниця між рівнем феритину та пацієнтами, які вижили, і тими, що померли (606,37 нг/мл; 95% ДІ 461,86; 750,88). Авторами плануються подальші дослідження для вивчення впливу метаболізму заліза та анемії на патофізіологію, прогноз і лікування COVID-19 [29].

За даними L. Cheng (2020), рівень феритину був значно підвищений у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 порівняно з пацієнтами з нетяжкою формою COVID-19 (WMD 397,77; 95% ДІ 306,51-489,02; p<0,001). За іншими даними, підвищений рівень феритину був пов'язаний із поганим прогнозом і давав змогу передбачити погіршення стану пацієнтів із COVID-19 [30, 31].

У дітей питання анемії при НП вивчено не достатньо. У дослідженні W. Guan (2019) було виявлено, що діти 9-72 місяців із анемією в 4 рази більше сприйнятливі до розвитку НП порівняно із неанемічними дітьми [32]. Це означає, що дослідження в цьому напрямку є актуальними.

Анемія є клініко-гематологічним синдромом, що характеризується зменшенням вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів у крові, що, у свою чергу, призводить до кисневого голодування тканин. Тому саме при порушенні вентиляції легень, що спостерігається при НП, саме кисневе голодування тканин призводить до появи ускладнень. Саме через це при поєднанні НП із анемією стан хворого погіршується більше, ніж при перебігу НП на тлі нормального вмісту гемоглобіну та еритроцитів.

У дітей дефіцит заліза може спостерігатися у період підвищеної потреби організму в залізі, що пов'язано з прискореними темпами росту. За протоколами, для встановлення діагнозу залізодефіцитної анемії визначають такі критерії, як рівень гемоглобіну, еритроцитів з еритроцитарним індексом, феритину в сироватці крові.

При анемічному синдромі призначають препарати заліза, які мають високу біодоступність. Згідно з настановою № 00122 (рівень доказовості 1А), саме солі двовалентного заліза мають у 2 рази вищу біодоступність порівняно із солями тривалентного заліза [17, 33].

Солі заліза краще всмоктуються у травному тракті у двовалентній формі. Якщо пацієнт отримує трьохвалентне залізо, то у травному тракті воно розщеплюється спочатку на двовалентне, контактує з білком-транспорттером двовалентного заліза і потрапляє в ентероцит. Тож зрозуміло, що препарати двовалентного заліза вільно проникають через канали білків-транспорттерів та феропортин, не гаючи часу на розщеплення і транспорт. Таким чином, можна зробити висновок, що саме препарати двовалентного заліза мають більшу біодоступність [34].

Як свідчать клінічні та експериментальні дослідження, кращий ефект від застосування двовалентного заліза можна отримати, скомбінувавши його із марганцем та міддю, тим самим зменшивши побічні ефекти і врахувавши взаємодію, можна отримати кращий ефект від проведеної терапії [35].

Іони заліза завдяки взаємодії з міддю і марганцем активують антиоксидантну систему організму [36]. За даними літератури, марганець та мідь покращують всмоктування заліза в кишечнику.

**За нашими даними, виявлений вплив комбінованого препарату двовалентного заліза з комбінацією мікроелементів (міді, марганцю) на показники обміну заліза та перебіг хронічної патології жовчовивідних шляхів у дітей із захворюваннями біліарного тракту та залізодефіцитними станами [37].**

Сьогодні мало існує досліджень, присвячених вивченню поєданого перебігу НП та залізодефіцитної анемії у дітей. Нами було обстежено 100 дітей із НП [38]. Серед них 53 дівчини і 47 хлопців віком від 9 до 17 років. Критеріями включення пацієнтів у дослідження був відповідний вік, НП, підтверджена відповідно до протоколів, та залізодефіцитна анемія, яка була виявлена при потраплянні дитини до стаціонару. На початку

дослідження батьки отримували інформовану згоду та не заперечували проти проведення лікування. Досліджуваних було поділено на 2 групи. До першої входили 70 пацієнтів із НП і нормальним рівнем гемоглобіну та еритроцитів у крові, до другої — 30 пацієнтів із НП і залізодефіцитною анемією I-II ступеня. Усім пацієнтам був проведений загальний і біохімічний аналіз крові (на рівні гемоглобіну, еритроцитів, феритину). Діти обох досліджуваних груп отримували комплексне лікування згідно з протоколами МОЗ України та настановами. Проте діти другої групи із покращенням клінічної картини, з 5-6-го дня від моменту госпіталізації починали отримувати комбінований препарат двовалентного заліза, марганцю та міді (Тотема). Препарат призначали згідно з інструкцією, віковими нормами та ступенем тяжкості анемії — по 100-200 мг заліза на день (2-4 ампули).

Проведено спостереження за динамікою клінічних симптомів, показників периферичної крові. Дітям з анемією через 3 місяці терапії робили контрольні дослідження крові (загальний аналіз крові, вміст феритину). Статистичну обробку результатів проводили з використанням GraphPad PRISM v8, а порівняльний аналіз — з використанням тесту Фішера і t-тесту Стьюдента (M±m). Порівняння змін між вихідними показниками в групах аналізували за допомогою програмного забезпечення SAS JMP v15, використовуючи тест Уїлкоксона для парних ненормально розподілених даних.

У ході спостереження за пацієнтами було встановлено, що клінічний перебіг пневмонії у дітей з двох груп відрізнявся за рядом клінічних симптомів. Реєструвалися показники інтоксикації, але частіше у другій групі, а саме: підвищення температури (у 50% дітей із 1-ої групи порівняно з 86,7% з 2-ої групи; p<0,05), збільшення частоти скарг на загальну слабкість (58,6 порівняно з 80% відповідно; p<0,05), головний біль (21,4 порівняно з 43,3% відповідно; p<0,05). Також у пацієнтів 2-ої групи порівняно з першою частіше зустрічалася дихальна недостатність I-II ступеня (у 30% дітей у 2-ій групі проти 10% у 1-ій групі). Згідно з даними аускультатії, у пацієнтів обох груп було виявлено жорстке дихання, однак у хворих із 2-ої групи частіше зустрічалося ослаблене дихання (63,3 проти 28,6% у 1-ій групі; p<0,05). Усім дітям було проведено рентгенографію органів грудної клітки та виявлено, що у дітей із позалікарняною пневмонією та залізодефіцитною анемією частіше спостерігалися двобічні ураження легень (у 33,3 порівняно з 12,9% у 1-ій групі; p<0,05).

За результатами загального аналізу крові та біохімічного аналізу було виявлено зниження основних показників периферичної крові у хворих із НП та анемією. Показники рівня еритроцитів у 1-ій та 2-ій групах становили 4,62±0,04 та 3,51±0,05% відповідно (p<0,05), гемоглобіну 134,4±1,22 та 109,36±0,62% (p<0,05), феритину 11,02±0,08 та 9,13±0,29% відповідно (p<0,05). Наведені показники були достовірно меншими у 2-ій групі порівняно з 1-ою групою.

У пацієнтів 2-ої групи був досліджений ступінь тяжкості анемії. Було виявлено, що у 24 (80%) пацієнтів був легкий ступінь тяжкості анемії (110,95±0,22 г/л), а у 6 (20%) пацієнтів — середній (103±0,44 г/л). У дітей 2-ої групи рівень феритину був низьким, що свідчить про залізодефіцитне походження анемії.

У процесі проведеного лікування у дітей обох груп відбувалося покращення стану: температура тіла знизилася на 2-5-й день захворювання і до 10-го дня нормалізувалася, зменшилися інтоксикаційні й астеничні симптоми. На 9-10-й день від початку терапії відбулося покращення та нормалізація перкуторної й аускультативної картини. Під час виписки зі стаціонару у пацієнтів 2-ої групи зберігалися загальна слабкість, головний біль, кашель. Проте при подальших дослідженнях на 21-й день та через 3 місяці ці показники нормалізувалися (p<0,05).

Пацієнти з 1-ї групи були виписані на 11,9±0,04 день, а пацієнти з 2-ї групи — на 13,8±0,08 день. У дітей із пневмонією та анемією спостерігався приріст гемоглобіну — приблизно 1 г/л на добу. На момент виписки зі стаціонару середній рівень гемоглобіну був 119±0,73 г/л, феритину — 11,01±0,3 мкг/л, еритроцитів — 4,35±0,06×10<sup>12</sup>/л. Ці показники достовірно підвищилися порівняно з показниками, що були зафіксовані під час госпіталізації до стаціонару, що свідчить про ефективність призначення. Однак лікування анемії було продовжено до 3 місяців після нормалізації рівня гемоглобіну для поповнення депо заліза.

Діти з 2-ї групи були обстежені на 3-му місяці лікування, і ми побачили остаточну нормалізацію показників: рівень гемоглобіну становив 134,6±0,69 г/л, феритину — 12,02±0,29 мкг/л, еритроцитів — 4,7±0,05×10<sup>12</sup>/л.

Таким чином, клінічні прояви та перебіг позалікарняної пневмонії в поєднанні із залізодефіцитною анемією у дітей мають певні особливості у вираженості симптомів, тривалості клінічних проявів, можливих ускладненнях. Спостереження показало, що при поєднаному перебігу достовірно частіше визначалися симптоми інтоксикації, підвищення температури, збільшення частоти скарг на загальну слабкість, головний біль. Частіше зустрічалася дихальна недостатність I-II ступеня, ослаблене дихання при аускультатії. У дітей із пневмонією та анемією частіше реєструвалися двобічні ураження легень. Пацієнти із коморбідною патологією триваліший час потребували лікування у стаціонарних умовах. Застосування у комплексній терапії препаратів двовалентного заліза з міддю і марганцем (Тотема) сприяло лікуванню залізодефіцитної анемії, нормалізації показників крові.

## Висновки

1. Запалення легень у дітей, особливо у поєднанні із залізодефіцитною анемією, — актуальна проблема педіатрії. Клінічні прояви та перебіг позалікарняної пневмонії в поєднанні з анемією у дітей мають певні особливості у вираженості симптомів, тривалості клінічних проявів та лікування, можливих ускладненнях.

2. Поєднаний перебіг пневмонії та анемії у дітей потребує комплексної терапії. Додаткове застосування комплексних препаратів двовалентного заліза (Тотема) призводить до позитивної динаміки клініко-біохімічних показників у пацієнтів.

## Література

1. Kyu H. et al. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. JAMA Pediatr. 2016 Mar; 170 (3): 267-87. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4276.
2. Rudan I., O'Brien K. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. J Glob Health. 2013; 3: 10401. doi:10.7189/jogh.03.010101.
3. Nair H., Simoes E. et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. Lancet. 2013; 381: 1380-1390. doi:10.1016/S0140-6736(12)61901-1.
4. Le Roux D., Zar H. Community-acquired pneumonia in children — a changing spectrum of disease. Pediatr Radiol. 2017 Oct; 47 (11): 1392-1398. doi:10.1007/s00247-017-3827-8. Epub 2017 Sep 21. Erratum in: Pediatr Radiol. 2017 Dec; 47 (13): 1855. PMID: 29043417; PMCID: PMC5608782.
5. Gray D., Turkovic L. et al. Lung function in African infants in the Drakenstein child health study: impact of lower respiratory tract illness. Am J Respir Crit Care Med. 2016.
6. De Marco R., Accordini S. et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 891-897. doi:10.1164/rccm.201007-1125OC.
7. Edmond K., Scott S. et al. Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012; 7: e31239. doi:10.1371/journal.pone.0031239.
8. Андрух В.С., Андрух В.Н. Гострі пневмонії у повсякденній практиці педіатра. // «Дитячий лікар». — 5 (50). 2016. Ст. 48-54.
9. Heikkinen T. Respiratory viruses and children. The Journal of infection, 2006.72. P. 29. doi:10.1016/j.jinf.2016.04.019.
10. Гевкалюк Н. Стан деяких показників колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота у дітей при гострих респіраторних вірусних інфекціях. // Галицький лікарський вісник. 2013. Т. 20, № 1 (ч. 1). С. 17-20.
- ... 37. Marushko Y., Hyshchak T., Khomych O. Ефективність та безпека застосування комбінованого препарату заліза у дітей із негоспітальною пневмонією та анемією. Family Medicine; 2020; (5-6); 31-35.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



**ТОТЕМА. Склад:** 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг. **Лікарська форма.** Розчин пероральний. **Фармакотерапевтична група.** Протіанемічні засоби. Препарати заліза, різні комбінації. Код АТХ В03А Е10. **Показання.** Залізодефіцитна анемія. Профілактика та лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками із дефіцитом заліза, при недостатній кількості заліза у раціоні. **Протипоказання.** Надлишок заліза в організмі, особливо на тлі нормо- або гіперсидеремічної анемії, наприклад при таласемії, залізорефрактерній анемії, анемії, пов'язаній із недостатністю медулярного кровотворення або внаслідок запального процесу; регулярні гемотрансфузії; одночасне застосування парентеральних форм заліза; кишкова непрохідність; гіперчутливість до компонентів препарату; спадкова непереносимість фруктози. **Спосіб застосування та дози.** Вміст ампули слід розчинити у простій чи підсолодженій воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Для перорального застосування. Перед вживанням збовтувати! Ампулу відкривають руками, надламуючи з обох боків (це можна зробити без застосування пилочки). Ампулу слід відкривати безпосередньо над ємністю з напоєм. **Лікування залізодефіциту та залізодефіцитної анемії.** Дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату в день. Дітям віком від 1 місяця препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. **Профілактика залізодефіциту у вагітних жінок.** Для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають із розрахунку 50 мг елементарного заліза (тобто 1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності (або починаючи з 4-го місяця вагітності). **Тривалість курсу лікування.** Залізодефіцитна анемія: курс лікування — від 3 до 6 місяців (залежно від дефіциту запасів заліза, який визначається рівнем феритину). За необхідності курс лікування може бути продовжений, якщо не була усунена причина анемії. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту. Нечасті: нудота, блювання, печія, запор, діарея, біль у животі, знебарвлення випорожнень або випорожнення чорного кольору, забарвлення зубної емалі (у коричневій або чорній колір, є винятковим і зникає після закінчення лікування). Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині (можна використовувати трубочку), після прийому ретельно почистити зуби. З боку імунної системи. Можливі алергічні реакції (свербіж, висип, кропив'янка, анафілактична реакція). **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France. Реєстраційне посвідчення № UA/7854/01/01. Наказ МОЗ України 16.08.18 № 1504. Зміни внесені: Наказ МОЗ України 15.07.2021 № 1452. **Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні,** 01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд. 6/5.



# Льодяники для горла з фіксованою комбінацією цетилпіридинію хлориду і бензидаміну гідрохлориду чинять пряму віруліцидну дію на SARS-CoV-2

**Інфекції респіраторного тракту (ІРТ) є найбільш поширеними захворюваннями і мають типові симптоми, такі як риніт, кашель, підвищена температура і біль у горлі. Найбільш частими збудниками запалення в порожнині рота і горла є віруси. Бактеріальні ІРТ зустрічаються рідше і часто розвиваються після вірусної інфекції. Найбільш поширеними вірусами, що викликають розвиток ІРТ, є пікорнавіруси (риновіруси людини, HRV), коронавіруси (загальний коронавірус людини (hCoV) OC43, 229E, NL63, HKU1), орто- і параміксовіруси (віруси грипу, парагрипу (PIV1-4) і респіраторно-синцитіальний вірус), респіраторні аденовіруси тощо [1].**

Багато патогенних вірусів вкриті подвійним ліпідним шаром та інфікують клітини-мішені, індукуючи злиття вірусної оболонки з клітинною мембраною. Багато класів вірусів, які мають оболонку, є патогенами для людини, включаючи респіраторні віруси, такі як вірус грипу (4 роди в родині *Orthomyxoviridae*: грип А, В, С і D), респіраторно-синцитіальний вірус (RSV, родина *Pneumoviridae*), коронавіруси (родина *Coronaviridae*) та інші [2].

Коронавіруси людини є поширеними циркулюючими вірусами і вважаються другими за поширеністю збудниками, відповідалними за 10-15% усіх випадків інфекцій верхніх дихальних шляхів (ІВДХ) у людей [3]. Вони розмножуються в носоглотці і в основному викликають легкі ІВДХ, що проходять без лікування, з коротким інкубаційним періодом, хоча іноді розвиваються також респіраторні інфекції нижніх відділів дихальних шляхів і пневмонія [4].

Після виникнення більш вірулентних коронавірусів, таких як тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС)-(SARS)-CoV-1 у 2002 р. і близькосхідний респіраторний синдром (БСРС)-(MERS)-CoV у 2012 р., було встановлено, що коронавіруси також можуть викликати тяжкі пневмонії з більш тривалим періодом інкубації і часто з летальним результатом [5]. Наприкінці 2019 р. поява COVID-19, викликаної новим коронавірусом SARS-CoV-2, призвела до глобальної пандемії, у результаті якої було інфіковано понад 144 млн людей, померло понад 3 млн людей у усьому світі [6]. Симптоми COVID-19 можуть бути зовсім відсутні, а можуть бути такі прояви: підвищення температури, кашель, утруднене дихання. Крім того, захворювання може викликати серйозні розлади здоров'я і призвести до смерті [7, 8].

Респіраторні віруси в основному передаються повітряно-крапельним шляхом під час видиху у вигляді дрібних крапель, але було доведено, що інфекція розповсюджується непрямым контактом із контамінованими вірусом поверхнями. Зниження вірусного навантаження у вогнищі інфекції знижує ризик передачі обома способами й одночасно зменшує симптоми у пацієнтів і потенційне поширення інфекції на нижні дихальні шляхи [1].

Цетилпіридинію хлорид (ЦПХ), четвертинна амонієва сполука (ЧАС), є антисептиком, дія і застосування якого є типовою для катіонних поверхнево-активних речовин (сурфактантів). Крім емульгуючих і миючих властивостей, четвертинні амонієві сполуки мають також бактерицидну дію відносно грампозитивних бактерій, і у високих концентраціях також відносно деяких грамнегативних бактерій. Вони також володіють змінною протигрибковою дією й ефективні проти деяких вірусів [9, 10]. Повідомлення щодо їх віруліцидної активності відсутні, проте в літературі про дезінфекцію поверхонь є деякі дані про їхню дію на віруси з оболонкою [11]. Було показано, що ЦПХ активний відносно вірусів грипу як *in vitro*, так і *in vivo*, за допомогою прямого впливу на вірусну оболонку з EC50 *in vitro* 5-20 мкг/мл [12]. ЦПХ зазвичай використовується в лікарських ополіскувачах для порожнини рота, льодяниках для лікування горла і спреях.

У цьому дослідженні вивчалася віруліцидна активність ЦПХ *in vitro* у вигляді вільної активної речовини, комбінації бензидаміну гідрохлориду (БГ) і ЦПХ у вигляді вільної активної речовини і комбінації БГ і ЦПХ у вигляді льодяників для лікування горла.

За нашими даними, це перше дослідження, в якому вивчається віруліцидний ефект льодяників, що містять фіксовану комбінацію БГ і ЦПХ, на вірус SARS-CoV-2.

## Матеріали та методи

### Підготовка клітин

Семиденні клітини Vero E6 (засів 13-16) були трипсинізовані і ресуспендовані в мінімальному необхідному середовищі Dulbecco (DMEM) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA), із додаванням 10% фетальної бичачої сироватки (ФБС) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), щоб отримати кінцеву концентрацію  $1 \times 10^5$  клітин/мл. У кожну ямку 96-ямкового планшета для культивування клітин переносять всього 100 мкл приготованої клітинної суспензії та інкубують протягом ночі за температури 37 °C і 5% CO<sub>2</sub> для досягнення 80% злиття клітин, необхідного для кількісних тестів суспензії.

### Виділення і кількісний аналіз вірусу

SARS-CoV-2 був виділений з мазка з горла пацієнта із діагнозом COVID-19, у клітинах Vero E6, культивованих із DMEM і доповнений 10% ФБС. Вірус був пасерований 5 разів на Vero E6, розділений на аліквоти і збережений за температури -80 °C до подальшого використання.

Концентрація вірусу була визначена за допомогою аналізу кінцевого розведення і виражена як доза, інфікуюча 50% клітин культури тканини/мл (TCID<sub>50</sub>/мл), розрахована за методом Спірмена і Кербера. Вихідна концентрація, використана в усіх випробуваннях, становила  $1,17 \times 10^9$  TCID<sub>50</sub>/мл.

### Приготування реагентів

Усі випробовувані препарати були надані компанією «КРКА, д.д., Ново Место» (Словенія), використані реагенти були приготовані в Інституті мікробіології та імунології (Любляна, Словенія). Інтерферуючу речовину було отримано шляхом розчинення 3 г бичачого альбуміну в 97 мл води. 97 мл приготованого і відфільтрованого розчину бичачого альбуміну потім змішували з 3 мл баранячих еритроцитів (BioSap SEA, BioGnost), щоб отримати остаточну форму інтерферуючої речовини, що використовується в наших експериментах. Жорстка вода була підготовлена в асептичних умовах у день проведення випробування відповідно до SIST EN 14476:2013 + A2:2019 «Хімічні дезінфікуючі та антисептичні засоби – Кількісний тест суспензії для оцінки віруліцидної активності в медичній галузі» (стандарт) і була використана протягом 12 годин [13].

Для кожної активної субстанції були приготовані 3 різні концентрації шляхом розчинення випробованої субстанції в 4 мл (висока концентрація), 20 мл (середня концентрація) або 30 мл (низька концентрація) жорсткої води. Весь склад активної субстанції та експериментальні умови представлені в таблиці 1.

### Кількісний тест суспензії для оцінки віруліцидної активності

Щоб імітувати фізико-хімічні властивості ротової порожнини людини, враховувалися кілька чинників, таких як температура, склад слини (інтерферуюча речовина) і кількість слини, що утворюється при розчиненні льодяників, динаміка розчинення льодяників (різний час контакту вірусу з речовиною). Методика експерименту відповідала стандартним вимогам. Активну речовину спочатку розчиняли у жорсткій воді, потім додавали до суспензії вірусу SARS-CoV-2 й інтерферуючої речовини у співвідношенні 1:10. Суміш витримували за температури 37 °C протягом різних періодів інкубації (1 хв, 5 хв, 15 хв). Наприкінці кожного часу експозиції аліквоту інкубованої суспензії розбавляли в крижаному підтримуючому середовищі DMEM з 2% ФБС для негайного пригнічення віруліцидної дії використовуваної активної субстанції.

Приготовані розведення (від 1:10 до 1:10<sup>8</sup>) вихідної суспензії вірусу були перенесені на моношар клітин Vero E6 у 96-ямкових мікротитрувальних планшетах та інкубували протягом 7 днів при 37 °C і 5% CO<sub>2</sub>. Після інкубації планшети перевіряли на цитопатогенний ефект (ЦПЕ) і обчислювали вірусні титри методом Спірмена і Кербера [14].

Тест на титрування вірусу для кожної використовуваної аліквоти SARS-CoV-2 проводився відразу після відтаювання і ще через 15 хв, щоб оцінити вплив відтаювання на концентрацію вірусу і визначити точні робочі концентрації вірусу для кожного експерименту.

### Контрольні експерименти

Крім експериментів для оцінки віруліцидної дії активної речовини на SARS-CoV-2, проводилися також контрольні експерименти відповідно до стандарту.

Кожен експеримент включав необроблені клітини, які служили як негативний контроль та надавали інформацію про життєздатність клітин протягом усього періоду інкубації.

Вивчення життєздатності вірусу проводилося для кожного кількісного тесту суспензії, для того щоб вивчити стабільність вірусу в підтримувальному середовищі й оцінити інфікуючу здатність вірусу в експериментальних умовах протягом усього часу контакту. Суміш 0,1 мл вірусної суспензії, 0,1 мл інтерферуючої речовини і 0,8 мл жорсткої води інкубували за температури 37 °C протягом 15 хв. Зразок об'ємом 0,1 мл був відібраний на початку і через 15 хв інкубації. Десятикратні серійні розведення були приготовані у мінімальному есенціальному середовищі Голка, модифікованому способом DMEM із додаванням 1% ФБС (фетальної бичачої сироватки), і по 100 мкл приготованих серійних розведень було додано в кожну ямку у восьми повторностях.

Щоб уникнути хибнопозитивних результатів через морфологічні зміни, викликані цитотоксичною дією активної речовини на клітини Vero E6 в експериментальних умовах, була визначена найбільш висока концентрація випробованої субстанції, яка не викликає видимих морфологічних змін у клітинах. Десятикратні розведення випробованої субстанції були приготовані в підтримувальному середовищі, потім 100 мкл кожного розведення були перенесені в моношар клітини у восьми повторностях. Клітини інкубували протягом 48 год і перевіряли на будь-які морфологічні зміни.

Одночасно визначали інгібуючий ефект крижаного середовища на віруліцидну активність випробованого препарату. Була приготована суспензія з 0,1 мл інтерферуючої речовини, 0,1 мл підтримувального середовища і 0,8 мл випробовуваного препарату. Потім 0,1 мл приготованої суміші було перенесено в 0,8 мл крижаного підтримувального середовища і розміщено на 4 °C. Далі 0,1 мл вірусної суспензії було додано до крижаної суспензії й інкубовано на льоду протягом 15 хв. Після інкубації були приготовані серійні розведення і перенесені на культури клітин у восьми повторностях.

Щоб визначити вплив максимальної нецитотоксичної концентрації активної речовини на чутливість клітини до вірусу, приготували десятикратні розведення випробовуваної субстанції в підтримувальному середовищі, видалили живильне середовище і додали 100 мкл приготованого розчину активної речовини на моношарах клітин у восьми повторностях. Після 1 год інкубації при 37 °C і 5% CO<sub>2</sub> видаляли супернатанти, промивали клітини підтримувальним середовищем та інокулювали з приготованими десятикратними серійними розведеннями SARS-CoV-2.

Усі контрольні експерименти проводилися одночасно й у тих же умовах, що і кількісні випробування суспензії.

### Електронна мікроскопія

За допомогою електронної мікроскопії додатково оцінювали вплив ЦПХ у вигляді вільної активної речовини і комбінації БГ/ЦПХ у вигляді льодяників на морфологію вірусу. Частки вірусу були візуалізовані під трансмісійним електронним мікроскопом після контакту з ЦПХ і БГ/ЦПХ льодяниками у висококонцентрованих суспензіях. Приготували 800 мкл суспензії випробовуваного препарату (або підтримувального середовища для негативного контролю) і додавали 100 мкл інтерферуючої речовини та 100 мкл суспензії вірусу. Після 15 хв впливу при 37 °C приготували зразки для електронної мікроскопії. Сітки для електронної мікроскопії (мідні сітки з 400 ланками, вкриті формваром і на вуглецевій основі) були приготовані за допомогою ультрацентрифугування в системі Airfuge. Підготовлені сітки з концентрованими вірусними частками негативно контрастували з 2% фосфорновольфрамовою кислотою і досліджували під трансмісійним електронним мікроскопом при збільшенні від 30 до 100 тис. разів.

### Статистичний аналіз

Для оцінки впливу активних речовин на концентрацію й інфікуючу здатність вірусу SARS-CoV-2 порівнювали розраховані концентрації вірусу після усіх трьох періодів інкубації з різними активними субстанціями, з використанням незалежного t-тесту в програмному інструменті SPSS Statistics V26.

Таблиця 1. Випробовуваний препарат і умови випробування

| Препарат                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Температура (°C) | Інтерферуюча речовина 2                                    | Час експозиції |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------|----------------|
| БГ <sup>1</sup> /ЦПХ <sup>2</sup> льодяники Септолете тотал, льодяники, що містять 3 мг БГ і 1 мг ЦПХ, розчиняли в 4, 20 і 30 мл жорсткої води.<br>Склад льодяників: БГ, ЦПХ, евкаліптова олія, левоментол, лимонна кислота безводна (E330), сукралоза (E955), ізомальт (E953), діамантовий блакитний колір FCF (E133) | 37               | 3,0 г/л розчину бичачого альбуміну та 3,0 мл/л еритроцитів | 1,5 і 15 хв    |
| Плацебо, льодяники для випробувань БГ/ЦПХ. Плацебо розчиняли в 4, 20 і 30 мл жорсткої води.<br>Склад льодяників: евкаліптова олія, левоментол, лимонна кислота безводна (E330), сукралоза (E955), ізомальт (E953), діамантовий блакитний колір FCF (E133)                                                              | 37               | 3,0 г/л розчину бичачого альбуміну та 3,0 мл/л еритроцитів | 1,5 і 15 хв    |
| ЦПХ у вигляді вільної активної речовини 1 мг ЦПХ розчиняють в 4, 20 і 30 мл жорсткої води                                                                                                                                                                                                                              | 37               | 3,0 г/л розчину бичачого альбуміну та 3,0 мл/л еритроцитів | 1,5 і 15 хв    |
| БГ/ЦПХ у вигляді вільної активної речовини 3 мг БГ і 1 мг ЦПХ розчиняли в 4, 20 і 30 мл жорсткої води                                                                                                                                                                                                                  | 37               | 3,0 г/л розчину бичачого альбуміну та 3,0 мл/л еритроцитів | 1,5 і 15 хв    |

Примітка. <sup>1</sup>Бензидаміну гідрохлорид; <sup>2</sup>цетилпіридинію хлорид.



| Таблиця 2. Тест на стабільність інфекційних вірусів протягом періоду інкубації в методиці випробовувань |                                                                                        |                                                                                             |                                                                                         |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Тестований вірус                                                                                        | Випробовуваний препарат і концентрація                                                 | Титр на початку випробовування (T=0) log <sub>10</sub> (с) (TCID <sub>50</sub> /мл) ±95% ДІ | Титр в кінці випробовування (T=15)log <sub>10</sub> (с) (TCID <sub>50</sub> /мл)±95% ДІ | Різниця в титрах |
| SARS-CoV-2 штам 751/20                                                                                  | Віруліцидна активність 0,25 мг/мл ЦПХ і однієї БГ/ЦПХ льодяники/4 мл                   | 8,94±0,89                                                                                   | 8,57±0,62                                                                               | <1               |
|                                                                                                         | Віруліцидна активність 0,05 мг/мл ЦПХ і одного БГ/ЦПХ льодяника /20 мл                 | 8,50±0,68                                                                                   | 8,31±0,69                                                                               | <1               |
|                                                                                                         | Віруліцидна активність 0,033 мг/мл ЦПХ і одного БГ/ЦПХ льодяника/30 мл                 | 9,76±0,79                                                                                   | 9,00±0,80                                                                               | <1               |
|                                                                                                         | Віруліцидна активність 0,75 мг/мл+0,25 мг/мл БГ/ЦПХ і одного льодяника плацебо/4 мл    | 8,99±0,67                                                                                   | 9,12±0,71                                                                               | <1               |
|                                                                                                         | Віруліцидна активність 0,15 мг/мл+0,05 мг/мл БГ/ЦПХ і одного льодяника плацебо/20 мл   | 9,68±0,67                                                                                   | 9,78±0,77                                                                               | <1               |
|                                                                                                         | Віруліцидна активність 0,099 мг/мл+0,033 мг/мл БГ/ЦПХ і одного льодяника плацебо/30 мл | 9,95±0,67                                                                                   | 8,93±0,65                                                                               | 1,02             |
| Примітка. ДІ – довірчий інтервал; TCID <sub>50</sub> – 50% доза, інфікуюча культуру тканини.            |                                                                                        |                                                                                             |                                                                                         |                  |

**Результати**  
**Результати контрольних процедур**  
**Контроль клітин і вірусів.** Контроль клітин і вірусів проводився постійно для кожного тесту. Всі результати контролю відповідали критеріям.  
**Контроль вірусу протягом усього часу контакту в ході тесту.** Випробовувану суспензію вірусу інкубували протягом 15 хв, що є загальним часом інкубації в цьому методі дослідження. Це було проведено паралельно з кожним віруліцидним тестом. У період спостереження значного зниження концентрації інфекційного вірусу не відзначалося. У процесі тестування низької концентрації комбінації БГ і ЦПХ у вигляді вільної активної речовини і плацебо льодяників було досягнуто критичне зниження концентрації інфекційних вірусів (значення 1 логарифмічного рівня). Отримані результати представлені в таблиці 2.  
**Пригнічення активності випробовуваного препарату в крижаному середовищі.** Тест був проведений для високої концентрації випробовуваного препарату. Отримані результати представлені в таблиці 3. Було продемонстровано інгібуючий вплив крижаного середовища на дію випробовуваного препарату, який використовується у високій концентрації, щодо інфікуючої здатності вірусу.  
Титр вірусу до і після впливу істотно не відрізнявся і не наближався до різниці в 1-лог значення концентрації, заданого в якості граничного значення згідно зі стандартними рекомендаціями.  
**Контроль втручання – контроль сприйнятливості клітин.** Контроль втручання проводили двома окремими процедурами: спочатку для ЦПХ у вигляді вільної активної речовини і льодяників у комбінації БГ/ЦПХ, і потім для БГ/ЦПХ у вигляді вільної активної речовини і льодяників плацебо. Концентрація вірусу в заражених клітинах була трохи нижче, ніж у незаражених. Проте різниця все ще була прийнятною і не перевищувала 1-лог. Результати показали, що випробовувані препарати не мали значного впливу на сприйнятливість клітин до вірусної інфекції.

**Цитотоксичний ефект.** Тестували розведення від 10-1 до 10-11 вихідної концентрації; цитотоксичний ефект (деформація клітин і руйнування моношару клітин) відзначався в розведеннях 10-1 і 10-2. Ефект поширення вірусу перевіряли тільки в клітинах, інкульованих із розведенням випробовуваного розчину від 10-3 до 10-11. Дані спостереження розглядалися при інтерпретації результатів (цитотоксичний рівень). Рівень цитотоксичності щодо розведення вірусу становив 4,5 log<sub>10</sub> (с) (TCID<sub>50</sub>/мл) для нерозведеної комбінації БГ/ЦПХ у вигляді вільної активної речовини, БГ/ЦПХ льодяника і льодяника плацебо. Для всіх інших випробовуваних препаратів у середній і низькій концентраціях і ЦПХ у вигляді вільної активної речовини у високій концентрації рівень цитотоксичності становив 3,5 log<sub>10</sub> (с) (TCID<sub>50</sub>/мл).

**Результати ефективності випробовуваного препарату на інактивацію вірусу**  
Вірус піддавався впливу кожної з трьох концентрацій випробовуваної субстанції протягом часу експозиції 1,5 та 15 хв. Кожен тест проводився у двох паралельних аналізах (його повторювали) у різні дні. Графічні результати експозиції SARS-CoV-2 суспензії випробовуваного препарату у високій концентрації та протягом тривалого часу впливу представлені на рис. 1.

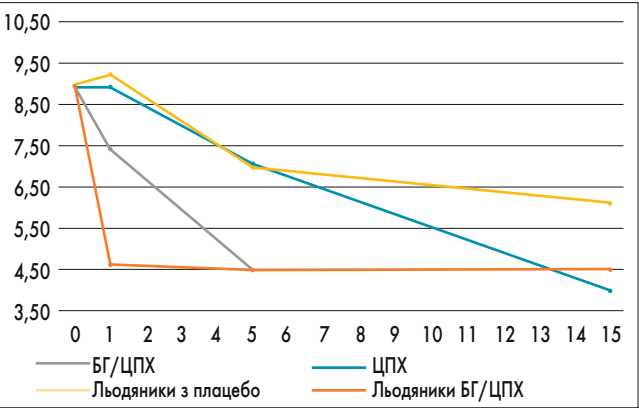


Рис. 1. Експозиція SARS-CoV-2 суспензії випробовуваного препарату у високій концентрації та час контакту  
Примітка. TCID<sub>50</sub> – 50% доза, інфікуюча культуру тканини.

Чисельні результати та зниження представлені як середнє значення обох тестів у таблиці 4.  
**Вплив випробовуваного препарату у високій концентрації.** Вільна активна речовина: ЦПХ продемонстрував середнє log<sub>10</sub> зниження вірусного титру на 0,00±1,06 через 1 хв, 1,88±0,96 через 5 хв та 4,94±0,75 log<sub>10</sub> через 15 хв дії. БГ/ЦПХ продемонстрували

середнє log<sub>10</sub> зниження на 1,57±0,86, ≥4,49±0,67 та ≥4,49±0,67 через 1,5 та 15 хв впливу відповідно.  
Льодяники: комбінація БГ/ЦПХ продемонструвала середнє log<sub>10</sub> зниження вірусного титру на 4,32±0,82 вже на першій хвилині дії; через 5 та 15 хв впливу зниження становило ≥4,44±0,75.  
Згідно з очікуваннями, льодяник плацебо продемонстрував значно менші зниження. На першій хвилині впливу відзначалося збільшення вірусного титру зі значеннями 0,25±1,01, потім зниження на 2,00±0,92 та 2,88±0,83 через 5 та 15 хв відповідно.  
Негативний контроль не виявив жодних негативних впливів на вірусний титр.  
**Вплив випробовуваних препаратів у середній концентрації.** Вільна активна речовина: ЦПХ у вигляді вільної активної речовини продемонстрував середнє log<sub>10</sub> зниження на 0,06±0,99, 0,75±0,98 та 2,44±0,79 через 1,5 та 15 хв впливу відповідно. Значення БГ/ЦПХ становили 1,96±0,95, 3,30±0,96 та 5,63±0,77 через 1,5 та 15 хв впливу відповідно.  
Льодяники: комбінація БГ/ЦПХ продемонструвала середнє log<sub>10</sub> зниження на 1,69±0,96, 3,56±0,86 та 5,00±0,68 через 1,5 та 15 хв впливу відповідно. Льодяник плацебо продемонстрував зниження на 0,81±0,92, 1,06±0,98 та 0,65±1,05 через 1,5 та 15 хв впливу відповідно. Негативний контроль не виявив жодних негативних впливів на вірусний титр.  
**Вплив випробовуваних препаратів у низькій концентрації.** Вільна активна речовина: ЦПХ продемонстрував log<sub>10</sub> зниження на 0,32±1,08, 0,70±1,04 та 1,69±1,03 через 1,5 та 15 хв впливу

Продовження на стор. 34.

# Септолете®

## TOTAL

Твоє горло – твоя сила.

Потрійна сила – швидка дія.

Налаштуй хворе горло!

Септолете тотал. Комбінація місцевого НПЗЗ та антисептику. БЕНЗИДАМІНУ ГІДРОХЛОРИД + ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ХЛОРИД

- Знеболювальна дія
- Протизапальна дія
- Антисептична дія

www.septolete.ua

Наші високі технології та знання для створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Септолете тотал. Містить бензидаміну гідрохлорид та цетилпіридинію хлорид. Застосовується для симптоматичного лікування інфекцій горла та ротової порожнини. Побічні реакції: порушення з боку шлунково-кишкового тракту, реакції підвищеної чутливості. Інформація призначена для професійного використання медичними та фармацевтичними працівниками.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, секція «В-Г», офіс 127, п/с 42.  
Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67, e-mail: info.ua@krka.biz, вебсайт: www.krka.ua

Здоров'я України

33



Андрій Штаєр, Міша Марушич, Марко Колєнц, Тіна Триглав, Словенія

# Льодяники для горла з фіксованою комбінацією цетилпіридинію хлориду і бензидаміну гідрохлориду чинять пряму віруліцидну дію на SARS-CoV-2

Продовження. Початок на стор. 32.

відповідно. При комбінації БГ/ЦПХ зниження становило  $0,89 \pm 1,03$ ,  $1,58 \pm 0,98$  та  $2,44 \pm 0,94$ .

Льодяники: комбінація БГ/ЦПХ продемонструвала середнє  $\log_{10}$  зниження на  $0,88 \pm 1,11$ ,  $1,19 \pm 1,03$  та  $3,01 \pm 1,05$  через 1, 5 та 15 хв впливу відповідно. Льодяник плацебо продемонстрував підвищення вірусного титру на  $0,13 \pm 1,06$  на першій хвилині впливу, потім зниження на  $0,46 \pm 0,98$  та  $1,46 \pm 0,97$  через 5 та 15 хв впливу відповідно. Негативний контроль не виявив жодних негативних впливів на вірусний титр.

## Аналіз електронної мікроскопії

Проби негативного контролю, які спостерігаються під електронним мікроскопом, містили інтактні частки вірусу без видимих морфологічних змін або ушкоджень; були чітко виражені пепломери білка S (корона) і відзначалася інтактна вірусна оболонка (рис. 2А, Б). З іншого боку, у зразках під впливом високої концентрації випробовуваного препарату ЦПХ (у вигляді вільної активної речовини; рис. 2В, Г) або БГ/ЦПХ льодяники (рис. 2Д, Є) відзначається руйнування вірусної оболонки з нечітким утворенням пепломерів або навіть без пепломерів та оболонки. Вплив випробовуваних препаратів на вірус серйозно пошкодив зовнішній шар вірусної оболонки, що є найвірогіднішою причиною втрати інфікуючої здатності вірусу. При деяких пошкоджених вірусах видно внутрішній нуклеокапсид. Також відзначається руйнування оболонки вірусу із накопиченням контрастного засобу у внутрішній частині вірусу (чорний центр вірусу).

## Обговорення

Віруліцидна активність ЦПХ щодо деяких вірусів, що мають оболонку, досліджена та підтверджена [12]. Дане дослідження *in vitro* продемонструвало віруліцидну дію ЦПХ та комбінації БГ і ЦПХ у вигляді вільної активної речовини та у формі льодяників на вірус SARS-CoV-2.

Віруліцидний тест, проведений у контрольованих лабораторних умовах на суспензії випробовуваних препаратів у високій концентрації, продемонстрував зниження концентрації інфекційного вірусу в 10 000 разів (99,99% зниження), тобто 4-лог зниження, що є необхідним стандартом щодо віруліцидної активності.

Швидкість зниження інфекційних вірусів зменшується одночасно зі зниженням концентрації випробовуваного препарату. Було продемонстровано значну різницю між віруліцидною активністю БГ/ЦПХ льодяника та льодяника плацебо, особливо у високій та середній концентраціях суспензії випробовуваного препарату.

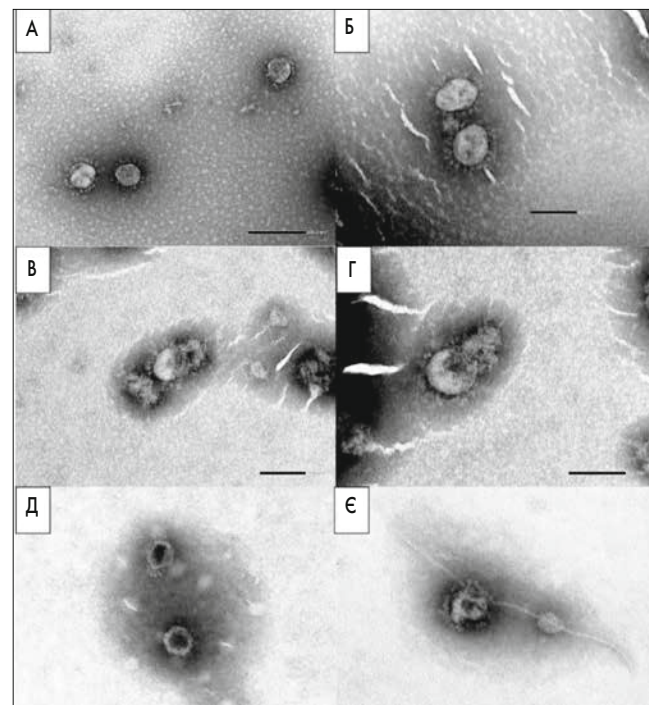
Комбінація БГ та ЦПХ у вигляді льодяника показала швидший віруліцидний ефект порівняно з ЦПХ у вигляді вільної активної речовини, оскільки достатнє 4-лог зниження вірусної концентрації відзначалося через 1 хв впливу високої концентрації. Подібне зниження відзначалося тільки після 15 хв впливу ЦПХ у вигляді вільної активної речовини і між 5 та 15 хв впливу БГ/ЦПХ льодяника середньої концентрації (льодяник розчиняли в 20 мл), що є концентрацією, яка теоретично досягається при реальному використанні льодяника для лікування горла.

Якщо взяти до уваги швидкість слиновиділення (приблизно 4-5 мл/хв) під час їжі, жування та інших стимулюючих дій, наприклад, розсмоктування льодяника [15], та враховуючи час, необхідний для розчинення льодяника (в середньому 5 хв) та постійне вивільнення активних речовин з льодяника, то середня концентрація випробовуваних препаратів (суспендованих у 20 мл) гіпотетично може бути досягнута при фактичному розсмоктуванні льодяника в роті.

Проте льодяник, суспендований у 30 мл (низька концентрація), не досягав 4-лог зниження протягом 15 хв. ЦПХ у вигляді вільної активної речовини також не продемонстрував 4-лог зниження протягом 15 хв впливу в суспензії середньої та низької концентрації. Проте відзначалася чітка тенденція до зниження вірусу в усіх концентраціях випробовуваного препарату протягом 15 хв дії (за винятком льодяника плацебо).

Важливим є також додатковий висновок нашого дослідження — це високоєфективна віруліцидна активність комбінації БГ/ЦПХ як у формі льодяника, так і у вигляді вільної активної речовини, яка має швидший ефект порівняно з тільки ЦПХ. Було встановлено, що БГ як додатковий компонент впливає на дестабілізацію та втрату інфікуючої здатності вірусних часток. Додатковим параметром суспензії льодяника, що впливає на динаміку віруліцидності, може бути екстремальне кислотне середовище. У суспензіях вільної активної речовини ЦПХ і БГ/ЦПХ рівень рН в усіх випробуваних концентраціях у середньому становив 7,65 і 7,78, що близько до нейтрального. Проте у БГ/ЦПХ льодянику рівень рН у середньому становив 3,9. Очевидно, що низьке значення рівня рН суспензії льодяника комбінації БГ/ЦПХ у нашому дослідженні може бути додатковим фактором, що має синергетичну дію і дуже прискорює втрату інфікуючої здатності вірусу. Дослідження також підтвердило, що значення рівня рН впливає на стабільність та інфікуючу здатність вірусу в навколишньому середовищі [16]. Як в екстремальному кислотному середовищі, так і в екстремальному лужному вірусні білки на поверхні незворотно денатурували, що призвело до зниження інфікуючої здатності вірусу.

Віруліцидний ефект ЦПХ та льодяників у комбінації БГ/ЦПХ додатково відзначався при морфологічному аналізі вірусних



**Рис. 2.** Електронні мікрознімки вірусних часток після ультрацентрифугування та негативного контрастування. А, Б – вірусні частки у підтримувальному середовищі, які не піддавалися впливу випробовуваного препарату; збільшення у 50 тис. разів (А) та 80 тис. разів (Б); інтактні частки SARS-CoV-2 із пепломерами (корона). В, Г – 15-хвилинна дія високої концентрації ЦПХ (0,25 мг/мл); збільшення у 80 тис. разів (В) та 100 тис. разів (Г); пошкоджені вірусні частки, рідко видні пепломери, пошкоджена вірусна оболонка та незахищений внутрішній нуклеокапсид. Д, Є – 15-хвилинна дія високої концентрації БГ/ЦПХ льодяника (1 льодяник у 4 мл); збільшення у 60 тис. разів (Д) та 100 тис. разів (Є); пошкодження зовнішнього шару та накопичення негативного контрастного засобу всередині нуклеокапсиду (чорний центр вірусу), рідкісні пепломери, пошкодження зовнішнього шару та нуклеокапсиду (Є)

часток. Після інкубації вірусу в суспензії ЦПХ у вигляді вільної активної речовини та комбінації БГ/ЦПХ у формі льодяника був відзначений подібний ефект, тобто порушення вірусної оболонки. При БГ/ЦПХ льодянику була відмічена дестабілізація нуклеокапсиду, яка може бути пов'язана з низьким рівнем рН навколишнього середовища, дії якого піддавався вірус [17].

Слід підкреслити, що місцем дії льодяників є слизова оболонка ротової порожнини і глотки, що важко змодельовати *in vitro* у лабораторних умовах. Додатковий момент, який слід враховувати, полягає в тому, що потенційною активністю *in vivo* льодяника є лише його вплив на віруси, які виділяються інфікованими клітинами, та віруси у слині. Результати попередніх досліджень показали, що концентрація вірусів у слині знаходиться в діапазоні 4-6  $\log_{10}$  копій геному на 1 мл [18-20], при цьому найвища концентрація спостерігається через 5-6 днів після появи симптомів. У цій процедурі дослідження концентрація вірусу була набагато більшою, між 8 і 10  $\log_{10}$  TCID<sub>50</sub>/мл.

Вірус SARS-CoV-2 переважно передається через респіраторні краплі, а вірусна частка залишається життєздатною в аерозолях протягом трьох годин [21, 22]. Профілактичні заходи, такі як гігієна рук, носіння маски для обличчя та соціальне дистанціювання, є основними засобами боротьби з інфекцією. Дотепер взаємозв'язок між вірусним навантаженням у легенях та горлі з точки зору тяжкості захворювання незрозумілий, а також невідомо, як зниження вірусного навантаження у горлі може вплинути на захворювання легень або передачу вірусу.

Якщо очікується, що більш висока концентрація вірусу в горлі може збільшити можливість зараження інших, тоді стратегія зниження кількості інфекційних вірусних часток слизової оболонки може сприяти зниженню ризику передачі інфекції. Тому, якщо припускаємо, що горло є основним місцем реплікації вірусу на ранніх стадіях, застосування місцевих засобів, які можуть пошкодити або зруйнувати ліпідну оболонку вірусу, може потенційно знизити вірусне навантаження в ротоглотці.

Деякі звіти про клінічні випадки також підтвердили ефективність полоскання порожнини рота у зниженні концентрації вірусу SARS-CoV-2 у слині [23-25].

Необхідно провести подальше розслідування механізму віруліцидної активності та клінічних ефектів льодяників з комбінацією БГ/ЦПХ для контролю інфекцій респіраторного тракту.

## Висновки

Результати, представлені в цьому дослідженні, ґрунтуються на контрольованих та певних лабораторних умовах, що імітують фізіологічні умови ротової порожнини. Усі активні випробовувані препарати, тобто ЦПХ, БГ/ЦПХ у вигляді вільної активної речовини та БГ/ЦПХ у формі льодяника, продемонстрували важливу віруліцидну активність в умовах *in vitro*.

Дослідження додатково підтвердило значну різницю між льодяниками в комбінації БГ/ЦПХ і льодяниками плацебо, а також сильніший ефект комбінації БГ/ЦПХ або у формі льодяників, або у вигляді вільної активної речовини порівняно з тільки ЦПХ.

Список літератури знаходиться у редакції.  
За сприяння компанії КРКА.

Steyer A., Marusic M., Kolenc M., Triglav T. A Throat Lozenge with Fixed Combination of Cetylpyridinium Chloride and Benzzydamine Hydrochloride Has Direct Virucidal Effect on SARS-CoV-2. COVID, 2021, 1 (2), 435-446.

<https://doi.org/10.3390/covid1020037>  
<https://www.mdpi.com/2673-8112/1/2/37>



# Тропічні хвороби в Україні

**9 жовтня 2021 року за ініціативи Української академії педіатричних спеціальностей у співпраці з групою кампаній «МедЕксперт» в онлайн-форматі відбувся майстер-курс «PedSMART. Інфекції». Обговорювалися питання менінгококової інфекції у дітей та її профілактики, пандемії COVID-19, постковідних проявів, вакцинації дітей і підлітків від коронавірусної інфекції, антибіотикорезистентності в умовах пандемії, тропічних інфекцій в Україні.**



Доповідь про рідкісні гельмінтози (дракункульоз, телазіоз, токсокароз, лімфатичний філяріоз, стронгілоїдоз та онхоцеркоз) представила **педіатр-інфекціоніст Станіслава Олександрівна Рикова**. Пропонуємо нашому читачу огляд частини

доповіді, де мова йде про дирофіляріоз, яким можна заразитися не лише в мандрівках, а й в Україні.

Збудником дирофіляріозу є нематода роду *Dirofilaria*. Дирофіляріоз особливо поширений у середземноморському регіоні, але окремі випадки були описані у багатьох регіонах. В Україні можливе зараження дирофіляріозом, який спричинює *Dirofilaria repens*, але через загальносвітове потепління клімату існує побоювання, що на півдні України комарі будуть здатні відтворити у своєму організмі життєвий цикл *Dirofilaria immitis*.

Механізм передачі захворювання трансмісивний. Доведеними джерелами є собаки, коти, вовки, лисиці, тхори, бобрі. Проміжним господарем і переносником є комар. Люди, як правило, є випадковими господарями. Легеневу форму дирофіляріозу викликає *D. immitis*, відомий як собачий дирофілярій. В остаточних господарів-тварин дорослі особини *D. immitis* живуть у серці; у людини личинки локалізуються в легеневих артеріях малого калібру й ніколи не дозрівають до зрілих гельмінтів. Унаслідок ураження організму можуть виникати інфаркти або з'являтися гранульоми, які на рентгенографії описують як «монетні» ураження, що зазвичай мають діаметр 1-3 см і їх легко сплутати з пухлиною легені. Частіше інфекція у людини має безсимптомний перебіг і виявляється випадково, коли проводять візуалізацію легень з інших причин. Частина пацієнтів може відчувати біль у грудях, відмічати наявність кашлю, кровохаркання, лихоманки та нездужання.

Підшкірний дирофіляріоз викликають декілька видів дирофілярій, включаючи *D. repens*. Цей вид може розвиватися в організмі людини, але статеві зрілість і вироблення мікрофілярій не відбувається. Ураження має вигляд згорнутого дегенеруючого гельмінта в підшкірній клітковині, зазвичай навколо ока, викликаючи очний дирофіляріоз, на статевих органах або кінцівках. Часто паразита оточує щільна волокниста тканина, утворюючи вузлик, що може бути еритематозним і м'яким. Найпоширеніше місце локалізації вузликів — кон'юнктива, також описані випадки залучення повіки, ураження орбіти і склистого тіла. Пацієнти скаржаться на дискомфорт, біль, відчуття піску в очах, почервоніння. Можуть розвинути супутні алергічні симптоми, включаючи кропив'янку та лихоманку.

Остаточний діагноз дирофіляріоз вимагає біопсії ураженої тканини для гістологічної ідентифікації збудника. Підшкірні ураження можуть бути досліджені за допомогою ультразвукової діагностики з метою візуалізації рухливих гельмінтів. Лікування полягає у хірургічному видаленні гельмінта. Спеціальна медикаментозна терапія при дирофіляріозі не потрібна. У ряді випадків ураження можуть кальцинуватися без лікування.



Про сучасний стан проблеми малярії у світі розповів **заслужений лікар України, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Крамарьов**:

**Олександрович Крамарьов:**

— За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2019 р. в усьому світі на малярію захворіло 229 млн осіб, смертність досягла 409 тис. випадків. Особливо чутливими до малярії є діти до 5 років. У 2019 р. вони становили 67% усіх летальних випадків унаслідок малярії, 94% усіх випадків захворювання сталися в Африканському регіоні.

В Україні щороку реєструється близько 50 випадків малярії. Це громадяни України, які подорожували або працювали в ендемічних країнах, та іноземці.

На території нашої країни живуть комарі роду *Anopheles*, які є переносниками збудника малярії — малярійного плазмодія, тому в Україні можливий розвиток місцевих випадків малярії. Зміна світових кліматичних умов створює умови для подовження «сезону комарів», зокрема на узбережжі Азовського та Чорного морів. Запобігає спалаху малярії в Україні відсутність вільного резервуару інфекції та своєчасна діагностика й ізоляція інфікованих осіб.

Симптоми малярії зазвичай з'являються через 10-15 днів після укусу інфікованим комаром. Перші прояви, такі як лихоманка, головний біль, надмірне потовиділення, слабкість, можуть бути виражені слабо, що ускладнює первинне виявлення малярії. Також можуть виникати порушення травлення, нудота, блювання, діарея. Характерними ознаками всіх видів малярії є триада симптомів — гарячкові напади, гепатоспленомегалія, анемія.

У дітей, особливо перших трьох років життя, як правило, відсутні типові напади малярії. Еквівалентом нападу може бути гикавка. Рясне потовиділення для дітей не характерне. Замість ознобу можливі акроціаноз і похолодання кінцівок. Водночас часто наявні судороги, менінгеальні симптоми, виражені диспептичні розлади, біль у животі. Перебіг захворювання у дітей схильний до швидкого розвитку ексикозу. При пальпації відмічається болючість селезінки, можливий периспленіт чи інфаркт селезінки. Швидко прогресують анемія і виражений гепатолієнальний синдром.

У дітей частіше, ніж у дорослих, розвивається інфекційно-токсичний шок. При 4-денній малярії у дітей віком до 3 років може розвинути невротичний синдром, що має прогресуючий перебіг і резистентний до терапії.

Опірними **ознаками підозри на малярію** є:

- перебування в ендемічному районі за останні 2 роки та інтермітуючий характер температурної кривої тривалістю понад 5 днів при невідомому захворюванні;
- лихоманка неясного генезу, яка не піддається антибактеріальній, противірусній, протигрибковій терапії;
- підвищення температури тіла у хворих із малярією в анамнезі;
- прогресуюче збільшення селезінки та печінки;
- анемія при лихоманці неясного генезу;
- наявність у хворого ознобу, жару, потовиділення та класичної триади малярії.

При виявленні зазначених симптомів слід провести обстеження за допомогою паразитологічного методу («товста крапля») для визначення паразитемії. Аналіз бажано виконувати на піку лихоманки.

Головним напрямком лікування малярії є етіотропна терапія — призначення препаратів, що діють безпосередньо на малярійного плазмодія в організмі людини. Усі існуючі **препарати** поділяють на 3 стратегічні групи:

- гематошизотропні, які чинять згубну дію на еритроцитарні шизонтні форми плазмодіїв;
- гістошизотрофні, що вбивають тканинні шизонтні форми плазмодіїв;
- гамонтотропні, які знешкоджують гамонти і блокують спорогонію.

Для лікування гострих проявів малярії призначають гематошизотропні препарати, частіше хлорохін. Терапію проводять за схемою, рекомендованою ВООЗ.

Правильно обраний курс лікування малярії сприяє нормалізації температури тіла через 24-48 год і зникненню безстатевих форм паразитів із крові через 48-72 год. Протягом першого тижня лікування малярії рівень паразитемії визначають щодня. Наприкінці наступного тижня проводять контрольний підрахунок паразитемії. Протирецидивний курс терапії примахіном після курсу хлорохіну становить 14 днів.

У вересні 2021 року ВООЗ схвалила для дітей в Африканському регіоні першу вакцину проти малярії — Mosquirix. Вона містить частину білка *Plasmodium falciparum*, збудника тропічної малярії, що об'єднана з поверхневим антигеном вірусу гепатиту В. Вакцина призначається дітям у віці від 6 тижнів до 17 місяців для захисту від малярії та гепатиту В.



Цікаву та інформативну доповідь про геморагічну гарячку представив **доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук**

**Юрій Степанович Степановський**. Пропонуємо до уваги огляд частини доповіді про лихоманку Крим — Конго та хворобу Ебола.

— Геморагічна гарячка — рідкісне для нашого регіону захворювання. Проте воно є доволі поширеним у віддалених регіонах, куди іноді подорожують громадяни України. ВООЗ оцінює геморагічну гарячку як одну з наймасштабніших загроз глобальному здоров'ю людства.

Вірус Ебола — рідкісне смертельне захворювання, що уражує людей та людиноподібних мавп. Спалахи цієї інфекції реєструються не лише у країнах Африки. Як правило, випадки хвороби Ебола поза Африканським континентом є завезеними, і небезпека полягає в тому, що захворювання може поширюватися у віддалених регіонах за рахунок контакту здорових осіб, у тому числі медперсоналу, із хворим. Природний резервуар збудника залишається невідомим.

Сьогодні відомі 6 підтипів вірусу, 4 з яких є підтвердженими збудниками інфекції у людей: *Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus*, *Bundibugyo ebolavirus*. Передача інфекції відбувається через кров та біологічні

рідини (сечу, слину, блювотні маси, випороження, грудне молоко, піт, сперму); предмети, забруднені кров'ю чи біологічними рідинами хворої або померлої людини; через кров і біологічні рідини інфікованих кажанів та людиноподібних приматів. Захворювання не поширюється через повітря, воду, їжу чи комах.

Вірус потрапляє до організму через слизові оболонки носу, ротової порожнини, очі, відкриті рани, порізи, ссадни. Інкубаційний період, під час якого людина не є заразною, становить 2-21 день. Хворий стає небезпечним для оточуючих після появи перших симптомів захворювання.

Перші прояви неспецифічні — лихоманка, втома, артралгія, міалгія, головний біль. Далі приєднуються інші розлади: кашель, задишка, біль за грудиною, блювання, діарея, біль у животі, жовтяниця, біль у очах, сплутаність свідомості, кома. На 5-7 день хвороби з'являється геморагічний синдром, що проявляється тяжкими зовнішніми та внутрішніми кровотечами: кровоточивість ясен, кровохаркання, носові кровотечі, кровотечі з місця ін'єкцій, поява петехій і синців, гематурія, мелена, блювання кров'ю, вагінальна кровотеча. Для підтвердження діагнозу проводять імуноферментний аналіз (ІФА) з метою виявлення антигенів вірусу, реакцію сироваткової нейтралізації, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) або електронну мікроскопію.

Лікування еболавірусної інфекції симптоматичне та патогенетичне. Неспецифічна профілактика включає в себе жорсткі карантинні заходи в осередку інфекції, інфекційний контроль, відстеження контактів, спеціальний захисний одяг, інформаційні кампанії. У грудні 2020 р. для попередження розповсюдження хвороби Ебола була схвалена вакцина Ervebo проти *Zaire ebolavirus* в осіб старше 18 років, а в травні 2021р. — вакцина *Zabdeno-i-Mvabea* для використання у дітей від 1 року.

Іншою геморагічною гарячкою є Крим — Конго — вірусне захворювання, викликане *Nairovirus* із сімейства буньявірусів. Летальність сягає 40%. Трансмісія вірусу до людини здійснюється іксодовими кліщами від сільськогосподарських тварин. Також можлива передача вірусу від людини людині у результаті тісного контакту з кров'ю та біологічними рідинами інфікованої людини.

Інкубаційний період складає 1-3 дні при укусі кліща і 5-6 днів внаслідок інфікування через рани. Симптоми захворювання включають високу гарячку, міалгію, біль у суглобах, головний біль, фотофобію, збудження, сомнолентність, апатію, блювання. Зазвичай з 4-го дня приєднується геморагічний синдром, з'являються носові кровотечі, неконтрольовані кровотечі з місць ін'єкцій, утворюються великі синці і петехії. Тривалість кровотеч до двох тижнів із наступним розвитком поліорганної недостатності. Смерть, як правило, настає на другому тижні хвороби.

Діагностика захворювання включає ІФА, реакцію нейтралізації, ПЛР, виділення вірусу з культури клітин. Специфічне лікування геморагічної гарячки Крим — Конго відсутнє. Для профілактики захворювання рекомендовано носити захисний одяг світлого кольору, використовувати акарициди та репеленти, уникати місцевостей із високим розповсюдженням кліщів.

Наприкінці своєї доповіді Юрій Степанович також нагадав, що в Україні можлива діагностика тропічних хвороб, у тому хвороби Еболи, геморагічної гарячки Крим — Конго, хантавірусної інфекції, гарячки Денге, гарячки Чікунгунья, гарячки Західного Нілу та кліщового енцефаліту на базі української вірусологічної референс-лабораторії Центру громадського здоров'я України.

Підготувала **Ольга Загора**





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

## Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](#)



[t.me/HealthUAcom](#)



[@healthUAcom](#)







**ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA —**

**перша та єдина в Україні вакцина проти грипу, показана для пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців<sup>2</sup>**

**Ваксігріп® Тетра — перша і єдина вакцина від грипу, що показана, зокрема, для:<sup>1</sup>**

- Пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців шляхом вакцинування їхніх матерів під час вагітності

**Ваксігріп® Тетра також має показання для:<sup>1</sup>**

- Активної імунізації дорослих, зокрема вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців і старше

<sup>1</sup>. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій, РП №UA/16141/01/01, Наказ МОЗ України від 14.07.2017 №798 [зі змінами, Наказ МОЗ України від 18.08.2021 №1752]

<sup>2</sup>. Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=J07BB02>. Last accessed September 15, 2021

**Інформація\* про препарат ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA**

**Назва лікарського засобу.** ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована **Склад.** Influenza, inactivated, split virus; склад вакцини Ваксігріп® Тетра відповідає рекомендаціям B003 і рішенням Європейського Союзу стосовно складу вакцин проти грипу сезону 2021/2022 для Північної півкулі; 1 імунізуюча доза вакцини [0,5 мл] містить: діючі речовини: інактивований спліт-вірус грипу таких штамів\*: A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 - подібний [A/Victoria/2570/2019, IVR-215] 15 мкг ГА\*\* A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) - подібний [A/Tasmania/503/2020, IVR-221] 15 мкг ГА\*\* B/Phuket/3073/2013 - подібний [B/Phuket/3073/2013, дикий тип] 15 мкг ГА\*\* B/Washington/02/2019 - подібний [B/Washington/02/2019, дикий тип] 15 мкг ГА\*\* [\*культивовані на курячих ембріонах здорових курей, \*\*геммаглютинін]. Допоміжні речовини: буферний розчин (натрію хлорид; натрію гідрофосфат, дигідрат; калію дигідрофосфат; калію хлорид та вода для ін'єкцій). **Лікарська форма.** Суспензія для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Вакцини проти грипу, інактивовані, розщеплений вірус або поверхневий антиген. Код АТХ J07B B02. **Клінічні характеристики. Показання.** Вакцина Ваксігріп® Тетра показана для профілактики грипу, спричиненого двома підтипами вірусу грипу А та двома типами вірусу грипу В, які містяться в цій вакцині, для: активної імунізації дорослих, у тому числі вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців; пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців, матері яких були щеплені під час вагітності. Ваксігріп® Тетра слід використовувати відповідно до офіційних рекомендацій. При проведенні імунізації на території України стосовно схем імунізації, протипоказань та взаємодії з іншими медичними препаратами слід керуватися діючими наказами МОЗ України. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої діючої речовини та допоміжної речовини (див. розділ «Склад») або до будь-якого компонента вакцини, що може бути присутнім у слідовій кількості, таких як компоненти курячих яєць (овальбумін, курячий білок), неоміцин, формальдегід та октоксинол-9. Вакцинацію слід відкласти у разі захворювання, що супроводжується помірним або значним підвищенням температури (вище 38,0°C), або гострого захворювання. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією після вакцинації, про яку повідомлялося у всіх популяціях, включаючи групу дітей віком від 6 до 35 місяців, був біль в місці ін'єкції [від 52,8% до 56,5% у дітей віком від 3 до 17 років та у дорослих, 26,8% у дітей віком від 6 до 35 місяців та 25,8% в осіб літнього віку]. У субпопуляції дітей віком до 24 місяців найчастішою побічною реакцією була дратівливість (32,3%). У субпопуляції дітей віком від 24 до 35 місяців найчастіше повідомлялося про нездужання (26,8%). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл у попередньо заповненому шприці з прикріпленою голкою або без голки №1 у картонній коробці. **Виробники.** Санофі Пастер, Франція. Санофі-Авентіс Прайвіт Ко. Лтд., Платформа логістики та дистрибуції у м. Будапешт, Угорщина.

\* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій, РП №UA/16141/01/01, Наказ МОЗ України від 14.07.2017 №798 [зі змінами, Наказ МОЗ України від 18.08.2021 №1752]

Інформація для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Адреса компанії ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»: м. Київ, вул. Жилинська, 48-50А, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

MAT-UA-2101347 дата першого застосування 24.09.2021