

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

# ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

2(106)/2020

Передплатний індекс 09850

---

**MODERN PEDIATRICS. UKRAINE**



**СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА**

**КИЇВ 2020**





# LABEXPO

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень

# 7-9

## Жовтня 2020

Київ, Україна, Міжнародний виставковий центр, М Лівобережна

### В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- Науково-практичні конференції
- Семінари для фахівців
- Бізнес-програма для топ-менеджерів лабораторій
- Майстер-класи на стендах учасників



Загальнолабораторне обладнання



Лабораторні прилади та інструменти



Медична лабораторія



Експрес-діагностика



Вимірювальне обладнання



Лабораторний посуд



Реактиви, тест-системи



Лабораторні меблі



Автоматизація та програмне забезпечення



SMART Лабораторія



Очистка та фільтрація

## Профіль відвідувачів LABEXPO

- Клінічні лабораторії
- Фармацевтичне виробництво
- Харчова промисловість
- Ветеринарні лабораторії
- Косметичне та парфумерне виробництво
- Промислові компанії
- Водо- та екологічний моніторинг
- Криміналістика та експертиза



**Public Health**

Провідна Міжнародна виставка медичного обладнання, устаткування та технологій



**MTEC.Kyiv**

VIII Міжнародна виставка та конференція медичного туризму

Квиток на сайті [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua) Ваш промокод **MEDEXPERT**



Організатори: ITE Group Plc. та ДП «Прем'єр Експо»  
Тел.: +38 (044) 496-86-45  
E-mail: [ph@pe.com.ua](mailto:ph@pe.com.ua) | [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)



# ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води

**ХЬЮМЕР**  
ДЛЯ М'ЯКОГО  
ПРОМИВАННЯ  
НОСА  
100%  
МОРСЬКА ВОДА

№1 ВИБІР РОКУ 2013  
№1 ВИБІР РОКУ 2014  
№1 ВИБІР РОКУ 2015  
№1 ВИБІР РОКУ 2016  
№1 ВИБІР РОКУ 2017

**П'ЯТИРАЗОВИЙ  
ВИБІР РОКУ**

**ХЬЮМЕР**  
для гіпертонічного  
промивання  
НОСИ  
100%  
морської води  
Розфасовано 150 мл  
ПЕРТОНІЧНИЙ

**ХЬЮМЕР**  
ДЛЯ М'ЯКОГО  
ПРОМИВАННЯ  
НОСА  
100%  
МОРСЬКА ВОДА  
Розфасовано 150 мл  
ДЛЯ ДІТЕЙ

**ХЬЮМЕР**  
ДЛЯ М'ЯКОГО  
ПРОМИВАННЯ  
НОСА  
100%  
МОРСЬКА ВОДА  
Розфасовано 150 мл  
ДЛЯ ДОРОСЛИХ

Реклама медичних виробів Хьюмер 050 Гіпертонічний, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 150 для дітей. Декларації відповідності №H050/01/UA\* №H150/01/UA.  
Виробник «Лабораторія УРГО», Франція. Є протипоказання.  
«Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» є переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 роках.

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

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

# MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

## Scientific and Practical Journal

### Emeritus Editor

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

### Editor-in-Chief

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

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

### Chief Scientific Adviser

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

### Deputy Editor-in-Chief

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

### Scientific Editor

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

**Project Director** D.O. Bakhtiyarova

**Executive Editor** I.O. Sheiko

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

### EDITORIAL BOARD

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

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

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

### PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.3 from 11.03.2020

Passed for printing 26.03.2020

### Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13.95.  
Total circulation is 8,000 copies.  
Ord. No.27.03/01 from 27.03.2020  
Printed from the final films  
in the «Aurora-print» printing house,  
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44  
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

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

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal is reviewed by the Institute  
of Information Recording Problems of the National Academy of Science of Ukraine

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

**Kyiv 2020**

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

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

# СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

## СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

### Шеф-редактор

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

### Головний редактор

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

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

### Головний науковий консультант

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

### Заступник головного редактора

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

### Науковий редактор

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

**Директор проекту** Д.О. Бахтіярова

**Відповідальний редактор** І.О. Шейко

**Верстка та дизайн** В.С. Щербатих

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

### ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

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

**Затверджено** вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 11.03.2020, протокол №3

Підписано до друку 26.03.2020 р.

### Адреса для листування:

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

Формат 60х90/8. Папір офсетний.  
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.  
Загальний наклад 8 000 прим.  
Зам. № 27.03/01 від 27.03.2020  
Надруковано з готових фотоформ у типографії  
«Аврора-принт», м. Київ, вул. Причальна, 5,  
тел. (044) 550-52-44  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:  
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2020

© Бахтіярова Д.О., 2020

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

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

Київ 2020



НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY  
OF POSTGRADUATE EDUCATION

## СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

## СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

## MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

2(106)/2020

### ЗМІСТ

#### ПОЗИЦІЙНИЙ ЛИСТ

Спільна офіційна позиція ГС «Українська Академія Педіатричних Спеціальностей» та ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології» щодо проведення рутинної вакцинації (згідно календаря щеплень) дітей та дорослих в Україні в умовах спалаху COVID-19 та заходів, що скеровані на обмеження поширення на території України випадків захворювань спричинених новим коронавірусом (SARS-CoV-2)

#### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Косаківська І.А.

**Стан слухової функції у дітей з аденоїдними вегетаціями**

Кушніренко С.В.

**Вплив ранньої ренопротекції на сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок у дітей**

Шелевицька В.А., Мавропуло Т.К.,  
Мокія-Сербіна С.О.

**Фонокардіографія і відкрита артеріальна протока у недоношених новонароджених дітей**

Марунчин Т.А., Волоха А.П.

**Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями**

Марушко Ю.В., Злобинець А.С.,  
Долинна О.В., Гишак Т.В.

**Мелатонін- і кортизол-продукуюча функція у дітей із хронічним гастродуоденітом та первинною артеріальною гіпертензією**

Усачова О.В., Дралова О.А.,  
Пахольчук Т.М., Конакова О.В., Сіліна Є.А.

**Особливості перебігу серозних менингітів герпетичної етіології**

Стогова О.В., Руденко Н.М.,  
Ялинська Т.А., Мотречко О.О.

**Місце інструментальних методів дослідження діагностики анатомічних варіантів вродженої коригованої транспозиції магістральних артерій та у визначенні показань до різних типів хірургічного лікування вади**

### CONTENT

#### MISSION STATEMENT

- 6 Joint official position of the Public Association «Ukrainian Academy of Pediatric Specialties» and the NGO «All-Ukrainian Association of Pediatric Immunology» on routine vaccination (according to the vaccination schedule) of children and adults in Ukraine in the face of the COVID-19 outbreak and measures aimed at limiting the spread of cases of diseases caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) in Ukraine

#### ORIGINAL ARTICLES

- 8 Kosakivska I.A.  
**Auditory function in children with adenoid vegetations**
- 12 Kushnirenko S.V.  
**Influence of early renoprotections on slow progression of chronic kidney disease in children**
- 17 Shelevytska V.A., Mavropulo T.K.,  
Mokia-Serbina S.O.  
**Phonocardiography and patent ductus arteriosus in preterm infants**
- 25 Marunchyn T., Volokha A.  
**Clinical and immunological characteristics of children with primary hypogammaglobulinemia**
- 33 Marushko Yu.V., Zlobynets A.S.,  
Dolynna O.V., Hyshchak T.V.  
**Melatonin- and cortisol-producing function in children with chronic gastroduodenitis and primary arterial hypertension**
- 38 Usacheva E.V., Dralova A.A.,  
Pakholchuk T.N., Konakova O.V., Silina E.A.  
**Features of the course of serious meningites of herpetic etiology**
- 43 Stohova O., Rudenko N.,  
Yalynska T., Motrechko O.O.  
**The place of instrumental methods in making diagnosis of different types of congenitally corrected transposition of the great arteries and in determining indications for certain surgical operations of the congenital heart disease**

Дынник В.А.  
**Физическое и половое развитие девочек из зоны вооруженного конфликта как индикатор репродуктивного потенциала**

## ОГЛЯДИ

Турчина С.І., Шушляпіна О.В.,  
Косовцова Г.В., Шляхова Н.В.  
**Тиреоїдна дисфункція та дитяче ожиріння (огляд літератури і власні дослідження)**

Міщенко О.Я.  
**Мукоактивні препарати в лікуванні бронхіту у дітей: фокус на препарати з екстрактом плюща**

Кітам В.О., Янковський Д.С., Широбоков В.П.,  
Димент Г.С., Літовченко О.В., Шевченко Л.М.,  
Шевченко Т.В.  
**Використання методу полімеразної ланцюгової реакції реального часу для оцінки таксономічного складу мультикомпонентних пробіотиків, які використовуються у педіатрії**

Волосянко А.Б., Рейтмаєр М.Й., Іванишин Л.Я.  
**Історія терміну «ювенільний ревматоїдний артрит», його еволюція та сучасне трактування**

Міщенко О.Я.  
**Можливості підвищення ефективності фармакотерапії гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей**

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Мальська А.А., Куриляк О.Б.  
**Рідкісний випадок Тетради Фалло із відсутністю клапана легеневої артерії**

Дудник В.М., Звенігородська Г.Ю.,  
Андрікевич І.І., Мантак Г.І., Гумінська Г.С.,  
Степанкевич Т.П.  
**Туберозний склероз: клінічний випадок у практиці дитячого нефролога**

## ПЕДАГОГІКА

Лісецька І.С.  
**Роль студентського наукового гуртка у підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів**

50 Dynnik V.A.  
**Physical and sexual development of girls from armed conflict zone as an indicator of reproductive potential**

## REVIEWS

56 Turchina S.I., Shushlyapina E.V.,  
Kosovtsova A.V., Shlyakhova N.V.  
**Thyroid Dysfunction and Childhood Obesity (literature review and own research)**

63 Mishchenko O.Ya.  
**Mucoactive drugs in the treatment of bronchitis in children: focus on drugs with ivy extract**

69 Kitam V.O., Yankovsky D.S., Shirobokov V.P.,  
Dymant G.S., Litovchenko O.V.,  
Shevchenko L.M., Shevchenko T.V.  
**Using real-time polymerase chain reaction for taxonomic and quantitative analysis of multicomponent probiotics that are used in pediatrics**

83 Volosyanko A.B., Reitmeyer M.I., Ivanyshyn L.Ya.  
**History of the term «juvenile rheumatoid arthritis», its evolution and modern interpretation**

89 Mishchenko O.Ya.  
**Opportunities for increasing effectiveness of pharmacotherapy of acute respiratory viral infections in children**

## CLINICAL CASE

93 Andriana Malska, Olga Kurilyak  
**A rare case of tetralogy of Fallot with absent Pulmonary valve**

100 Dudnyk V., Zvenigorodska G.,  
Andrikevych I., Mantak H., Guminska H.,  
Stepankevych T.  
**Tuberous sclerosis: a clinical case in practice of pediatric nephrologist**

## PEDAGOGY

104 Lisecka I.S.  
**The role of the student scientific circle in the preparation of future highly qualified specialists**



## Спільна офіційна позиція

### **ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей» та ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології» щодо проведення рутинної вакцинації (згідно з календарем щеплень) дітей та дорослих в Україні в умовах спалаху COVID-19 та заходів, що скеровані на обмеження поширення на території України випадків захворювань, спричинених новим коронавірусом (SARS-CoV-2)**

Підставою для спільної позиції щодо проведення рутинної вакцинації (згідно з календарем щеплень) дітей та дорослих в Україні в умовах спалаху COVID-19 та заходів, що скеровані на обмеження поширення на території України випадків захворювань, спричинених новим коронавірусом (SARS-CoV-2), є питання, які надходять як від медичної спільноти, так і від громадян.

При підготовці даної позиції ми керувалися чинним наказом МОЗ України №2070 від 11.10.2019 р. «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні та Переліку медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень» (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1182-19>) та «Керівництвом з планової імунізації на час пандемії COVID-19 у Європейському регіоні ВОЗ» від 20.03.2020 р. (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/rotavirus/publications/2020/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region-2020>).

Нижченаведені позиції ґрунтуються на необхідності забезпечити захист від інфекцій, що попереджаються вакцинацією. Будь-яке порушення в проведенні рутинної вакцинації, навіть на короткий час, призведе до зростання числа сприйнятливих осіб і, як наслідок, виникнення спалахів або зростання випадків вакцинокерованих інфекцій, у тому числі й випадків із важким перебігом вакцинокерованих інфекційних хвороб, що потребуватимуть госпіталізації, проведення інтенсивної терапії. В умовах розгортання спалаху COVID-19 значно зростає навантаження на мережу надання медичної допомоги та, відповідно, існують ризики кадрового дефіциту медичних працівників, дефіциту ліжкового фонду в стаціонарах, зниження спроможності надавати своєчасну, якісну та в достатньому обсязі допомогу. За цих умов можливе відволікання медичних працівників, персоналу медичних закладів на надання медичної допомоги пацієнтам з інфекціями, що можуть бути попереджені шляхом вакцинації. Крім того, як показує світовий досвід, перебіг інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, може ускладнюватися бактеріальною суперінфекцією. Це обтяжує стан пацієнта, додатково потребує призначення антибіотиків та довшої вентиляційної підтримки.

У зв'язку з вищенаведеним, ми висловлюємо свою позицію:

1. Ми підтримуємо дії КМУ та, зокрема, МОЗ України, скеровані на боротьбу зі спалахом COVID-19, та заходи, що скеровані на обмеження поширення на території України випадків захворювань, спричинених новим коронавірусом (SARS-CoV-2).

2. Закликаємо дотримуватися чинних рекомендацій МОЗ України, а саме п.5.4 «Вакцинація під час контакту з інфекційним хворим» наказу МОЗ України №2070 від 11.10.2019 р. «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні та Переліку медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень», у якому зазначено, що контакт з інфекційним хворим, карантинні заходи не є протипоказанням до проведення рутинної вакцинації дітей та дорослих, вакцинація дозволена.



3. Для зменшення кількості відвідувань бажане введення одночасно кількох вакцин, у тому числі комбінованих вакцин.

4. Не обмежувати доступність до вакцинації рекомендованими вакцинами, вакцинації за станом здоров'я.

5. Зважаючи на спільність контингенту щодо важкого перебігу COVID-19 та схильності до інвазивної пневмококової інфекції, ускладненого перебігу грипу, рекомендуємо надавати пріоритетність вакцинації проти грипу та пневмококової інфекції. А саме: особи віком старше 65 років (основна група ризику важкого перебігу COVID-19), особи із супутніми захворюваннями (вади серця, хронічні захворювання легень, аспленія), у т.ч. ВІЛ-інфіковані пацієнти, пацієнти із первинними (вродженими) імунodefіцитами.

6. Вчасна ревакцинація для профілактики правця, особливо перед початком сезону польових робіт, рибальства, полювання та туризму. Найвища захворюваність та смертність від цієї інфекції відмічається саме в осіб літнього віку, які традиційно задіяні у сільськогосподарській діяльності на присадибних ділянках. Лікування генералізованих форм потребує тривалої респіраторної підтримки за допомогою апарату ШВЛ. У зв'язку з очікуваним дефіцитом апаратів ШВЛ в умовах пандемії COVID-19, вакцинація усіх дорослих пацієнтів без вікових обмежень є завданням лікарів первинної ланки.

7. При організації проведення вакцинації в закладах охорони здоров'я необхідно суворо дотримуватися правил інфекційного контролю.

8. Для забезпечення захисту медичних працівників та осіб, що потребують вакцинації, рекомендуємо дотримуватися наступних правил:

8.1. Обмежити відвідування закладу охорони здоров'я без нагальної потреби. Разом з тим вважаємо, що відвідування медичного закладу з метою отримання вакцинації є виправданим в умовах пандемії COVID-19.

8.2. Мінімізувати до раціонального візити пацієнтів до закладу охорони здоров'я. При цьому використовувати кожний візит до закладу охорони здоров'я для можливості отримати щеплення.

8.3. Розділяти маршрути осіб, що звернулися до закладу охорони здоров'я з приводу отримання вакцинації, планового огляду, та осіб, що звернулися з інших причин. У разі неможливості забезпечити окремі маршрути пацієнтів, визначити години для прийому осіб, що звертаються з приводу гострого захворювання, та осіб, що звертаються для проведення вакцинації.

8.4. Чітко визначати час візиту для проходження щеплення з метою уникнення черг. У випадку черги забезпечити відстань між відвідувачами щонайменше одного метра (оптимально — 1,5–2 м).

8.5. Медичний персонал має проводити огляд перед вакцинацією, при проведенні вакцинації з використанням засобів індивідуального захисту (медична маска, захисні окуляри/щиток, рукавички, медичний халат/костюм).

8.6. На період проведення карантинних заходів щодо COVID-19 не рекомендовано проводити вакцинацію особам з респіраторними симптомами.

9. Позиція може змінюватися відповідно до зміни ситуації з COVID-19.

*Марина Маменко*

Голова правління ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей», професор, д.мед.н.

*Людмила Чернишова*

Голова правління ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології», професор, д.мед.н.

УДК 616.28-008.1-066:616-323-007.67]-085.2

**І.А. Косаківська**

## Стан слухової функції у дітей з аденоїдними вегетаціями

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):8-11; doi 10.15574/SP.2020.106.8

**For citation:** Kosakivska IA. (2020). Auditory function in children with adenoid vegetations. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 8-11. doi 10.15574/SP.2020.106.8

При поширенні гіпертрофованої лімфоїдної тканини на співустья слухових труб має місце порушення вентиляції барабанної порожнини, що в подальшому призводить до зниження слуху і розвитку секреторного середнього отиту.

**Мета:** оцінка слуху у дітей з аденоїдними вегетаціями та ефективності аденотомії при секреторному отиті.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням у клініці перебувало 239 дітей з аденоїдними вегетаціями II–III ступеня віком від 2 до 15 років. Гіпертрофія піднебінних мигдаликів II–III ступеня мала місце у 92 (38,5%), хронічний тонзиліт — у 42 (17,6%) пацієнтів. Дітям з підозрою на зниження слуху проводилось аудіометричне або імпедансометричне дослідження слуху, залежно від віку. Усі діти були прооперовані під ендотрахеальним наркозом під ендоскопічним контролем.

**Результати.** Імпедансометричне дослідження проведено у 101 пацієнта. Тимпанограми типу «А» мали 20 осіб (19,8% випадків), «С» — 25 осіб (24,8% випадків), «В» — 56 осіб (55,4%).

Після аденотомії за запропонованою методикою слух відновився або покращився у всіх пацієнтів із секреторним отитом. Лише у 12 дітей були зареєстровані тимпанограми типу «С», що свідчить про високу ефективність хірургічного лікування. В основній групі тимпанограми типу «С» після лікування спостерігались у 8 (4%), а в групі порівняння — у 6 (8,2%) пацієнтів.

**Висновки.** За даними акустичної імпедансометрії у 81 (33,9%) пацієнта із аденоїдними вегетаціями були виявлені зміни в звукопровідній системі слухового аналізатора, характерні для секреторного середнього отиту. Результати імпедансометрії слід враховувати як додатковий критерій при визначенні показань до аденотомії у дітей.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** аденоїдні вегетації, слух, секреторний отит, лікування, діти.

### Auditory function in children with adenoid vegetations

**І.А. Kosakivska**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

When hypertrophied lymphoid tissue is spread to the auditory tube, there is a decrease in ventilation of the tympanic cavity, which further leads to a decrease in hearing and the development of secretory otitis media.

**The purpose** of the study was to investigate hearing in children with adenoid vegetations and evaluate the effectiveness of adenotomy in secretory otitis.

**Material and methods.** Under our observation, the clinic had 239 children with adenoid vegetations of grade II–III ranging in age from 2 to 15 years. Hypertrophy of the palatine tonsils of the II–III degree occurred in 92 (38.5%), chronic tonsillitis — in 42 (17.6%) patients. Children with suspected hearing loss were either audiometric or impedansometric for hearing, depending on age. All children underwent endotracheal anesthesia under endoscopic control.

**Results.** An impedance test was performed in 101 patients. Tympanograms of type «A» had 20 people (19.8% of cases), «C» — 25 people (24.8% of cases), «B» — 56 people (55.4%).

After adenotomy according to the proposed method, hearing was restored or improved in all patients with secretory otitis. Only 12 children were registered with type C tympanograms, which indicates high efficiency of surgical treatment. In the C group, tympanograms after treatment were observed in 8 (4%) patients and in the comparison group in 6 (8.2%) patients.

**Conclusions.** According to acoustic impedansometry, 81 (33.9%) patients with adenoid vegetations revealed changes in the auditory analyzer system characteristic of secretory otitis media. Impedansometry results should be considered as an additional criterion in determining the indications for adenotomy in children.

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

No conflict of interest was declared by the author.

**Key words:** adenoid vegetation, hearing, otitis media, treatment, children.

### Состояние слуховой функции у детей с аденоидными вегетациями

**І.А. Косаківська**

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

При распространении гипертрофированной лимфоидной ткани на соустья слуховой трубы имеет место снижение вентиляции барабанной полости, что в дальнейшем приводит к снижению слуха и развитию секреторного среднего отита.

**Цель:** исследование слуха у детей с аденоидными вегетациями и оценка эффективности аденотомии при секреторном отите.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением в клинике находилось 239 детей с аденоидными вегетациями II–III степени в возрасте от 2 до 15 лет. Гипертрофия небных миндалин II–III степени имела место у 92 (38,5%), хронический тонзиллит — у 42 (17,6%) пациентов. Детям с подозрением на снижение слуха проводилось аудиометрическое или импедансометрические исследования слуха, в зависимости от возраста. Все дети были прооперированы под эндотрахеальным наркозом под эндоскопическим контролем.

**Результаты.** Импедансометрическое исследование проведено у 101 пациента. Тимпаногаммы типа «А» выявлены у 20 человек (19,8% случаев), «С» — у 25 человек (24,8% случаев), «В» — у 56 человек (55,4%).

После аденотомии по предложенной методике слух восстановился или улучшился у всех пациентов с секреторным отитом. Лишь у 12 детей были зарегистрированы тимпаногаммы типа «С», что свидетельствует о высокой эффективности хирургического лечения. В основной группе тимпаногаммы типа «С» после лечения наблюдались у 8 (4%), а в группе сравнения — у 6 (8,2%) пациентов.



**Выводы.** По данным акустической импедансометрии у 81 (33,9%) пациента с аденоидными вегетациями были обнаружены изменения в звукопроводящей системе слухового анализатора, характерные для секреторного среднего отита. Результаты импедансометрии следует учитывать как дополнительный критерий при определении показаний к аденотомии у детей.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** аденоидные вегетации, слух, секреторный отит, лечение, дети.

### Вступ

Аденоїдні вегетації є найпоширенішим захворюванням у дитячому віці [1,5]. Насамперед аденоїдні вегетації негативно впливають на носове дихання внаслідок зменшення просвіту хоан. У деяких випадках аденоїдні вегетації поширюються через хоани в порожнину носа [2,4]. При поширенні гіпертрофованої лімфоїдної тканини на співустья слухових труб має місце порушення вентиляції барабанної порожнини, що в подальшому призводить до зниження слуху і розвитку секреторного середнього отиту [3–4,6].

Враховуючи той факт, що аденоїдні вегетації можуть порушувати функцію слухової труби, за наявності скарг на зниження слуху у дитини проводили дослідження слуху у даної категорії дітей до і після операції.

**Метою** дослідження була оцінка слуху у дітей з аденоїдними вегетаціями та ефективності аденотомії при секреторному отиті.

### Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням у клініці перебували 239 дітей з аденоїдними вегетаціями II–III ступеня віком від 2 до 15 років. Дівчаток було 111, хлопчиків — 128. В основній групі було 175 дітей, у групі порівняння — 64.

Гіпертрофія піднебінних мигдаликів II–III ступеня мала місце у 92 (38,5%), хронічний тонзиліт — у 42 (17,6%) пацієнтів.

Дітям з підозрою на зниження слуху проводилось аудіометричне або імпедансометричне дослідження слуху, залежно від віку.

Аудіометричне дослідження виконували у звукоізолюваній камері з рівнем фонового шуму, який не перевищував 30 дБ, за допомогою клінічного аудіометра АС-40 фірми Interacoustics (Данія). Обсяг дослідження включав визначення шепітної та розмовної мови, виконання дослідів Вебера, Ріне, Бінга та Федерічі, порогову тональну аудіометрію з подачею звукових сигналів по повітряній та кістковій провідності в діапазоні 0,125–8 кГц, надпорогову тональну аудіометрію. Старшим дітям також проводили мовну аудіометрію (визначення 50% порогу розбірливості тесту числівників за

методикою Харшака по повітряній та кістковій провідності і визначення стану 100% розбірливості мови за даними словесного тесту з використанням таблиць Г.І. Грінберга та Л.Р. Зіндера).

Імпедансометричне дослідження проводилось на клінічному імпедансометрі Siemens SD 30 (Німеччина) за стандартною методикою. Обстеження включало тимпанометрію і реєстрацію акустичного рефлексу внутрішньовушних м'язів при іпсі-контралатеральній стимуляції на частотах 0,5; 1,0; та 2,0. При проведенні акустичної імпедансометрії бралися до уваги кількісні показники динамічної тимпанометрії (значення компліансу та інтратимпанального тиску), а також порогові характеристики акустичного рефлексу внутрішньовушних м'язів (АРВМ). Якісну оцінку типів отриманих тимпанограм проводили за класифікацією Jerger та співавт. (1973) та за I. Jerger, — A, B, C (1970); Liden, — D, E (1969) [8].

Оскільки в деяких випадках ми отримували несиметричні тимпанограми, то при аналізі результатів враховували як кількість осіб, так і кількість вух.

Усі діти були прооперовані під ендотрахеальним наркозом під ендоскопічним контролем. В основній групі під час аденотомії використовували електрозварювальну технологію, а в групі порівняння аденоїдні вегетації видаляли аденотомом Бекмана та, за необхідності, іншими ріжучими інструментами.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів імпедансометричного дослідження у 101 пацієнта показав наступне: тимпанограми типу «А» мали 20 осіб (40 вух, 19,8% випадків), у 25 осіб (38 вух, 24,8% випадків) реєструвалася тимпанограма типу «С», у 56 осіб (89 вух, 55,4%) нами була зареєстрована тимпанограма типу «В» (рис. 1).

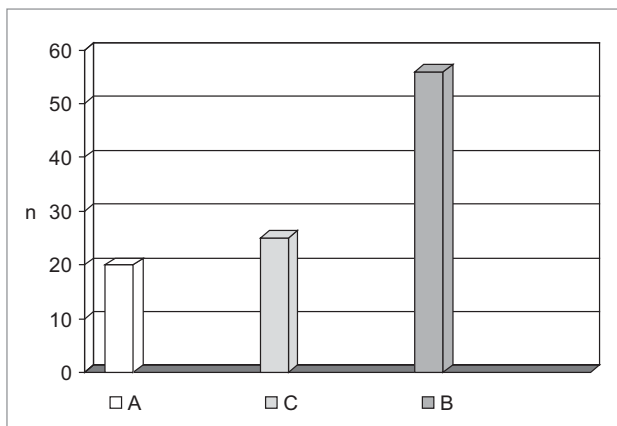


Рис. 1. Типи тимпанограм у дітей з аденоїдними вегетаціями

Тобто секреторний середній отит був виявлений у 81 (33,9%) пацієнта з аденоїдними вегетаціями.

При оцінці якісних характеристик акустичної імпедансометрії до аналізу бралися пацієнти з тимпанограмами типів «А» та «С». З табл. 1 видно, що в групі досліджуваних дітей, у яких реєструвалися тимпанограми типу «С», спостерігаються достовірно значущі величини компліансу порівняно з контрольною групою здорових дітей та з групою досліджуваних дітей з аденоїдними вегетаціями, у яких реєструвалися тимпанограми типу «А». Так, компліанс у досліджуваних дітей з аденоїдними вегетаціями, у яких реєструвалися тимпанограми типу «С», був  $0,49 \pm 0,03$  см<sup>3</sup>; у групі досліджуваних дітей з аденоїдними вегетаціями, у яких реєструвалися тимпанограми типу «А», був  $0,56 \pm 0,04$  см<sup>3</sup>, а в контрольній групі здорових дітей —  $0,75 \pm 0,04$  см<sup>3</sup>; відповідно  $t=3,36$  і  $t=5,20$ ;  $p<0,01$ , тобто виявлена достовірно значуща різниця в зазначених показниках.

Спостерігається різниця і в діапазонах інтратимпанального тиску в групі досліджуваних дітей з аденоїдними вегетаціями, у яких реєструвалися тимпанограми типу «С», порівняно із здоровими дітьми.

Таблиця 1  
Значення компліансу у здорових дітей та з аденоїдними вегетаціями залежно від зареєстрованого у них типу тимпанограми ( $M \pm m$ ) та діапазон інтратимпанального тиску

| Група    | Значення компліансу, см <sup>3</sup> | Діапазон інтратимпанального тиску, dPa |
|----------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| A (n=40) | $0,56 \pm 0,04$                      | -35 +45                                |
| C (n=30) | $0,49 \pm 0,03$                      | -170 -55                               |
| K (n=20) | $0,75 \pm 0,04$                      | -25 +45                                |
| t (A-K)  | 1,40                                 |                                        |
| t (C-K)  | 5,20*                                |                                        |
| t (A-C)  | 3,36*                                |                                        |

Примітка: t — коефіцієнт достовірності; \* —  $p<0,01$ , величини достовірно відрізняються між собою.

Зазначимо, що у всіх пацієнтів з тимпаногомамою типу «А» реєструвався АРВМ, а серед пацієнтів з тимпаногомамою типу «С» реєструвався лише на 14 вухах. Пацієнти з підгрупи «В» нами до аналізу не бралися. Як видно з табл. 2, достовірної різниці між пороговими показниками АРВМ у досліджуваних групах не виявлено.

За даними акустичної імпедансометрії у пацієнтів з аденоїдними вегетаціями були виявлені зміни в звукопровідній системі слухового аналізатора, характерні для секреторного середнього отиту, про що, безумовно, свідчить наявність у таких хворих тимпанограм типу «В» та «С». Виявлені при акустичній імпедансометрії порушення в звукопровідній системі слухового аналізатора слід першочергово враховувати при виборі своєчасних адекватних лікувально-профілактичних заходів у дітей з аденоїдними вегетаціями.

Усі діти були прооперовані нами під ендотрахальним наркозом. Ускладнень, пов'язаних з проведенням загальної анестезії, не зареєстровано.

Під час аденотомії у пацієнтів з тимпанограмами «В» виконували тимпанопунцію з промиванням барабанної порожнини розчином антибіотика з дексаметазоном. При виявленні

Таблиця 2  
Порогові значення АРВМ у здорових дітей та з аденоїдними вегетаціями залежно від зареєстрованого типу тимпанограми ( $M \pm m$ )

| Група    | Порогові показники АРВМ, дБ |                  |                  |                             |                  |                  |
|----------|-----------------------------|------------------|------------------|-----------------------------|------------------|------------------|
|          | Іпсилатеральна стимуляція   |                  |                  | Контралатеральна стимуляція |                  |                  |
|          | 0,5 кГц                     | 1 кГц            | 2 кГц            | 0,5 кГц                     | 1 кГц            | 2 кГц            |
| A (n=40) | $91,23 \pm 5,38$            | $89,46 \pm 3,47$ | $92,32 \pm 4,78$ | $92,33 \pm 3,56$            | $91,24 \pm 4,27$ | $93,23 \pm 3,15$ |
| C (n=14) | $93,64 \pm 6,77$            | $93,34 \pm 5,66$ | відсутній        | $93,47 \pm 4,58$            | $95,45 \pm 4,21$ | відсутній        |
| K (n=20) | $88,37 \pm 3,53$            | $90,28 \pm 2,96$ | $90,25 \pm 2,44$ | $89,68 \pm 3,33$            | $90,27 \pm 2,16$ | $90,25 \pm 2,85$ |
| t (A-K)  | 0,44                        | 0,18             | 0,39             | 0,54                        | 0,20             | 0,70             |
| t (C-K)  | 0,69                        | 0,48             | —                | 0,67                        | 1,09             | —                |
| t (A-C)  | 0,28                        | 0,58             | —                | 0,20                        | 0,70             | —                |

непрохідності слухової труби (8 пацієнтів) проводили шунтування барабанної порожнини на термін до року. При виявленні гіпертрофії трубних валиків виконували їх електротермоадгезію під ендоскопічним контролем за допомогою біполярного пристрою власної конструкції (рис. 2) [7], що дозволяло покращити прохідність слухової труби та відновити слух.

На рис. 3 наведені результати тимпанометрії до і після аденотомії. Як видно на рисунку, після аденотомії за запропонованою методикою слух відновився або покращився у всіх пацієнтів із секреторним отитом. Лише у 12 (11,9%) дітей були зареєстровані тимпанограми типу «С», що свідчить про високу ефективність хірургічного лікування. В основній групі тимпанограми типу «С» після лікування спостерігались у 8 (4%), а в групі порівняння — у 6 (8,2%) пацієнтів.

Після аденотомії за запропонованою методикою під ендоскопічним контролем з використанням електрозварювальної технології значно зменшилась інтраопераційна крововтрата, не спостерігалась післяопераційна кровотеча, у всіх випадках було відновлено носове дихання, відновився або покращився слух, не спостерігалось рецидиву аденоїдних вегетацій. При проведенні аденотомії за традиційною методикою мали місце рецидиви захворювання у 4 (5,5%) випадках.

### Висновки

1. За даними акустичної імпедансометрії у 81 (33,9%) пацієнта з аденоїдними вегетаціями



Рис. 2. Біполярний пристрій для операцій на трубних валиках

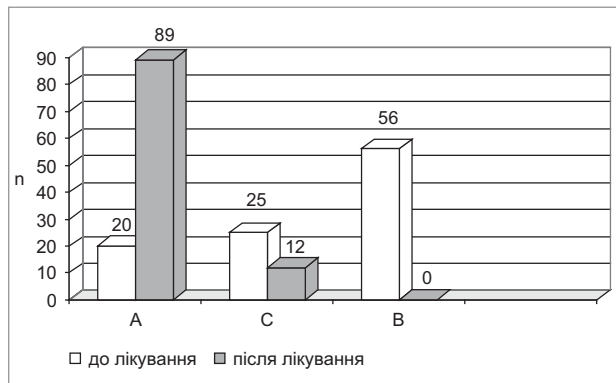


Рис. 3. Типи тимпанограм у дітей з аденоїдними вегетаціями до і після хірургічного лікування

були виявлені зміни у звукопровідній системі слухового аналізатора, характерні для секреторного середнього отиту, про що свідчить наявність у 25 хворих (38 вух) тимпанограм типу «С» та у 56 дітей (89 вух) — типу «В».

2. У дітей з аденоїдними вегетаціями доцільно проводити дослідження слухової функції, насамперед імпедансометрію, та враховувати її результати як додатковий критерій при визначенні показань до аденотомії у дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bezshapochnyi SB, Gasyuk YuA, Smeyanov EV. (2017). Giperplaziya i vospalenie glotочноy mindalinyi. Kiev: Logos [Безшапочный СБ, Гасюк ЮА, Смейанов ЕВ. (2017). Гиперплазия и воспаление глоточной миндалины. Киев: Логос: 123].
2. Kosakivska IA. (2016). Pharyngeal tonsil hypertrophy, choanal polyps simulates. *Sovremennaya Pediatriya*.5(77): 137–138 [Косаківська ІА. (2016). Гіпертрофія глоткового мигдалика, що імітує хоанальний поліп. *Современная педиатрия*. 5(77): 137–138] doi 10.15574/SP.2016.77.137
3. Kosakivska IA. (2018). Experience in the implementation of adenotomy in children *Sovremennaya Pediatriya*.8(96): 37–41 [Косаківська ІА. (2018). Досвід виконання аденотомії у дітей. *Современная педиатрия*. 8(96): 37–41] doi 10.15574/SP.2018.96.37
4. Kosakivska IA. (2018). Diagnostics difficulties of adenoid vegetations in children. *Sovremennaya Pediatriya*. 5(93): 11–13 [Косаківська ІА. (2018). Труднощі діагностики аденоїдних вегетацій у дітей. *Современная педиатрия*. 5(93): 11–13] doi 10.15574/SP.2018.93.11
5. Laiko AA, Zabolotnyi DI, Melnykov OF et al. (2010). Adenoidyt. Kyiv: Lohos [Лайко АА, Заболотний ДІ, Мельников ОФ та ін. (2010). Аденоїдит. Київ: Логос: 178].
6. Laiko AA, Kosakovskiy AL, Zabolotna DD et al. (2013). Dytiacha otorinolarynhologhiia: Natsionalnyi pidruchnyk. Za red. Laika AA. Kyiv: Lohos [Лайко АА, Косаковський АЛ, Заболотна ДД та ін. (2013). Дитяча оториноларингологія: Національний підручник. За ред. Лайка АА. Київ: Логос: 576].
7. Patent Ukrainy na korysnu model № 114693. MPK (2006.01) A61V18/04, A61V18/14. Prystrii dlia koahuliatsii / I.A. Kosakivska (Ukraina). – Zaiavleno 26.10.2016; Opubl. 10.03.2017 r. Biul. № 5 [Патент України на корисну модель № 114693. МПК (2006.01) A61V18/04, A61V18/14. Пристрій для коагуляції / І.А. Косаківська (Україна). – Заявлено 26.10.2016; Опубл. 10.03.2017 р. Бюл. № 5]. Jerger JF, Antony I, Jerger S, Grump B. (1973). Studies in impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*.99: 165–171.

### Відомості про авторів:

Косаківська Ілона Анатоліївна — к.мед.н., доц. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: +38(044) 2369448  
Стаття надійшла до редакції 11.12.2019 р.; прийнята до друку 19.03.2020 р.



УДК 616.61-002.2-053.2-08-035:615.225

**С.В. Кушніренко**

## Вплив ранньої ренопротекції на сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок у дітей

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):12-16; doi 10.15574/SP.2020.106.12

**For citation:** Kushnirenko SV. (2020). Influence of early renoprotections on slow progression of chronic kidney disease in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 12-16. doi 10.15574/SP.2020.106.12

**Мета:** оцінити вплив ранньої ренопротекції на сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей.

**Матеріали і методи.** Досліджено вплив 5-річної ренопротекторної терапії інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) еналаприлом із розрахунку 0,2–0,4 мг/кг/добу на сповільнення прогресування ХХН 1 ст. у 25 дітей на підставі вивчення динаміки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), рівня цистатину С (Цс С), рівня екскреції альбуміну (РЕА), співвідношення альбумін/креатинін (САК), добової протеїнурії (ДП), рівня сироваткового калію (СК).

**Результати.** Застосування еналаприлу знизило РЕА у добовій сечі з  $141,4 \pm 10,1$  мг/24 год до  $67,5 \pm 6,1$  мг/24 год через п'ять років лікування ( $p < 0,001$ ). САК у добовій сечі зменшилось з  $2,52 \pm 0,31$  мг/ммоль до  $1,43 \pm 0,18$  мг/ммоль через п'ять років ренопротекторної терапії ( $p < 0,01$ ). Під впливом лікування збільшувався рівень ШКФ у середньому на  $4-8$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> порівняно з вихідними даними (через один рік —  $p < 0,01$ ; через п'ять років —  $p < 0,05$ ). Динаміка Цс С продемонструвала достовірне зниження значень даного показника з  $0,77 \pm 0,0016$  мг/л до  $0,7 \pm 0,013$  мг/л через один рік ( $p < 0,001$ ) і до  $0,71 \pm 0,014$  мг/л через п'ять років ( $p < 0,01$ ) ренопротекторної терапії. Концентрація СК під час лікування знаходилась у межах референтних значень у 92,0% хворих. Протягом року сповільнення прогресування ХХН 1 ст. досягнуто у 88,0% хворих, протягом 5 років — у 92,0% хворих.

**Висновки.** Ранній антипротеїнуричний ефект ІАПФ пов'язаний із довготривалим збереженням функції нирок у дітей з ХХН. Зниження альбумінурії, САК і протеїнурії слід вважати важливою метою при лікуванні ХХН у дітей.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, діти, ренопротекція, еналаприл, швидкість клубочкової фільтрації, цистатин С, рівень екскреції альбуміну, співвідношення альбумін/креатинін, сироватковий калій.

### Influence of early renoprotections on slow progression of chronic kidney disease in children

**S.V. Kushnirenko**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Objective:** to evaluate the effect of early renoprotection on slowing the progression of chronic kidney disease in children (CKD).

**Materials and methods.** The effect of 5-year renoprotective therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor), enalapril, at a rate of 0.2–0.4 mg/kg per day, on the slowdown of the progression of CKD 1 st. in 25 children, based on a study of the dynamics of glomerular filtration rate (GFR), cystatin C (Cs C) level, albumin excretion rate (AER), albumin-to-creatinine ratio (ACR), 24-hour proteinuria, and serum potassium (SP) level.

**Results.** The use of enalapril reduced AER in daily urine from  $141.4 \pm 10.1$  mg/24 hours. up to  $67.5 \pm 6.1$  mg/24 hours after 5 years of treatment ( $p < 0,001$ ). ACR in daily urine decreased from  $2.52 \pm 0.31$  mg/mmol to  $1.43 \pm 0.18$  mg/mmol after 5 years of renoprotective therapy ( $p < 0,01$ ). Under the influence of treatment, the level of GFR increased on average by  $4-8$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in comparison with the initial data (after 1 year —  $p < 0,01$ ; after 5 years —  $p < 0,05$ ). The dynamics of Cs C showed a significant decrease in the values of this indicator from  $0.77 \pm 0.0016$  mg/l to  $0.7 \pm 0.013$  mg/l after 1 year ( $p < 0,001$ ) and to  $0.71 \pm 0.014$  mg/l after 5 years ( $p < 0,01$ ) renoprotective therapy. The concentration of SC during treatment was within the reference values in 92.0% of patients. After 1 year and slowing the progression of CKD 1 tbps. achieved in 88.0% of the examined patients, after 5 years — in 92.0% of patients.

**Summary.** The early antiproteinuric effect of ACE inhibitors is associated with prolonged preservation of renal function in children with CKD. Reducing albuminuria, ACR and proteinuria should be considered an important goal in the treatment of CKD in children.

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

No conflict of interest was declared by the author.

**Key words:** chronic kidney disease, children, renoprotection, enalapril, glomerular filtration rate, cystatin C, albumin excretion rate, albumin-to-creatinine ratio, serum potassium.

### Влияние ранней ренопротекции на замедление прогрессирования хронической болезни почек у детей

**С.В. Кушніренко**

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

**Цель:** оценить влияние ранней ренопротекции на замедление прогрессирования хронической болезни почек у детей (ХБП).

**Материалы и методы.** Исследовано влияние 5-летней ренопротекторной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприлом из расчета 0,2–0,4 мг/кг/сутки на замедление прогрессирования ХБП 1 ст. у 25 детей на основании изучения динамики скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровня цистатина С (Цс С), уровня экскреции альбумина (УЭА), соотношения альбумин/креатинин (САК), суточной протеинурии (СП), уровня сывороточного калия (СК).

**Результаты.** Использование эналаприла снизило УЭА в суточной моче с  $141,4 \pm 10,1$  мг/24 ч до  $67,5 \pm 6,1$  мг/24 ч через пять лет лечения ( $p < 0,001$ ). САК в суточной моче уменьшилось с  $2,52 \pm 0,31$  мг/ммоль до  $1,43 \pm 0,18$  мг/ммоль через пять лет ренопротекторной терапии ( $p < 0,01$ ). Под влиянием лечения увеличился уровень СКФ в среднем на  $4-8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с исходными данными (через один год —  $p < 0,01$ ; через пять лет —  $p < 0,05$ ). Динамика Цс С продемонстрировала достоверное снижение значений данного показателя с  $0,77 \pm 0,0016$  мг/л до  $0,7 \pm 0,013$  мг/л через один

год ( $p < 0,001$ ) и до  $0,71 \pm 0,014$  мг/л через пять лет ( $p < 0,01$ ) ренопротекторной терапии. Концентрация СК во время лечения находилась в рамках референтных значений у 92,0% больных. На протяжении года замедление прогрессирования ХБП 1 ст. достигнуто у 88,0% обследованных больных, на протяжении 5 лет — у 92,0% больных.

**Выводы.** Ранний антипротеинурический эффект ИАПФ связан с длительным сохранением функции почек у детей с ХБП. Снижение альбуминурии, САК и протеинурии необходимо считать важной целью при лечении ХБП у детей.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, дети, ренопротекция, эналаприл, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, уровень экскреции альбумина, соотношение альбумин/креатинин, сывороточный калий.

## Вступ

Ідеальний антигіпертензивний препарат для ренопротекції у дітей повинен бути ефективним у зниженні артеріального тиску (АТ) до цільових значень і впливати на декілька механізмів, які викликають ушкодження нирок, включаючи активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Він повинен мати відповідний профіль безпеки для дітей і маркування в педіатрії з можливим модифікуванням доз при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [2].

Різні класи доступних антигіпертензивних препаратів порівнянні за своєю здатністю знижувати АТ і запобігати розвитку серцево-судинних подій, але відрізняються за антипротеїнуричним і ренопротекторним ефектом.

Існують переконливі докази на підтримку антагоністів РААС, таких як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), в якості препаратів першого вибору як для дорослих, так і для дітей з хронічною хворобою нирок (ХХН) [3,6,8].

Препарати цієї групи блокують основний патофізіологічний механізм, який призводить до розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) при ХХН. На додачу до антигіпертензивної ефективності вони володіють антипротеїнуричним ефектом і відповідним профілем безпеки. Зниження клубочкового тиску, протеїнурії, локального вивільнення цитокінів та активації запалення послаблює клубочкову гіпертрофію і склероз, тубулоінтерстиціальне запалення та фіброз. Антагоністи РААС також нормалізують симпатичний тонус центральної нервової системи і зменшують окислювальний стрес.

Рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували антипротеїнуричну ефективність і ренопротекторний потенціал антагоністів РААС у дорослих з ХХН [10].

У дітей дослідження ESCAPE продемонструвало антигіпертензивну та антипротеїнуричну ефективність ІАПФ раміприлу у 385 пацієнтів з ХХН [13]. Ренопротективна ефек-

тивність антагоністів РААС також була продемонстрована у дослідженнях за участю педіатричних пацієнтів з ХХН — з гемолітико-уремічним синдромом та синдромом Альпорта [4,12].

Натомість не було продемонстровано ренопротекторного ефекту у дітей з гіподиспластичними нирками із дослідження ItalKid [1].

Попри те, що фармакотерапевтичне зниження протеїнурії виявилось нефропротективним у дорослих, прогностична цінність раннього медикаментозного зниження протеїнурії для довготривалої виживаності нирок у дітей з ХХН невідома. Sophie M. van den Belt зі співавт. проаналізували дані дослідження ESCAPE на предмет потенційного зв'язку між початковим антипротеїнуричним ефектом стандартизованого інгібування ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і прогресуванням ниркової недостатності у дітей з ХХН. Терапія раміприлом знизила протеїнурію в середньому на 43,5% і не залежала від віку, статі, первинного ниркового захворювання, вихідного рівня ШКФ, базової протеїнурії та АТ [11]. Автори продемонстрували, що ранній антипротеїнуричний ефект інгібування АПФ пов'язаний з довготривалим збереженням функції нирок у дітей з ХХН, і зниження протеїнурії слід вважати важливою метою при лікуванні ХХН у дітей.

**Мета** роботи: вивчити вплив ранньої ренопротекції на сповільнення прогресування ХХН у дітей.

## Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 25 пацієнтів з ХХН 1 ст. віком від 2 до 17 років. Стадія ХХН визначалась відповідно до клінічних рекомендацій для ХХН NKF-KDOQI 2002 р. і останнього перегляду, проведеного у 2012 р. (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [7,9]. ШКФ розраховувалась за формулою Шварца (Creatinine-based «Bedside Schwartz» equation 2009) [5].

Таблиця 1  
Нозологічна структура ХХН у дітей

| Нозологія | Кількість пацієнтів |     |
|-----------|---------------------|-----|
|           | абс.                | %   |
| ХТІН      | 3                   | 12  |
| ХГН НФ    | 4                   | 16  |
| ХГН ЗФ    | 6                   | 24  |
| ХГН ГФ    | 6                   | 24  |
| ХГН ІСС   | 6                   | 24  |
| Разом     | 25                  | 100 |

Протокол дослідження був схвалений Локальною етичною комісією Київської міської дитячої клінічної лікарні №1. Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчі норми та вимоги до проведення біомедичних досліджень.

Формуванню ХХН у дітей передували наступні нозології: хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит (ХТІН) як наслідок перенесеного гострого ураження нирок (ГУН), хронічний гломерулонефрит (ХГН), нефротична форма (НФ), ХГН, гематурична форма (ГФ), ХГН, ізольований сечовий синдром (ІСС), ХГН, змішана форма (ЗФ). Нозологічна структура ХХН у дітей наведена у табл. 1.

Досліджено вплив 5-річної ренопротекторної терапії ІАПФ на сповільнення прогресування ХХН 1 ст. у 25 дітей на підставі вивчення динаміки ШКФ, рівня цистатину С (Цс С), рівня екскреції альбуміна (РЕА), співвідношення альбумін/креатинін (САК), добової протеїнурії (ДП), рівня сироваткового калію (СК).

Рівень концентрації Цс С досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі ADVIA 1800 у лабораторії «Діла» імунотурбідиметричним методом (РЕТІА) із застосуванням латексу для кількісного визначення Цс С у сироватці і плазмі крові. «Цистатин С» реагент являє собою суспензію однорідних частинок латексу, вкритих анти-цистатин-С антитілами. При контакті сироватки або плазми, яка містить Цс С, у результаті аглютинації відбувається збільшення каламутності. Вона

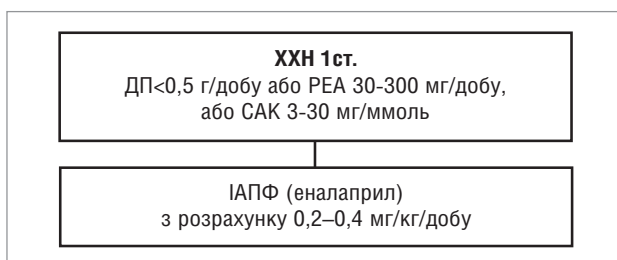


Рис. Алгоритм застосування антагоніста РААС у пацієнтів з ХХН

Таблиця 2  
Категорії альбумінурії при ХХН

| Категорія | РЕА<br>(мг/24 год) | САК (приблизний еквівалент) |        | Термін                           |
|-----------|--------------------|-----------------------------|--------|----------------------------------|
|           |                    | мг/ммоль                    | мг/г   |                                  |
| A1        | <30                | <3                          | <30    | Нормальна або незначно підвищена |
| A2        | 30–300             | 3–30                        | 30–300 | Помірно підвищена                |
| A3        | >300               | >30                         | >300   | Виразно підвищена                |

вимірюється при довжині хвилі 571 і 805 нм. Концентрація Цс С у сироватці або плазмі крові визначається за калібрувальною кривою із застосуванням калібровача. Аналітична чутливість <0,1 мг/л. Межі виявлення 0,1–23,1 мг/л.

Паралельно у пацієнтів оцінювали РЕА і САК у добовій сечі (лабораторія «Діла»), керуючись категоріями альбумінурії при ХХН (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [7]. Дані наведені в табл. 2.

Ренопротекторна терапія пацієнтам призначалась з урахуванням ШКФ, РЕА, САК і ДП відповідно до алгоритму застосування антагоніста РААС у пацієнтів з ХХН (рис.).

Пацієнтам з ХХН 1 ст. призначали монотерапію ІАПФ — еналаприлом із розрахунку 0,2–0,4 мг/кг/добу. Підбір добової дози здійснювався індивідуально, починаючи з 0,1 мг/кг/добу, із поступовим її збільшенням протягом 7–10 діб під ретельним контролем АТ. Вибір монотерапії ІАПФ у пацієнтів з ХХН 1 ст. обумовлений наявністю протеїнурії, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г на добу, РЕА в діапазоні 30–300 мг/добу або САК у межах 3–30 мг/ммоль.

У процесі обстеження було визначено, що у 4 (16%) пацієнтів мала місце АГ, у 3 хворих (12%) — анемія.

Крім антипротеїнуричної, антипроліферативної терапії, хворі на ХГН ЗФ і ХГН НФ отримували патогенетичну терапію: глюкокортикостероїди (ГКС) (преднізолон або метилпреднізолон у цикловій дозі), цитостатики (циклоспорин А або селсепт), антиагреганти.

Пацієнтам з анемією призначали β-еритропоетин підшкірно зі стартового розрахунку 60 ОД/кг/тиждень у поєднанні з пероральними формами препаратів заліза із поступовим переходом від фази корекції до підтримуючої терапії у разі досягнення цільового рівня гемоглобіну.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми



STATISTICA 10.0 for Windows 10. За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Стюдента.

Для оцінки достовірності отриманих результатів прийнятий рівень значущості  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Динамічне спостереження за хворими з ХХН 1 ст., які отримували монотерапію ІАПФ, показало, що вже через три місяці лікування відбулося зниження добової екскреції білка з  $0,27 \pm 0,02$  г/добу до  $0,18 \pm 0,017$  г/добу ( $p < 0,001$ ), а через п'ять років — до  $0,023 \pm 0,017$  ( $p < 0,001$ ) (табл. 3). При цьому інші показники мікроскопічного осаду сечі істотно не змінювалися. РЕА в добовій сечі через три місяці лікування ІАПФ знизився у 1,6 разу ( $p < 0,001$ ), а через рік застосування еналаприлу дорівнював  $63,1 \pm 5,3$  мг/24 год. Через п'ять років ренопротекторної терапії РЕА становив  $67,5 \pm 6,1$  мг/24 год. достовірно відрізняючись від початкових значень і результатів, отриманих через три місяці лікування ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ).

САК у добовій сечі під впливом ІАПФ поступово знижувалося, і через рік становило  $1,38 \pm 0,15$  мг/ммоль ( $p < 0,001$ ), а через п'ять років ренопротекторної терапії —  $1,43 \pm 0,18$  мг/ммоль ( $p < 0,01$ ).

Концентрація СК під час лікування не змінювалася у 92,0% хворих, транзиторне підвищення зареєстровано у 8,0% хворих. Випадків підвищення рівня СК до значень, які б вимагали відміни препарату, не відзначено. Під впливом лікування не відбувалося негативної динаміки

рівня креатиніну крові, навпаки зі збільшенням рівня ШКФ ( $110,4 \pm 2,2$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> — через рік лікування ( $p < 0,01$ );  $108,8 \pm 1,9$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> — через п'ять років лікування ( $p < 0,05$ )) показники азотовидільної функції нирок залишалися стабільними. Рівень ШКФ на фоні ренопротекторної терапії у середньому збільшувався на 4–8 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> у порівнянні з вихідними даними.

Динаміка Цс С, як чутливого і специфічного маркера функції нирок, продемонструвала достовірне зниження значень даного показника через один рік ( $p < 0,001$ ) і п'ять років ( $p < 0,01$ ) ренопротекторної терапії. У цілому протягом року сповільнення прогресування ХХН 1 ст. досягнуто у 88,0% обстежених хворих, протягом п'яти років — у 92,0% хворих. Під впливом лікування ІАПФ АТ істотно не змінювався і залишався в межах фізіологічної норми у 84,0% хворих. У 16,0% пацієнтів на фоні лікування еналаприлом відмічалось зниження АТ нижче фізіологічних значень, що потребувало зменшення дози препарату. Застосування ІАПФ при ХХН 1 ст. не мало негативного впливу на показники ехокардіографічного та електрокардіографічного обстеження, навпаки — підтримувало показники серцевої діяльності на фізіологічному рівні. Відновлення і збереження функції нирок позитивно вплинуло на загальне самопочуття пацієнтів. У них підвищилася рухова активність, покращився сон, поліпшились результати навчання у школі.

Динаміка показників загального аналізу крові продемонструвала, що тривале застосування ІАПФ не викликало патологічних змін з боку показників загального аналізу крові у 92,0% пацієнтів. У 8,0% хворих відмічалось зниження

Таблиця 3

Динаміка показників у пацієнтів з ХХН 1 ст.

| Показник                      | До лікування                     | 3 місяці                                      | 1 рік                           |                                    | 5 років                         |                                                          |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------|
| ШКФ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup> | $100,0 \pm 2,8$<br>[90,2–144,47] | $104,3 \pm 2,0$<br>[88,0–127,4]               | $110,4 \pm 2,2$<br>[91,3–134,2] | $p^* < 0,01$<br>$p^\circ < 0,05$   | $108,8 \pm 1,9$<br>[84,9–123,2] | $p^* < 0,05$                                             |
| ЦсС, мг/л                     | $0,77 \pm 0,016$<br>[0,54–0,85]  | $0,74 \pm 0,013$<br>[0,61–0,87]               | $0,7 \pm 0,013$<br>[0,58–0,84]  | $p^* < 0,001$<br>$p^\circ < 0,05$  | $0,71 \pm 0,014$<br>[0,63–0,9]  | $p^* < 0,01$                                             |
| РЕА, мг/24 год.               | $141,4 \pm 10,1$<br>[86–280,5]   | $89,7 \pm 8,0$<br>[38–193]<br>$p^* < 0,001$   | $63,1 \pm 5,3$<br>[27–129]      | $p^* < 0,001$<br>$p^\circ < 0,01$  | $67,5 \pm 6,1$<br>[23–141]      | $p^* < 0,001$<br>$p^\circ < 0,05$                        |
| САК, мг/ммоль                 | $2,52 \pm 0,31$<br>[1,3–7,4]     | $1,74 \pm 0,27$<br>[0,77–5,9]                 | $1,38 \pm 0,15$<br>[0,64–3,6]   | $p^* < 0,001$                      | $1,43 \pm 0,18$<br>[0,7–4,2]    | $p^* < 0,01$                                             |
| ДП, г/добу                    | $0,27 \pm 0,02$<br>[0,033–0,43]  | $0,18 \pm 0,017$<br>[0–0,32]<br>$p^* < 0,001$ | $0,1 \pm 0,01$<br>[0–0,24]      | $p^* < 0,001$<br>$p^\circ < 0,001$ | $0,023 \pm 0,017$<br>[0–0,33]   | $p^* < 0,001$<br>$p^\circ < 0,001$<br>$p^\wedge < 0,001$ |
| СК, ммоль/л                   | $4,12 \pm 0,09$<br>[3,4–5,1]     | $4,27 \pm 0,07$<br>[3,6–5,0]                  | $4,26 \pm 0,09$<br>[3,5–5,3]    |                                    | $4,32 \pm 0,1$<br>[3,6–5,7]     |                                                          |

Примітка:  $p^*$  — достовірність різниці порівняно з показником до лікування;  $p^\circ$  — достовірність різниці порівняно з показником через три місяці лікування;  $p^\wedge$  — достовірність різниці порівняно з показником через один рік лікування.

рівня гемоглобіну, що вимагало введення в комплекс лікувальних заходів препаратів заліза.

При призначенні лікування у одного хворого відмічались транзиторні побічні реакції. На фоні прийому еналаприлу у пацієнта зафіксована поява кашлю і сухості у ротовій порожнині. Призначення еналаприлу не викликало негативних змін з боку показників біохімічного аналізу крові, з боку серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, антагоністи РААС ефективно знижують протеїнурію, гальмуючи прогресування ХХН як у дорослих, так і дітей. Дослідження з ІАПФ і БРА у дорослих з ХХН і гломерулярними порушеннями продемонстрували, що чим більше знижується альбумінурія протягом перших місяців лікування, тим більше знижується нирковий і серцево-судинний ризик при подальшому спостереженні. Також було продемонстровано, що у дітей з ХХН на тлі вроджених вад розвитку нирок з дефіцитом нефронів ІАПФ і БРА знижують альбумінурію [13]. Вплив зниження протеїнурії на довготривалу виживаність нирок у педіа-

тричній популяції вивчали, проаналізувавши дані дослідження ESCAPE на предмет потенційного зв'язку між початковим антипротеїнуричним ефектом стандартизованого інгібування АПФ і прогресуванням ниркових захворювань у дітей з ХХН 2–4 ст. [11]. У нашому дослідженні ефект зниження протеїнурії на гальмування прогресування нефросклерозу вивчався у дітей з ХХН 1 ст. на підставі динаміки РЕА, САК, ДП і маркерів функціонального стану нирок, таких як ШКФ і Цс С. Отримані дані розширили результати попередніх досліджень і підкреслили важливість протеїнурії як фактору ризику розвитку та прогресування ХХН у дітей.

### Висновки

Ранній антипротеїнуричний ефект ІАПФ пов'язаний із довготривалим збереженням функції нирок у дітей з ХХН. Зниження альбумінурії, САК і протеїнурії слід вважати важливою метою при лікуванні ХХН у дітей.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ardissino G, Vigano S, Testa S et al. (2007). No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy-report from the Italkid Project database. *Nephrol. Dial. Transplant.* 22(9): 2525–2530. doi:10.1093/ndt/gfm237
2. Czarniak P, Zurowska A. (2014). Treatment strategies to prevent renal damage in hypertensive children. *Curr. Hypertens. Rep.* 16(4): 423. doi: 10.1007/s11906-014-0423-2
3. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C et al. (2008). Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension.* 52(4): 631–637. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110635
4. Gross O, Licht C, Anders HJ et al. (2012). Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int.* 81(5): 494–501. doi: 10.1038/ki.2011.407
5. [https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculatorPed](https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPed)
6. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. (2004, May). *Am J Kidney Dis.* 43; 5(1): 1–290.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl.* 3(1): 5–9. doi: 10.1038/kisup.2012.73
8. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK et al. (2009). Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 27(9): 1719–1742. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b
9. National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Diseases: Evaluation, Classification and Stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 39 (1): 44–45.
10. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G et al. (2005). Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 365(9463): 939–946. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71082-5
11. van den Belt Sophie M, Heerspink Hiddo JL, Gracchi Valentina et al. (2018). Early proteinuria lowering by angiotensin-converting enzyme inhibition predicts renal survival in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 29(8): 2225–2233. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2018010036>
12. Van Dyck M, Proesmans W. (2004). Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 19(6): 688–690. doi: 10.1007/s00467-004-1451-y
13. Wuhl E, Trivelli A, Picca S et al. (2009). Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N. Engl. J. Med.* 361(17): 16390–1650. doi: 10.1056/NEJMoa0902066

### Відомості про авторів:

**Кушніренко Стелла Вікторівна** — к.мед.н., доц. каф. нефрології та нирковозамісної терапії, декан терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. +38(044)205-48-39. <https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2019 р.; прийнята до друку 06.03.2020 р.

УДК 616.12-008.28-073:612.22-073.763.5-053.31

**В.А. Шелевицька, Т.К. Мавропуло, С.О. Мокія-Сербіна**

## Фонокардіографія і відкрита артеріальна протока у недоношених новонароджених дітей

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):17-24; doi 10.15574/SP.2020.106.17

**For citation:** Shelevytska VA, Mavropulo TK, Mokia-Serbina SO. (2020). Phonocardiography and patent ductus arteriosus in preterm infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 17-24. doi 10.15574/SP.2020.106.17

**Мета:** дослідження можливості використання комп'ютерного аналізу тонів серця у скринінговій діагностиці стану артеріальної протоки у недоношених дітей на підставі аналізу параметрів комп'ютерної фонокардіограми при різних ступенях гемодинамічної значущості відкритої артеріальної протоки (ВАП).

**Матеріали і методи.** Обстежено 45 недоношених новонароджених дітей, що знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. Проведені фонокардіографія (ФКГ) за допомогою електронного стетоскопа, ехокардіографія. 40 (89%) новонароджених мали ультразвукові ознаки гемодинамічно незначущої ВАП (ВАП з незначним шунтуванням), 5 (11%) немовлят мали ознаки гемодинамічно значущої ВАП (ГЗВАП). Проведено порівняння показників комп'ютерного аналізу ФКГ, що характеризують тони серця та проміжок між першим і другим тоном, між групами недоношених дітей із різним ступенем шунтування через ВАП.

**Результати.** При порівнянні показників ФКГ у групах дітей з незначним та помірним шунтуванням через ВАП у усіх точках вислуховування були зафіксовані достовірні відмінності в параметрах, які характеризують проміжок між першим і другим тоном (ознаки систолічного шуму). При порівнянні даних комп'ютерного аналізу ФКГ груп з помірним і значним шунтуванням окрім відмінностей у показниках, які характеризують проміжки між тонами, в першій та другій точках вислуховування достовірно відрізнялись співвідношення параметрів першого та другого тонів (що може характеризувати різницю в об'ємах шунтування крові).

**Висновки.** Встановлені статистично значущі відмінності показників комп'ютерного аналізу ФКГ у недоношених новонароджених з різними ступенями гемодинамічної значущості ВАП. Отримані результати можуть бути використані в якості скринінгового тесту у недоношених новонароджених з ВАП. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** відкрита артеріальна протока, гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока, фонокардіограма, недоношені новонароджені.

### Phonocardiography and patent ductus arteriosus in preterm infants

**V.A. Shelevytska, T.K. Mavropulo, S.O. Mokia-Serbina**

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

**Purpose.** To investigate the possibility of heart tones analysis for diagnostic screening of ductus arteriosus status in preterm infants based on the analysis of computer phonocardiogram parameters for different hemodynamic significance of patent ductus arteriosus.

**Materials and methods.** 45 preterm infants undergoing treatment in the intensive care unit were examined. phonocardiogram (PCG) with an electronic stethoscope and echocardiography were performed. 40 (89%) newborns had ultrasound signs of hemodynamically insignificant patent ductus arteriosus (PDA) (PDA with minor shunting), 5 infants (11%) had signs of hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA). A comparison of the 5 key PCG computer analysis indicators (characteristics of the tones and the interval between the first and second tones) was performed.

**Results.** Significant differences of particular indicators of PCG computer analysis of preterm infants with different shunting intensity of PDA were established. These indicators characterize the intervals between the first and the second tones in case if comparing minor and moderate shunting, and additional indicators characterize the ratio between the first and the second tones if comparing moderate and significant shunting. The indicators can be used to develop a screening diagnostics algorithm for the hemodynamic significance of PDA by means of PCG computer analysis.

**Conclusions.** Statistically significant differences in PCG analysis were found in preterm infants with varying degrees of hemodynamic significance of the patent ductus arteriosus. The results obtained can be used as a diagnostic screening in preterm infants with PDA.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** patent ductus arteriosus, hemodynamically significant patent ductus arteriosus, phonocardiogram, preterm infants.

### Фонокардіографія і відкритий артеріальний проток у недоношених новонароджених дітей

**В.А. Шелевицька, Т.К. Мавропуло, С.А. Мокія-Сербіна**

ГУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства здравоохранения Украины», г. Днепр

**Цель:** исследование возможности использования анализа тонов сердца в скрининговой диагностике состояния артериального протока у недоношенных детей на основании анализа параметров компьютерной фонокардиограммы при различных степенях гемодинамической значимости открытого артериального протока (ОАП).

**Материалы и методы.** Обследовано 45 недоношенных новорожденных детей, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии. Проведены фонокардиография (ФКГ) с помощью электронного стетоскопа, эхокардиография. 40 (89%) новорожденных имели ультразвуковые признаки гемодинамически незначимого ОАП (ОАП с незначительным шунтированием), 5 (11%) младенцев имели признаки гемодинамически значимого ОАП (ГЗОАП). Проведено сравнение показателей компьютерного анализа ФКГ, характеризующих тоны сердца и промежуток между первым и вторым тоном, между группами недоношенных детей с разной степенью шунтирования через ОАП.

**Результаты.** При сравнении показателей ФКГ в группах детей с незначительным и умеренным шунтированием через ОАП во всех точках выслушивания были зафиксированы достоверные различия параметров, характеризующих промежуток между первым и вторым тоном (признаки систолического шума). При сравнении данных компьютерного анализа ФКГ с умеренным и значительным шунтированием кроме различий в показателях,



характеризують проміжки між тонами, в першій і другій точках вислушування достовірно відличалося співвідношення параметрів першого і другого тонів (що може характеризувати різницю в об'ємах шунтирування крові).

**Висновки.** Установлено статистично значимі відмінності показників комп'ютерного аналізу ФКГ у недоношених новонароджених з різними ступенями гемодинамічної значимості ВАП. Отримані результати можуть бути використані як скринінговий тест у недоношених новонароджених з ВАП.

Дослідження було виконано відповідно до принципів Хельсінкської Декларації. Протокол дослідження був схвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) закладу. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** відкритий артеріальний протік, гемодинамічно значимий відкритий артеріальний протік, фонокардіограма, недоношені новонароджені.

## Вступ

Клінічне значення відкритої артеріальної протоки (ВАП), ступінь її впливу на кардіореспіраторний стан дитини залишаються предметом постійних дискусій у неонатології [14,17].

У більшості недоношених дітей відбувається самостійне закриття ВАП без значних гемодинамічних проблем [17]. У віці 4-х днів серед недоношених з гестаційним віком 30–37 тижнів протока залишається відкритою у 10% дітей, а серед немовлят із гестаційним віком 25–28 тижнів — у 80%. До 7-го дня життя протока залишається відкритою у 2% і 65% дітей відповідно [5]. За даними великого проспективного дослідження, у 34% дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні спонтанне постійне закриття ВАП реєструвалось до 8-го дня життя [9]. Ретроспективні когортні дослідження дітей з екстремально низькою масою при народженні показали різну частоту самостійного закриття ВАП — від 73% немовлят, що вижили, у віці 2-х місяців, до 95% у віці 44 днів [12,15].

Термін «гемодинамічно значуща ВАП» (ГЗВАП) використовується для оцінки ступеня клінічного впливу ВАП. У перші дві доби життя новонародженого ГЗВАП, як правило, не має специфічних проявів. Пізніше ГЗВАП супроводжує систолічний шум (прослуховується у II–III міжребер'ї зліва від груднини), постійна тахікардія (ЧСС > 160/хв), посилений серцевий поштовх, низький систолічний артеріальний тиск або низький діастолічний тиск з підвищеним пульсовим тиском, нестійкі показники сатурації крові. Ці дані не є специфічними і не дозволяють у ранньому неонатальному періоді точно діагностувати ГЗВАП. З другого тижня діагностична цінність клінічних ознак збільшується. У багатьох випадках ГЗВАП можна запідозрити за респіраторними розладами, що зберігаються або посилюються (необхідність збереження апаратного дихання, збільшення параметрів ШВЛ чи рівня кисню), рентгенологічними даними (кардіомегалія або

застій у легенях). ГЗВАП може проявлятися легеневою кровотечею, рефрактерною гіпотензією або ознаками ушкодження кишечника. Чутливість кожної окремої клінічної ознаки не перевищує 50,0%. Отже, для діагностики ГЗВАП важливим є використання ехокардіографії [1,2,14,16,17].

Але при виконанні ехокардіографії, особливо в неонатальних відділеннях, важливо враховувати ряд можливих проблем, які викладені в консенсусній заяві European Special Interest Group «Neonatologist Performed Echocardiography» (2016) [6]. Серед них — різна відтворюваність ехокардіографічних показників гемодинамічної значущості ВАП між дослідниками, необхідність максимального забезпечення комфорту пацієнтів. Слід зазначити значні труднощі проведення ультразвукового сканування у немовлят із малим «акустичним вікном», які мають респіраторну підтримку (ШВЛ, СРАР), а також відсутність відповідного ультразвукового обладнання у ряді неонатальних відділень для виконання «приліжкового» обстеження.

Клініцисти визнають, що своєчасна ідентифікація новонароджених з достовірними ознаками ГЗВАП є надзвичайно важливою. В огляді 2018 року зазначено, що вивчення ознак ГЗВАП «...набуває актуальності для підвищення виживання, поліпшення якості життя та профілактики розвитку ускладнень і ранньої інвалідизації не лише у глибоко недоношених новонароджених, а також у дітей різного віку» [2]. Серед дослідників немає єдиної думки, з якого саме моменту вважати ВАП патологією [2].

Хоча ехокардіографічне обстеження залишається основним у діагностиці і функціональній оцінці ВАП, використовують й інші методи визначення гемодинамічної значущості ВАП. Серед них оцінка клінічних ознак за допомогою біомаркерів, фізіологічна оцінка впливу ВАП на органи-мішені за допомогою доплерівської оцінки артеріального кровотоку, неінвазивної близько-інфрачервоної спектроскопії [8,14].

Гемодинамічний вплив ВАП визначається об'ємом шунтування крові з аорти у легеневу артерію. Збільшення шунтування супроводжується посиленням турбулентності в артеріальній протоці і виникненням систолічного шуму, який все більше стає голосистолічним [1,6,14].

Незважаючи на зростаючий попит на складні методи візуалізації, клінічне використання аускультатії серця в медичній практиці не втрачає свого діагностичного потенціалу. Наявність інноваційних методів реєстрації звуків за допомогою фоно- і спектрограм забезпечує важливу допомогу в діагностиці. Комп'ютеризована аускультатія серця (комп'ютерний/автоматичний аналіз фонокардіограми) включає запис звуків серця з використанням електронного стетоскопа, візуалізацію, зберігання, аналіз цифрових записів. Порівняно з традиційною аускультатією автоматичний аналіз фонокардіограми (ФКГ) може дати більш точні та об'єктивні результати; відкриває нові можливості для телемедицини з телеаускультатією у режимі реального часу. Стандартизовані системи аускультатії та оцінки ФКГ можуть допомогти запровадити рентабельні програми скринінгу, розглядатися в якості системи підтримки прийняття клінічних рішень (наприклад, інтелектуальна система діагностики захворювань серця на «хмарному» сервері). Виявлення аускультативних симптомів ґрунтується на аналізі записаних в цифровій формі тонів серця. Більшість підходів використовують наступні етапи: визначення частоти серцевих скорочень на основі звукового сигналу, сегментація тонів (визначення систоли і діастолі), вилучення ознак, класифікація ознак [3,10,11,14].

У проспективному пілотному обсерваційному дослідженні новонароджених дітей з гестаційним віком  $36 \pm 3$  тижні були проаналізовані чутливість та специфічність традиційної аускультатії шумів серця та комп'ютерного аналізу ФКГ. Чутливість та специфічність аускультатії педіатром складала відповідно 17% та 100%. Порівняно з традиційною аускультатією чутливість та специфічність комп'ютерного аналізу ФКГ склали 70% та 83% відповідно [7].

Опубліковані дані пілотного дослідження, метою якого була перевірка здатності електронної аускультатії з наступним використанням комп'ютеризованого алгоритму оцінки ФКГ точно диференціювати фізіологічні та патологічні шуми у дітей. Порівняно з ехокардіографією

комп'ютерний алгоритм мав чутливість 87% та специфічність 100%, позитивне прогностичне значення 100%, негативне прогностичне значення 90% та точність 94% [10]. У роботі А.Т. Balogh та співавт. (2010) описаний спосіб оцінки параметрів шумів серця, пов'язаних із ВАП, у недоношених дітей з використанням електронної аускультатії серця і наступним аналізом ФКГ. Аналіз виявив, що частотні параметри шуму (зазвичай пізнього систолічного) можуть бути пов'язані з діаметром ВАП та максимальною швидкістю кровотоку через ВАП [10].

Ці дослідження підтверджують високу якість та надійність нового обчислювального алгоритму в оцінці шумів серця у дітей, а також обґрунтовують необхідність вивчення його клінічного використання.

**Метою** роботи було дослідження даних комп'ютерного аналізу ФКГ при різних ступенях гемодинамічної значущості ВАП у недоношених новонароджених дітей.

### Матеріал і методи дослідження

Було проведено обстеження 45 недоношених новонароджених дітей (44,4% хлопчиків і 55,6% дівчаток), які знаходились у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Гестаційний вік при народженні становив  $29,46 \pm 0,31$  тижня (median — 29,0 тиж., mode — 29,0 тиж., min-max — 26,0–36,0 тиж.). Маса при народженні —  $1274 \pm 60$  г (median — 1230 г, mode — 1100 г, min-max — 470–2600 г). Народилась шляхом кесаревого розтину 21 (46,7%) дитина. Оцінка за шкалою Апгар становила на першій хвилині  $3,43 \pm 0,18$  (median — 4, mode — 4, min-max — 1–6), на п'ятій хвилині —  $4,43 \pm 0,16$  (median — 5, mode — 5, min-max — 2–7).

Діти були переведені у відділення інтенсивної терапії у зв'язку з потребою проведення респіраторної підтримки. Потребували проведення ШВЛ 27 (60%) новонароджених, СРАР/неінвазивну ШВЛ отримували 10 (22,2%), короткочасну кисневу терапію — 8 (17,8%) немовлят. Інтенсивна терапія проводилась відповідно до наказу МОЗ України №484 від 21.08.2008 «Про затвердження клінічного «Протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами».

Критерії включення — виявлення ехокардіографічних (у В-режимі з використанням режиму кольорового доплерівського картування) ознак ВАП. У якості критеріїв гемодинамічної значущості використовували наступні:

- по-перше, ознаки морфології ВАП: діаметр ВАП; співвідношення діаметр

ВАП/діаметр лівої гілки пульмональної артерії (ВАП/ЛПА) протягом перших 96 годин життя;

- по-друге, характеристики кровотоку у ВАП: максимальну швидкість кровотоку в легеневого кінці (протягом перших 72 годин);
- по-третє, ознаки надмірної легеневої циркуляції (з урахуванням того, що оцінка наявності ліво-правого шунтування шляхом визначення відношення викидів правого і лівого шлуночків за умов функціонування овального вікна ускладнена): кінцеву діастолічну швидкість кровотоку у легеневій артерії і/або її лівій гілці; діастолічний потік у постдуктальному відділі низхідної частини аорти; відношення розміру лівого передсердя до

кореня аорти (ЛП/Ао); кінцевий діастолічний діаметр лівого шлуночка (достовірність останніх двох критеріїв залежить від виразності шунтування через овальне вікно);

- по-четверте, ознаки системної гіперперфузії: індекс резистентності передньої мозкової артерії; індекс резистентності верхньої мезентеріальної артерії [1,8,9].

При значному утрудненні візуалізації внаслідок мінімального акустичного вікна мінімальна діагностична програма включала оцінку діаметра ВАП та оцінку ретроградного кровотоку в постдуктальній аорті [8].

Критерії виключення — наявність діагностованих будь-яких інших вроджених вад серця та великих судин.

Таблиця 1

**Показники електронного запису тонів серця у недоношених новонароджених дітей при первинному обстеженні**

| Показник                      | Група недоношених новонароджених дітей з ВАП             |         |                                      |                                                       |         |                                      | P*     |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|--------|
|                               | з гемодинамічно незначущою ВАП<br>(40 дітей, 642 виміри) |         |                                      | з гемодинамічно значущою ВАП<br>(5 дітей, 102 виміри) |         |                                      |        |
|                               | середнє                                                  | медіана | середнє<br>квадратичне<br>відхилення | середнє                                               | медіана | середнє<br>квадратичне<br>відхилення |        |
| Перша точка вислуховування    |                                                          |         |                                      |                                                       |         |                                      |        |
| s1_a_max/s2_a_max             | 2,050                                                    | 1,693   | 1,545                                | 2,010                                                 | 1,654   | 1,547                                | 0,1210 |
| s1_energy/s2_energy           | 6,521                                                    | 3,253   | 9,524                                | 6,426                                                 | 3,120   | 9,653                                | 0,0812 |
| s1_width/s2_width             | 2,039                                                    | 1,943   | 0,865                                | 2,052                                                 | 2,000   | 0,885                                | 0,3431 |
| s1_energy/m1_energy           | 0,082                                                    | 0,040   | 0,133                                | 0,083                                                 | 0,039   | 0,137                                | 0,0007 |
| s2_energy/m2_energy           | 0,015                                                    | 0,007   | 0,022                                | 0,016                                                 | 0,008   | 0,023                                | 0,0559 |
| Друга точка вислуховування    |                                                          |         |                                      |                                                       |         |                                      |        |
| s1_a_max/s2_a_max             | 2,005                                                    | 1,652   | 1,537                                | 2,016                                                 | 1,653   | 1,548                                | 0,4275 |
| s1_energy/s2_energy           | 6,500                                                    | 3,218   | 9,712                                | 6,428                                                 | 3,123   | 9,646                                | 0,2805 |
| s1_width/s2_width             | 2,051                                                    | 2,000   | 0,887                                | 2,057                                                 | 2,000   | 0,883                                | 0,2057 |
| s1_energy/m1_energy           | 0,081                                                    | 0,037   | 0,133                                | 0,083                                                 | 0,039   | 0,137                                | 0,0019 |
| s2_energy/m2_energy           | 0,015                                                    | 0,007   | 0,022                                | 0,016                                                 | 0,008   | 0,023                                | 0,1130 |
| Третя точка вислуховування    |                                                          |         |                                      |                                                       |         |                                      |        |
| s1_a_max/s2_a_max             | 1,989                                                    | 1,641   | 1,533                                | 2,014                                                 | 1,652   | 1,548                                | 0,4330 |
| s1_energy/s2_energy           | 6,262                                                    | 3,110   | 9,455                                | 6,407                                                 | 3,114   | 9,661                                | 0,2225 |
| s1_width/s2_width             | 2,038                                                    | 1,999   | 0,883                                | 2,047                                                 | 2,000   | 0,881                                | 0,5840 |
| s1_energy/m1_energy           | 0,081                                                    | 0,037   | 0,134                                | 0,084                                                 | 0,040   | 0,137                                | 0,0079 |
| s2_energy/m2_energy           | 0,016                                                    | 0,008   | 0,022                                | 0,016                                                 | 0,008   | 0,023                                | 0,0627 |
| Четверта точка вислуховування |                                                          |         |                                      |                                                       |         |                                      |        |
| s1_a_max/s2_a_max             | 2,014                                                    | 1,667   | 1,525                                | 2,011                                                 | 1,652   | 1,553                                | 0,1526 |
| s1_energy/s2_energy           | 6,342                                                    | 3,117   | 9,440                                | 6,405                                                 | 3,114   | 9,678                                | 0,0580 |
| s1_width/s2_width             | 2,051                                                    | 2,000   | 0,886                                | 2,045                                                 | 2,000   | 0,883                                | 0,7590 |
| s1_energy/m1_energy           | 0,082                                                    | 0,039   | 0,135                                | 0,084                                                 | 0,040   | 0,137                                | 0,0027 |
| s2_energy/m2_energy           | 0,015                                                    | 0,008   | 0,022                                | 0,016                                                 | 0,008   | 0,023                                | 0,3043 |
| П'ята точка вислуховування    |                                                          |         |                                      |                                                       |         |                                      |        |
| s1_a_max/s2_a_max             | 2,023                                                    | 1,654   | 1,552                                | 2,020                                                 | 1,654   | 1,552                                | 0,4037 |
| s1_energy/s2_energy           | 6,363                                                    | 3,125   | 9,521                                | 6,429                                                 | 3,114   | 9,695                                | 0,1234 |
| s1_width/s2_width             | 2,039                                                    | 2,000   | 0,881                                | 2,049                                                 | 2,000   | 0,886                                | 0,5960 |
| s1_energy/m1_energy           | 0,082                                                    | 0,039   | 0,134                                | 0,084                                                 | 0,039   | 0,137                                | 0,0020 |
| s2_energy/m2_energy           | 0,016                                                    | 0,008   | 0,023                                | 0,016                                                 | 0,008   | 0,023                                | 0,3891 |

Примітка: \*достовірність відмінностей згідно з Mann-Whitney U Test.



Електронна аускультация виконувалася цифровим стетоскопом Thinklabs Model ds32a+(США) у режимі максимального підсилення звуку та звуженого сектора вислуховування. Запис звуку здійснювався на цифровий диктофон Sony-ICD-UX71 (Японія). Процедура здійснювалася під час сну або за умови відсутності крику та підвищеної рухливості дитини. Аускультация проводилася у п'ятьох стандартних точках. Тривалість запису у кожній точці становила біля 10–15 секунд для отримання 20–30 серцевих циклів. Доплер-ехокардіографічне дослідження проводилося на апараті MyLab25Gold фірми Esaote (Італія). Аналіз отриманих фонокардіограм здійснювався за допомогою розробленої комп'ютерної програми Hearttone-D та включав виділення стабільних фрагментів у точках запису, фільтрацію (відмежування від інших звуків, наприклад звуків дихальної апаратури), автоматичне виявлення тонів серця у фрагментах, розрахунок і оцінку параметрів серцевих циклів після ідентифікації серцевих тонів [13].

Аналізувалися співвідношення середніх значень усіх максимумів першого та другого тонів ( $s1\_a\_max/s2\_a\_max$ ), енергії першого та другого тонів ( $s1\_energy/s2\_energy$ ) та співвідношення ширини першого та другого тонів ( $s1\_width/s2\_width$ ), співвідношення енергії першого тону та сумарної зваженої енергії на проміжку між першим і другим тонами ( $s1\_energy/m1\_energy$ ), співвідношення енергії другого тону та сумарної зваженої енергії на проміжку між другим і першим тонами ( $s2\_energy/m2\_energy$ ). Аналіз наявності чи відсутності шуму між тонами проводився по чотирьох рівних фрагментах, на які були поділені проміжки між першим і другим тонами —  $m1$  (використовувалися такі параметри, як середні значення модуля амплітуд  $mean\_1$ ,

$mean\_1/4$ ,  $mean\_2/4$ ,  $mean\_3/4$ ,  $mean\_4/4$ ). Було проведено аналіз 1081 запису в п'ятьох точках вислуховування.

У зв'язку з різними акустичними умовами детекції звуків серця, показники були нормовані максимальною амплітудою у 5-й точці вислуховування.

Було проведено 65 записів електронної аускультатії серця (10 дітей були обстежені двічі, 4 дитини — тричі, 1 дитина — чотири рази). Перші записи були здійснені у віці  $7,44 \pm 1,32$  дня ( $median = 5,0$  днів,  $min-max$  1–33 дні).

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України». На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v. 6.1. Розраховували статистичні критерії Mann–Whitney, які застосовують для вибірок з розподілом, що не відповідає нормальному. Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості ( $p$ ) приймалося  $<0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

На момент первинного обстеження 40 (89%) новонароджених дітей мали ехокардіографічні ознаки ВАП, які не перевищували межі критеріїв гемодинамічної незначущості (ВАП з незначним шунтуванням). Ознаками гемодинамічно незначущої ВАП вважались діаметр артеріальної протоки до 1,5 мм у новонародженого з масою менше 1500 г або діаметр протоки до 1,4 мм/кг маси тіла; співвідношення ВАП/ЛПА  $<0,5$ ; максимальна швидкість кровотоку ВАП  $>2$  м/с; кінцева діастолічна швидкість кровотоку у легеневій артерії і/або її лівій

Таблиця 2

Показники електронного запису тонів серця, які характеризують проміжок між першим і другим тоном

| Показник                   | Група недоношених новонароджених дітей з ВАП             |         |                                      |                                                       |         |                                      | Р*     |
|----------------------------|----------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|--------|
|                            | з гемодинамічно незначущою ВАП<br>(45 дітей, 642 виміри) |         |                                      | з гемодинамічно значущою ВАП<br>(5 дітей, 102 виміри) |         |                                      |        |
|                            | середнє                                                  | медіана | середнє<br>квадратичне<br>відхилення | середнє                                               | медіана | середнє<br>квадратичне<br>відхилення |        |
| П'ята точка вислуховування |                                                          |         |                                      |                                                       |         |                                      |        |
| mean 1                     | 0,02592                                                  | 0,01887 | 0,02232                              | 0,02640                                               | 0,01874 | 0,02319                              | 0,0008 |
| mean_1/4                   | 0,03009                                                  | 0,02173 | 0,02739                              | 0,03044                                               | 0,02156 | 0,02808                              | 0,0002 |
| mean_2/4                   | 0,02544                                                  | 0,01815 | 0,02377                              | 0,02595                                               | 0,01805 | 0,02461                              | 0,0003 |
| mean_3/4                   | 0,02416                                                  | 0,01626 | 0,02371                              | 0,02467                                               | 0,01631 | 0,02450                              | 0,0049 |
| mean 4/4                   | 0,02401                                                  | 0,01681 | 0,02371                              | 0,02454                                               | 0,01686 | 0,02486                              | 0,0064 |

Примітка: \*достовірність відмінностей згідно з Mann-Whitney U Test.

гілці <0,2 м/с; діастолічний потік у постдуктальному відділі нижньої частини аорти односпрямований; відношення ЛП/Ао <1,5; антеградний діастолічний кровотік у передній мозковій та верхній мезентеріальній артерії [1,8,9].

5 (11%) немовлят мали ознаки гемодинамічно значущої артеріальної протоки. Ультразвуковими ознаками ВАП з помірним шунтуванням вважались діаметр артеріальної протоки 1,5–2,0 мм у новонародженого з масою менше 1500 г; співвідношення ВАП/ЛПА 0,5–1,0; максимальна швидкість кровотоку ВАП 1,5–2,0 м/с; кінцева діастолічна швидкість кровотоку у легеневій артерії і/або її лівій гілці 0,2–0,5 м/с; відношення ЛП/Ао 1,5–2,0; нульовий діастолічний кровотік у передній мозковій та верхній мезентеріальній артерії [1].

Ми порівняли показники ФК серця в цих групах (табл. 1).

Привертає увагу такий параметр, як  $s1\_energy/m1\_energy$ , достовірні відмінності щодо якого були зафіксовані в усіх точках вислуховування. Були проаналізовані показники, які характеризують проміжок між першим і другим тоном між двома групами дітей —  $m1$  (середні значення модуля амплітуд  $mean\_1/4$ ,  $mean\_2/4$ ,  $mean\_3/4$ ,  $mean\_4/4$ ). Дані з найбільшою кількістю достовірних відмінностей в 5-й точці вислуховування наведені в табл. 2. Вони можуть означати появу систолічного шуму при посиленні шунтування через ВАП.

У п'яти недоношених немовлят протягом періоду спостереження виявлялись ознаки ГЗВАП зі значним шунтуванням. Три дитини

Таблиця 3

Показники ФКГ у недоношених новонароджених при реєстрації ГЗВАП

| Показник                      | Реєстрація ГЗВАП у недоношених новонароджених дітей |         |                                      |                                           |         |                                      | Р*    |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------------|---------|--------------------------------------|-------|
|                               | ГЗВАП з помірним шунтуванням<br>(8 дітей)           |         |                                      | ГЗВАП зі значним шунтуванням<br>(5 дітей) |         |                                      |       |
|                               | середнє                                             | медіана | середнє<br>квадратичне<br>відхилення | середнє                                   | медіана | середнє<br>квадратичне<br>відхилення |       |
| Перша точка вислуховування    |                                                     |         |                                      |                                           |         |                                      |       |
| s1_a_max/s2_a_max             | 1,847                                               | 1,805   | 1,231                                | 0,727                                     | 0,513   | 0,422                                | 0,002 |
| s1_energy/s2_energy           | 5,202                                               | 3,593   | 5,255                                | 0,609                                     | 0,341   | 0,667                                | 0,011 |
| s1_width/s2_width             | 2,305                                               | 2,250   | 0,734                                | 1,171                                     | 1,054   | 0,741                                | 0,571 |
| s1_energy/m1_energy           | 0,061                                               | 0,028   | 0,066                                | 0,005                                     | 0,002   | 0,005                                | 0,000 |
| s2_energy/m2_energy           | 0,009                                               | 0,007   | 0,005                                | 0,005                                     | 0,005   | 0,003                                | 0,062 |
| Друга точка вислуховування    |                                                     |         |                                      |                                           |         |                                      |       |
| s1_a_max/s2_a_max             | 2,306                                               | 2,161   | 0,996                                | 1,085                                     | 1,157   | 0,247                                | 0,002 |
| s1_energy/s2_energy           | 6,956                                               | 5,289   | 4,716                                | 2,560                                     | 2,771   | 0,780                                | 0,011 |
| s1_width/s2_width             | 2,469                                               | 2,421   | 0,882                                | 2,193                                     | 2,250   | 0,658                                | 0,571 |
| s1_energy/m1_energy           | 0,035                                               | 0,028   | 0,024                                | 0,009                                     | 0,008   | 0,005                                | 0,000 |
| s2_energy/m2_energy           | 0,005                                               | 0,003   | 0,006                                | 0,007                                     | 0,007   | 0,003                                | 0,062 |
| Третя точка вислуховування    |                                                     |         |                                      |                                           |         |                                      |       |
| s1_a_max/s2_a_max             | 1,876                                               | 1,425   | 1,109                                | 1,179                                     | 1,100   | 0,223                                | 0,148 |
| s1_energy/s2_energy           | 5,269                                               | 1,945   | 5,956                                | 2,072                                     | 2,263   | 1,149                                | 0,418 |
| s1_width/s2_width             | 2,437                                               | 2,183   | 1,160                                | 1,705                                     | 1,500   | 0,677                                | 0,148 |
| s1_energy/m1_energy           | 0,028                                               | 0,012   | 0,029                                | 0,015                                     | 0,006   | 0,015                                | 0,192 |
| s2_energy/m2_energy           | 0,007                                               | 0,005   | 0,008                                | 0,005                                     | 0,005   | 0,003                                | 0,549 |
| Четверта точка вислуховування |                                                     |         |                                      |                                           |         |                                      |       |
| s1_a_max/s2_a_max             | 1,310                                               | 1,025   | 0,844                                | 1,527                                     | 1,569   | 0,562                                | 0,462 |
| s1_energy/s2_energy           | 2,007                                               | 1,256   | 1,702                                | 1,960                                     | 2,109   | 0,997                                | 0,903 |
| s1_width/s2_width             | 1,672                                               | 1,894   | 0,677                                | 1,861                                     | 1,798   | 0,451                                | 0,854 |
| s1_energy/m1energy            | 0,070                                               | 0,044   | 0,080                                | 0,033                                     | 0,033   | 0,024                                | 0,245 |
| s2_energy/m2_energy           | 0,023                                               | 0,018   | 0,015                                | 0,012                                     | 0,012   | 0,005                                | 0,020 |
| П'ята точка вислуховування    |                                                     |         |                                      |                                           |         |                                      |       |
| s1_a_max/s2a_max              | 2,200                                               | 2,027   | 1,301                                | 1,474                                     | 1,528   | 0,368                                | 0,048 |
| s1_energy/s2_energy           | 7,464                                               | 5,394   | 8,462                                | 2,111                                     | 1,890   | 1,475                                | 0,035 |
| s1_width/s2_width             | 2,042                                               | 1,625   | 1,284                                | 1,618                                     | 1,800   | 0,441                                | 0,819 |
| s1_energy/m1_energy           | 0,057                                               | 0,026   | 0,104                                | 0,009                                     | 0,009   | 0,004                                | 0,004 |
| s2_energy/m2_energy           | 0,015                                               | 0,007   | 0,018                                | 0,017                                     | 0,018   | 0,011                                | 0,313 |

Примітка: \*достовірність відмінностей згідно з Mann–Whitney U Test.

потребували медикаментозного закриття відкритої артеріальної протоки при перебуванні у стаціонарі.

Ультразвуковими ознаками ВАП зі значним шунтуванням вважались діаметр артеріальної протоки  $>2,0$  мм у новонародженого з масою менше 1500 г або діаметр протоки  $\geq 1,4$  мм/кг маси тіла; співвідношення ВАП/ЛПА  $>1$ ; максимальна швидкість кровотоку ВАП  $<1,5$  м/с; кінцева діастолічна швидкість кровотоку у легеневої артерії і/або її лівій гілці  $>0,5$  м/с; ретроградний діастолічний потік у постдуктальному відділі низхідної частини аорти; відношення ЛП/Ао  $>2,0$ ; ретроградний діастолічний кровотік у передній мозковій та верхній мезентеріальній артерії [1]. Ми порівняли показники ФКГ в групах немовлят з ГЗВАП (табл. 3).

Виявлені відмінності у першій і другій точках вислуховування за однаковими показниками ( $s1\_a\_max/s2\_a\_max$ ,  $s1\_energy/s2\_energy$ ), що може бути пов'язано з різницею в об'ємах шунтування крові. Зберігались достовірні відмінності в першій, другій, п'ятій точках, які характеризували проміжок між першим та другим тонами серця ( $s1\_energy/m1\_energy$ ), у четвертій точці вислуховування виявлені відмінності, які характеризували проміжок між другим та першим тоном ( $s2\_energy/m2\_energy$ ). Дані параметри могли бути відображенням систолічного та діастолічного компонентів шуму, пов'язаних з умовами акустичної провідності у вказаних точках.

Таким чином, при порівнянні груп недоношених з ВАП з незначним і помірним шунтуванням достовірні відмінності в усіх точках вислуховування відмічаються у параметрах, які характеризують проміжок між першим і другим тоном і відповідають інтенсивності систо-

лічного шуму. При порівнянні груп недоношених з ГВАП з помірним і значним шунтуванням, в першій і другій точках вислуховування додатково відмічаються достовірні відмінності в показниках, які можуть бути відображенням надмірної легеневої циркуляції.

## Висновки

Встановлені статистично значущі відмінності показників комп'ютерного аналізу ФКГ у недоношених новонароджених з різними ступенями гемодинамічної значущості ВАП.

При переході від незначного до помірного шунтування у зв'язку із збільшенням об'єму шунтування крові через ВАП у обстежених немовлят виявлялись відмінності співвідношень енергії першого тону та енергії проміжку між першим та другим тоном в усіх точках вислуховування, а також достовірні відмінності середніх значень амплітуд проміжків між першим та другим тоном у 5-й точці вислуховування.

При переході від помірного до значного шунтування в першій і другій точках вислуховування додатково реєструвались відмінності співвідношень амплітуд та співвідношень енергії першого і другого тонів, як відображення надмірної легеневої циркуляції при значному шунтуванні крові в легеневої артерії.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробці алгоритму діагностики гемодинамічної значущості ВАП з використанням параметрів комп'ютерного аналізу ФКГ, що дозволить значно спростити скринінгову діагностику та подальше спостереження за цими станами у недоношених новонароджених дітей.

*Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Boichenko AD, Honchar MO, Kondratova Iu, Senatorova AV. (2015). Kryterii diahnozyky hemodynamichno znachushchoi vidkrytoi arterialnoi protoky u nedonoshenykh novonarodzhennykh. Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna. 5(1): 24–27 [Бойченко АД, Гончар МО, Кондратова ІО, Сенаторова АВ. (2015). Критерії діагностики гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 5(1): 24–27].
- Kulikova DO. (2018). Suchasnyi pohliad na problemni aspekty vidkrytoi arterialnoi protoky u ditei (ohliad literatury). Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal. 2: 29–34 [Кулікова ДО. (2018). Сучасний погляд на проблемні аспекти відкритої артеріальної протоки у дітей (огляд літератури). Міжнародний медичний журнал. 2: 29–34].
- Amiri AM, Abtahi M, Constant N, Mankodiya K. (2016). Mobile Phonocardiogram Diagnosis in Newborns Using Support Vector Machine. Healthcare (Basel). 5(1): 16. <https://doi.org/10.3390/healthcare5010016>
- Balogh ?, Kovacs F. (2010). Parameter extraction for diagnosing patent ductus arteriosus in preterm neonates using phonocardiography. In 2010 3rd International Symposium on Applied Sciences in Biomedical and Communication Technologies (ISABEL, 2010): 1–2.
- Benitz WE. (2016). Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Pediatrics. 137(1): e2015. doi: 10.1542/peds.2015–3730
- de Boode WP, Singh Y, Gupta S, Austin T et al. (2016). Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: consensus statement endorsed by European Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN). Pediatric research. 80(4): 465–471.
- Grgic-Mustafic R, Baik-Schneditz N, Schwaberg B, Mileder L et al. (2019). Novel algorithm to screen for heart murmurs using computer-



- aided auscultation in neonates: a prospective single center pilot observational study. *Minerva Pediatr.* 71(3): 221–228. doi: 10.23736/S0026-4946.18.04974-5
8. Kluckow M, Lemmers P. (2018). Hemodynamic assessment of the patent ductus arteriosus: Beyond ultrasound. *Semin Fetal Neonatal Med.* 23(4): 239–244. doi: 10.1016/j.siny.2018.04.002
  9. Koch J1, Hensley G, Roy L, Brown S et al. (2006). Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 117(4):1113–21 DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1528>
  10. Lai LS, Redington AN, Reinisch AJ et al. (2016). Computerized Automatic Diagnosis of Innocent and Pathologic Murmurs in Pediatrics: A Pilot Study. *Congenital Heart Disease.* 11(5): 386–395. doi:10.1111/chd.12328
  11. Montinari MR, Minelli S. (2019). The first 200 years of cardiac auscultation and future perspectives. *J Multidiscip Healthc.* 12: 183–189. doi:10.2147/JMDH.S193904
  12. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomand? D et al. (2015). Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 100(1): F55–8. doi: 10.1136/archdischild-2014-306339
  13. Shelevytsky I, Shelevytska V, Golovko V, Semenov B. (2018). Segmentation and Parametrization of the Phonocardiogram for the Heart Conditions Classification in Newborns. In: *IEEE Second International Conference on Data Stream Mining and Processing.* Lviv, 2018, Aug 21–25. Lviv: 430–3. doi: 10.1109/DSMP.2018.8478495
  14. Su BH, Lin HY, Chiu HY, Tsai ML et al. (2019). Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Pediatrics & Neonatology.* pii: S1875–9572(19)30525-X. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.10.002
  15. Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA et al. (2016). Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants. *J Pediatr.* 177: 66–71.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.046
  16. Urquhart DS, Nicholl RM. (2003). How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Arch. Dis. Child.* 88: 85–86. doi: 10.1136/adc.88.1.85
  17. Van Laere D, Van Overmeire B, Gupta S et al. (2018). Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatric research.* 84(1): 46–56.

## Відомості про авторів:

**Шелевицька Вікторія Анатоліївна** — асистент каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Калачевського, 55. Researcher ID (Web of Science) H-8133-2018; <http://orcid.org/0000-0002-6941-6843>

**Мавропуло Тетяна Карлівна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №3 та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, просп. Пушкіна, 26. Researcher ID (Web of Science) H-8133-2018; <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

**Мокія-Сербіна Світлана Олексіївна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Калачевського, 55.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2019 р.; прийнята до друку 11.03.2020 р.



НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА  
ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Група компаній  
**ME**  
МедЕксперт

## Шановні колеги! Запрошуємо вас на online-семінари «Практична педіатрія під час пандемії»

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Група компаній МедЕксперт підготували нову програму для педіатрів, лікарів загальної практики - сімейних лікарів та лікарів суміжних спеціальностей, що забезпечить ваш безперервний професійний розвиток та отримання відповідних балів до особистого освітнього портфоліо.

Такий підхід допоможе нам з вами об'єднатися для оперативної комунікації і обговорення нагальних проблем без відриву від робочого місця, задавати питання опініон-лідерам, спілкуватися в чаті з лекторами та колегами.

У новому курсі **дистанційної освіти** ми врахували міжнародний і свій власний досвід!

### І тому програма має свої переваги:

- Ви навчаєтесь дистанційно, ми спілкуємося з вами в режимі реального часу
- Ми врахували сучасні рекомендації психологів щодо формування лекцій

### Викладачі online-семінару:

Лалій Ф.І., Мащенко М.Є., Анфілова М.Р., Крамарьов С.О., Романишин Я.Ю., Опришко В.І., Кошель І.В., Александрін А.

**КІЛЬКІСТЬ МІСЦЬ ОБМЕЖЕНА!** Усі зареєстровані учасники додатують до особистого освітнього портфоліо 10 балів.

Дати проведення та реєстрація на сайті: <https://med-expert.com.ua/news/online-seminari-praktichna-pediatrica-pid-chas-pandemii/>

**ПРОГРАМА ОДНАКОВА НА ЗАХОДИ!  
ОБИРАЙТЕ ДАТУ, НАЙЗРУЧНІШУ ДЛЯ ВАШОГО НАВЧАННЯ!**

УДК 616.155.32-053.2-097:575.1:612.017

**Т.А. Марунчин, А.П. Волоха**

## Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(106):25-32; doi 10.15574/SP.2020.106.25

**For citation:** Marunchyn T, Volokha A. (2020). Clinical and immunological characteristics of children with primary hypogammaglobulinemiae. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 25-32. doi 10.15574/SP.2020.106.25

**Мета:** вивчення клініко-імунологічних показників у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями для визначення тактики лікування.

**Матеріали і методи.** Було обстежено 53 дитини з первинними гіпогаммаглобулінеміями. У дітей зібрано детальний клінічний анамнез та проведено оцінку даних імунологічного обстеження (рівень сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, субпопуляції лімфоцитів) до початку регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

**Результати.** Рецидивні інфекції спостерігались у 44 дітей із 53 (83%). Бронхоектатична хвороба виникла у 5 (9,4%) дітей. Аутоімунні та алергічні захворювання зустрічались з однаковою частотою, у 8 (15,1%) дітей. Рівень сироваткових імуноглобулінів IgG ( $1,77 \pm 2,61$  г/л) та IgM ( $0,062 \pm 0,14$  г/л), а також рівень В-лімфоцитів ( $0,27 \pm 0,22\%$ ,  $13,7 \pm 14,1 \times 10^9/\text{л}$ ) були найнижчими у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією порівняно з іншими групами первинних гіпогаммаглобулінемії.

**Висновки.** Найчастішими клінічними проявами у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями виявилися рецидивні бактеріальні інфекції, значно рідше зустрічалась аутоімунна та алергічна патологія. Розвиток бронхоектатичної хвороби пов'язаний із наявністю хронічного бронхіту та рецидивних пневмоній, несвочасною діагностикою дефіциту антитіл та пізнім початком регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів. Тому рання діагностика первинних гіпогаммаглобулінемії та своєчасне призначення лікування, спрямоване на корекцію дефіциту антитіл, є важливими для профілактики розвитку частих бактеріальних інфекцій та їх ускладнень.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи.

На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** первинна гіпогаммаглобулінемія, діти, бактеріальні інфекції, хронічний бронхіт, сироваткові імуноглобуліни, субпопуляції лімфоцитів, бронхоектази.

### Clinical and immunological characteristics of children with primary hypogammaglobulinemiae

**T. Marunchyn, A. Volokha**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Objective:** study of clinical and immunological indicators in children with primary hypogammaglobulinemia in order to determine treatment tactics.

**Material and methods.** 53 children with primary hypogammaglobulinemiae were examined. Anamnesis and data of immunological examination (levels of serum immunoglobulins IgA, IgM, IgG, subpopulations of lymphocytes) were collected from each child at the time before the beginning of immunoglobulin replacement therapy.

**Results.** The most common features of primary hypogammaglobulinemia were recurrent bacterial infections, observed in 44 children out of 53 (83%). Autoimmune diseases and allergic diseases were found with the same frequency, in 8 children (15.1%). Bronchoectatic disease occurred in 5 children (9.4%). The levels of serum IgG ( $1.77 \pm 2.61$  g/l) and IgM ( $0.062 \pm 0.14$  g/l), and level of B lymphocytes ( $0.27 \pm 0.22\%$ ,  $13.7 \pm 14.1 \times 10^9$ ) were the lowest in the group of children with X-linked hypogammaglobulinemia, compared to other groups of children with primary hypogammaglobulinemia.

**Conclusions.** Therefore, in our study it was found that the most common clinical manifestations in children with primary hypogammaglobulinemia were recurrent bacterial infections, autoimmune and allergic pathology was rare. The development of bronchiectatic disease is associated with the presence of chronic bronchitis and recurrent pneumonia, late diagnosis of antibody deficiency and late beginning of regular immunoglobulin replacement therapy. Early diagnosis and timely correction of antibody deficiency play a key role in the prevention of the development of bacterial infections and their complications.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** primary hypogammaglobulinemia, children, bacterial infections, chronic bronchitis, serum immunoglobulins, subpopulations of lymphocytes, bronchiectasis.

### Клинико-иммунологическая характеристика детей с первичными гипогаммаглобулинемиями

**Т.А. Марунчин, А.П. Волоха**

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

**Цель:** изучение клинико-иммунологических показателей у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями для определения тактики лечения.

**Материалы и методы.** Было обследовано 53 ребенка с первичными гипогаммаглобулинемиями. У детей собран клинический анамнез и произведена оценка данных иммунологического обследования (уровень сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, субпопуляции лимфоцитов) до начала регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

**Результаты.** Рецидивирующие бактериальные инфекции наблюдались у 44 детей из 53 (83%). Бронхоэктатическая болезнь возникла у 5 (9,4%) детей. Аутоиммунные и аллергические заболевания встречались с одинаковой частотой, у 8 (15,1%) детей. Наиболее низкие уровни сывороточных иммуноглобулинов IgG ( $1,77 \pm 2,61$  г/л) и IgM ( $0,062 \pm 0,14$  г/л), а также уровень В-лимфоцитов отмечены в группе детей с наследственной гипогаммаглобулинемией по сравнению с другими группами первичных гипогаммаглобулинемий.

**Выводы.** Наиболее частыми клиническими проявлениями у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями были рецидивирующие бактериальные инфекции, реже встречались аутоиммунные и аллергические заболевания. Развитие бронхоэктатической болезни связано с наличием хронического бронхита и рецидивирующих пневмоний, несвоевременной диагностикой дефицита антител и поздним началом регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов. Ранняя диагностика и своевременная коррекция дефицита антител играют ключевую роль в профилактике развития частых бактериальных инфекций и их осложнений.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** первичная гипогаммаглобулинемия, дети, бактериальные инфекции, хронический бронхит, сывороточные иммуноглобулины, субпопуляции лимфоцитов, бронхоэктазы.

## Вступ

До найпоширеніших первинних імунodefіцитів (ПІД) належать первинні дефіцити антитілоутворення, які складають гетерогенну групу порушення продукції антитіл різного ступеня та виникають внаслідок порушення розвитку і диференціації В-лімфоцитів. Серед них виділяють такі патології, як спадкова гіпогаммаглобулінемія, загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД), дефіцит субкласів IgG, гіпер-IgM синдром, дефіцит специфічних антитіл при нормальній кількості імунoglobulinів, транзиторна гіпогаммаглобулінемія [10]. Але гіпогаммаглобулінемії можуть бути також супутнім проявом багатьох вроджених комбінованих імунodefіцитів.

Найхарактернішою ознакою гіпогаммаглобулінемій є схильність до рецидивних інфекцій, які найчастіше вражають органи дихальної системи та можуть призводити до ускладнень з боку інших органів та систем. Ці хворі схильні до важких інвазивних бактеріальних інфекцій, хронічної діареї. У дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями нерідко спостерігається відставання у фізичному розвитку. Своєчасна діагностика і лікування знижують смертність та підвищують тривалість і якість життя у пацієнтів з первинними гіпогаммаглобулінеміями. Найважчі форми дефіцитів антитілоутворення маніфестують у віці шести місяців, коли рівень материнських антитіл знижується, а також протягом періоду раннього дитинства [10]. Однак у хворих на ЗВІД клінічні прояви можуть з'явитись пізніше, в старшому дитячому віці або у дорослих. Для вчасної діагностики цих імунodefіцитів необхідна настороженість щодо характерних ранніх діагностичних ознак.

**Метою** дослідження було вивчення клініко-імунологічних показників у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями для визначення тактики лікування.

## Матеріал і методи дослідження

Нами обстежені 53 дитини з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які були розподілені на групи по нозології: спадкова гіпогаммаглобулінемія (16 дітей), ЗВІД (6 дітей), дефіцит субкласів IgG (3 дитини), транзиторна гіпогаммаглобулінемія (10 дітей), первинні комбіновані імунodefіцити (4 дитини), інші визначені синдроми імунodefіциту (6 дітей: пацієнт із синдромом Незертона, пацієнт із синдромом Луї Бар, двоє дітей із синдромом Ніймеген та двоє дітей із синдромом Ді-Джорджі). Виділена група дітей з імунodefіцитом з переважним порушенням антитіл, неуточненим (4 дитини). У дослідження також увійшли дві дитини з ПІД з близьким до норми рівнем IgG, один пацієнт з гіпер-IgM синдромом та один хворий із дефектом імунної регуляції (Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром). Оскільки діти з іншими визначеними синдромами імунodefіциту та первинним комбінованим імунodefіцитом мали низький рівень сироваткових імунoglobulinів (первинну гіпогаммаглобулінемію), їх також було включено в дане дослідження. Усі діти з первинними гіпогаммаглобулінеміями перебували на обстеженні та лікуванні в КМДКЛ №1, яка є клінічною базою кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика.

У дітей було зібрано клінічний анамнез (кількість випадків гострих респіраторних захворювань, бактеріальних інфекцій, госпіталізацій, застосування антибіотикотерапії, інших клінічних проявів (алергічні реакції, ускладнення основного захворювання або проведеної терапії)) та дані імунологічного обстеження (рівень сироваткових імунoglobulinів IgA, IgM, IgG, субпопуляції лімфоцитів) на момент поступлення до початку регулярної замісної терапії препаратами імунoglobulinів.



Верифікація діагнозу здійснювалась на підставі даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного обстеження, які відповідали критеріям наказу МОЗ України №355 від 09.07.2004 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча імунологія»».

Кількісне визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів здійснювалось методом радіальної імунодифузії, а дослідження субпопуляцій лімфоцитів крові — методом проточної цитометрії. Статистична обробка даних за результатами дослідження проводилась за допомогою авторського пакету MedStat (Ю.С. Лях, В.Г. Гур'янов, 2004–2011) та IBM SPSS Statistics Base v.22. З метою обчислення середнього значення застосовано непараметричний критерій Крускала–Уоліса для порівняння між групами,  $\chi$ -квадрат для проведення порівняльної оцінки відсоткових значень та попарний критерій Данна для порівняння кожної пари. Статично значущою вважалась відмінність  $p < 0,05$ .

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед інфекційних захворювань найчастішими у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями були інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів, бактеріальні захворювання шкіри, її придатків та м'яких тканин, гнійні отити, інвазивні інфекції, інфекції ока. Рідко спостерігались інфекції ротової порожнини та сечовивідних шляхів, туберкульоз, грибові захворювання та хронічна діарея.

Пневмонія зустрічалась у 23 із 53 дітей (37,7%), найчастіше — у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією (10/53, 62,5%), у 3 (50%) дітей із групи ЗВІД, у 3 (75%) дітей із групи первинних комбінованих імунодефіцитів. Лікування пневмоній у більшості випадків проводилось у стаціонарних умовах, у двох випадках — у реанімаційному відділенні. Частина пацієнтів (9/53, 18,8%) мали ускладнення у вигляді емпієми плеври (7 — у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії та 2 — у групі ЗВІД). У дослідженні інших вчених (М.В. Dorna та співавт.) найчастішими інфекційними захворюваннями також були інфекції нижніх дихальних шляхів, а пневмонія виявля-

лась у 80% дітей із первинною гіпогаммаглобулінемією [9]. У дослідженні G. Azizi та співавт. (2018) інфекції дихальних шляхів склали 63,2% у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями [4].

Хронічний бронхіт відзначався у 8 (15%) обстежених дітей, переважно у пацієнтів із важкими формами гіпогаммаглобулінемії. У п'ятьох дітей діагностована бронхоектатична хвороба при встановленні діагнозу ПІД. Бронхоектатичну хворобу виявлено у двох дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією у віці 8-и років, у дитини з ПІД з рівнем IgG, близьким до норми, також у віці 8-и років, та у дитини із ЗВІД у віці 12 років. У пацієнта з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом бронхоектази виявлені у віці 4-х років.

У дослідженні A.C. Brignier та співавт. (2015) хронічний бронхіт становив 17% у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, інфекції верхніх дихальних шляхів — 35%, інфекції нижніх дихальних шляхів — 33%, пневмонія виникла у 20% дітей, а бронхоектатична хвороба — у 9% дітей [7].

Хронічний синусит спостерігався у 12 (22,6%) дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. У 24 із 53 дітей цієї групи (45%) виникло запалення вух у вигляді повторних епізодів гнійного отиту, у 2 (3,7%) дітей отит ускладнився мастоїдитом. У 3 (5,6%) хворих встановлено діагноз хронічного отиту.

Кілька пацієнтів (дитина з гіпер-IgM синдромом, транзиторною гіпогаммаглобулінемією та спадковою гіпогаммаглобулінемією) мали в анамнезі дані за БЦЖ-інфекцією у вигляді ураження різних груп лімфатичних вузлів. У дитини з групи спадкової гіпогаммаглобулінемії спостерігався туберкульоз кісток (остит I, VIII ребер справа, ускладнений навколореберним абсцесом VIII ребра), а у дитини із групи ЗВІД — туберкульоз легень.

У дев'ятьох дітей в анамнезі були дані за перенесені інвазивні інфекції. Сепсис виник у трьох дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією, у двох дітей із транзиторною гіпогаммаглобулінемією, у дитини з гіпер-IgM синдромом та пацієнта із первинним комбінованим імунодефіцитом. Бактеріальний менингіт діагностовано у дитини з транзиторною гіпогаммаглобулінемією, остеомієліт — у дитини зі спадковою гіпогаммаглобулінемією.

Окрім рецидивних інфекцій, у частини дітей спостерігались аутоімунні та алергічні захворювання. Серед аутоімунної патології відзнача-

Таблиця 1

**Клінічні прояви у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями**

| Клінічні прояви   | Кількість на одного пацієнта, $\bar{X} \pm SD^*$ | Кількість пацієнтів з клінічними проявами, абс. (%) |
|-------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Інфекційні прояви | 4,49 $\pm$ 5,18                                  | 44 (83)                                             |
| Аутоімунні прояви | 0,21 $\pm$ 0,53                                  | 8 (15,1)                                            |
| Алергічні прояви  | 0,19 $\pm$ 0,48                                  | 8 (15,1)                                            |
| Інші              | 0,23 $\pm$ 0,58                                  | 8 (15,1)                                            |

Примітка:  $\bar{X} \pm SD$  — середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення.

лись такі стани, як аутоімунна гемолітична анемія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, аутоімунна нейтропенія, ідіопатичний ювенільний артрит, геморагічний васкуліт. Загалом аутоімунна патологія зустрічалась у 8 із 53 дітей (15,1%). У дослідженні інших вчених (A.C. Brignier та співавт., 2015) також описані аутоімунні порушення у 11% дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями [7]. За даними дослідження V. Vonagu та співавт. (2016), у пацієнтів зі ЗВІД аутоімунна патологія становила 25% (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, аутоімунна гемолітична анемія) [6].

До інших клінічних проявів у нашому дослідженні належали артрити, гепатит невідомої етіології, білково-енергетична недостатність та дефіцитна анемія. Артрити нез'ясованого походження виявлені у трьох дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією, дефіцитна анемія — у сімох дітей, білково-енергетична недостатність — у дитини із синдромом Незерттона, гепатит невідомої етіології — у дитини зі ЗВІД. Загальна кількість запальних уражень суглобів становила 11,3%, з них юве-

нільний ідіопатичний артрит — 5,6%, артрити нез'ясованого походження — 5,6%. Ці дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, у дослідженні G. Azizi та співавт. (2016) запалення суглобів описані у 10–30% дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією, ювенільний ідіопатичний артрит — у 2%, а інші артрити — у 5% дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями [3].

У табл. 1 наведено клінічні прояви у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями за групами захворювань. З таблиці видно, що найчастішими були рецидивні інфекційні захворювання. Аутоімунні та алергічні захворювання зустрічались з однаковою частотою та значно рідше.

У табл. 2 наведено частоту виникнення інфекційних захворювань та бронхоектатичної хвороби у різних групах дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. Як видно з таблиці, провідними клінічними проявами у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією були рецидивні бактеріальні інфекції (пневмонії, бронхіти, бактеріальний синусит, гнійні отити, мастоїдит, гнійний кон'юнктивіт, бактеріальні

Таблиця 2

**Клінічні прояви у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями за групами нозологій**

| Показник                                      | Спадкова гіпогаммаглобулінемія (n=16) |      | ЗВІД* (n=6) |      | Дефіцит субкласів IgG (n=3) |      | Транзиторна гіпогаммаглобулінемія (n=10) |    | Гіпогаммаглобулінемія не уточнена (n=4) |    | Первинний комбінований ІД** (n=4) |    | Інші визначені синдроми імунodefіциту (n=6) |      | P#   |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------|------|-------------|------|-----------------------------|------|------------------------------------------|----|-----------------------------------------|----|-----------------------------------|----|---------------------------------------------|------|------|
|                                               | абс.                                  | %    | абс.        | %    | абс.                        | %    | абс.                                     | %  | абс.                                    | %  | абс.                              | %  | абс.                                        | %    |      |
| Інфекції верхніх дихальних шляхів             | 7                                     | 43,8 | 2           | 33,3 | —                           | —    | —                                        | —  | —                                       | —  | 1                                 | 25 | 1                                           | 16,7 | 0,14 |
| Інфекції нижніх дихальних шляхів              | 10                                    | 62,5 | 3           | 50   | 1                           | 33,3 | 2                                        | 20 | —                                       | —  | 3                                 | 75 | 2                                           | 33,3 | 0,13 |
| Інфекції вуха                                 | 9                                     | 56,3 | 3           | 50   | 3                           | 100  | 3                                        | 30 | 1                                       | 25 | 2                                 | 50 | 2                                           | 33,3 | 0,82 |
| Інфекції ротової порожнини                    | —                                     | —    | —           | —    | 1                           | 33,3 | —                                        | —  | —                                       | —  | 1                                 | 25 | 1                                           | 16,7 | 0,13 |
| Інфекції ока                                  | 7                                     | 43,8 | —           | —    | —                           | —    | —                                        | —  | —                                       | —  | 1                                 | 25 | —                                           | —    | 0,02 |
| Інфекції шкіри, її придатків та м'яких тканин | 10                                    | 62,5 | 1           | 16,6 | 1                           | 33,3 | 2                                        | 20 | —                                       | —  | 1                                 | 25 | 2                                           | 33,3 | 0,14 |
| Інвазивні інфекції                            | 4                                     | 25   | —           | —    | —                           | —    | 2                                        | 20 | —                                       | —  | 1                                 | 25 | —                                           | —    | 0,51 |
| Інфекції сечовивідних шляхів                  | 3                                     | 18,8 | —           | —    | —                           | —    | 1                                        | 10 | —                                       | —  | 1                                 | 25 | —                                           | —    | 0,62 |
| Грибкові інфекції                             | 1                                     | 6,2  | —           | —    | —                           | —    | 1                                        | 10 | —                                       | —  | 1                                 | 25 | —                                           | —    | 0,68 |
| Хронічна діарея                               | 2                                     | 12,5 | —           | —    | —                           | —    | 1                                        | 10 | —                                       | —  | 1                                 | 25 | —                                           | —    | 0,72 |
| Бронхоектатична хвороба                       | 2                                     | 12,5 | 1           | 16,7 | —                           | —    | —                                        | —  | —                                       | —  | —                                 | —  | —                                           | —    | 0,67 |

Примітки: \*ЗВІД — загальний варіабельний імунodefіцит. \*\*ІД — імунodefіцит. #Порівняння проводилося за критерієм  $\chi$ -квадрат.

інфекції м'яких тканин, інвазивні інфекції). В однієї дитини зафіксовано 7 випадків пневмонії, а в іншій — 10 епізодів отиту. Сепсис виник у трьох дітей, остеомієліт — в однієї. Мастоїдит, як ускладнення гнійного отиту, виник в однієї дитини, емпієма плеври — у сімох дітей, бронхоектатична хвороба — у двох дітей. Характерним симптомом у багатьох дітей був тривалий кашель вранці з виділенням гнійного харкотиння. Бактеріальні інфекції шкіри та її придатків, а також м'яких тканин (фурункул, абсцес, флегмона) найчастіше спостерігались у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією (19%).

У групі спадкових гіпогаммаглобулінемії інфекційні захворювання ока зустрічались частіше, ніж в інших групах гіпогаммаглобулінемії, і становили відповідно 43,8% (відмінність є статистично значущою ( $p=0,02$ ) за критерієм  $\chi$ -квадрат). Гнійний кон'юнктивіт спостерігався у сімох дітей, з них у трьох мав рецидивний характер.

Інфекційний синдром виникав найчастіше у віці одного року. При встановленні діагнозу у ранньому віці, своєчасній корекції дефіциту антитіл, прогноз був сприятливішим, ризик виникнення ускладнень з боку органів і систем мінімізувався. Діти, у яких дефіцит антитіл було діагностовано пізно, у шкільному віці, хворіли набагато частіше, потребували тривалої антибіотикотерапії та частих госпіталізацій. Аутоімунна патологія (ювенільний ідіопатичний артрит, геморагічний васкуліт, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура) та запальні ураження суглобів були також найбільш характерними у групі спадкових гіпогаммаглобулінемії. В однієї дитини дебютом захворювання був ювенільний ідіопатичний артрит, а у двох дітей — хронічна діарея. У деяких дітей спостерігалась нейтропенія, анемія.

У дітей із групи ЗВІД найчастішими були рецидивні сино-пульмонарні інфекції (гнійний отит, синусит, пневмонія, бронхіт). Плеврит, як ускладнення пневмонії, спостерігався у двох дітей. У дітей із ЗВІД також виникали наступні хронічні локуси інфекцій: хронічний синусит та бронхіт. У дітей із ЗВІД, які увійшли в дослідження, основний діагноз встановлений у ранньому віці (двоє дітей, які дебютували рано), та у підлітковому віці (четверо дітей). За даними нашого дослідження, бактеріальні інфекції у дітей зі ЗВІД мали важкий перебіг, потребували частих госпіталізацій та декількох курсів антибіотикотерапії. В однієї дитини зі ЗВІД дебют захворювання відбувся у вигляді

гемолітичного кризу, діагностовано аутоімунну гемолітичну анемію. У однієї дитини спостерігався непухлинний лімфопроліферативний процес (лімфатичні вузли шийної групи). Також у дітей з групи ЗВІД виникали такі захворювання, як реактивний гепатит, міоперикардит, мегалобластна анемія, atopічний дерматит.

У більшості дітей з транзиторною гіпогаммаглобулінемією недостатність антитіл діагностовано у віці шести місяців. Рецидивні інфекції спостерігались у перші місяці життя. Двоє дітей із діагнозом «Сепсис» в період новонародженості потрапили до реанімаційного відділення.

З інфекційних захворювань у них спостерігались також рецидивні гнійні отити, пневмонії, бактеріальний менінгіт, стрептодермія, абсцеси, бронхіти. В однієї дитини провідним клінічним проявом була хронічна діарея, а в іншій — БЦЖ-інфекція з ураженням периферичних лімфатичних вузлів із розвитком абсцедування.

Діти з групи дефіциту субкласів IgG також хворіли на рецидивні бактеріальні інфекції (пневмонії, гнійні отити, фурункульоз), а діагноз основного захворювання було встановлено у віці 7–10 років.

У двох дітей з групи ПІД з близьким до норми рівнем IgG недостатність антитілоутворення виявлено у віці 10 років. В однієї дитини виник рецидивний гнійний отит, хронічний синусит. У іншій дитини, крім хронічного синуситу, спостерігався також хронічний бронхіт (понад 30 епізодів), пневмонії, бронхоектатична хвороба.

З діагнозом «Імунодефіцит з переважним порушенням антитіл, не уточнений» спостерігалось четверо дітей віком 5–9 років. Діти мали рецидивні та хронічні бактеріальні інфекції (гнійні отити, бронхіти). Гнійний отит ускладнився мастоїдитом. У дитини з хронічним гнійним отитом ефект від антибіотикотерапії був недостатнім (між курсами антибіотиків спостерігалась оторея), виникала необхідність у частих госпіталізаціях та хірургічному втручанні. Позитивний ефект відзначався лише при проведенні тривалої антибіотикотерапії.

У дітей із первинним комбінованим імунодефіцитом разом із порушенням клітинної ланки імунітету спостерігалась гіпогаммаглобулінемія. Їм були притаманні рецидивні бактеріальні інфекції (хронічний бронхіт, хронічний синусит, рецидивні пневмонії, отити, гнійний кон'юнктивіт, абсцеси, а в однієї дитини — хроніосепсис одонтогенний), а також аутоімунні

Таблиця 3

**Рівень сироваткових імуноглобулінів у дітей із первинними гіпогаммаглобулініями**

| Показник, г/л | Спадкова гіпогаммаглобулінія (n=16) | ЗВІД (n=6)       | Дефіцит субкласів IgG (n=3) | Транзиторна гіпогаммаглобулінія (n=10) | Гіпогаммаглобулінія неуточнена (n=4) | Первинний комбінований ІД (n=4) | Інші визначені синдроми імунодефіциту (n=6) | Р <sub>a</sub> |
|---------------|-------------------------------------|------------------|-----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------|
|               | $\bar{X} \pm SD$                    | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$            | $\bar{X} \pm SD$                       | $\bar{X} \pm SD$                     | $\bar{X} \pm SD$                | $\bar{X} \pm SD$                            |                |
| IgA           | 0,011±0,042 <sup>1</sup>            | 0,2±0,25         | 2,27±1,46 <sup>3</sup>      | 0,09±0,15                              | 0,54±0,78                            | 0,43±0,5                        | 0,6±1,07                                    | 0,01           |
| IgM           | 0,062±0,14                          | 0,32±0,35        | 0,78±0,14                   | 0,25±0,36                              | 0,38±0,15                            | 0,78±1,48                       | 0,4±0,17                                    | 0,006          |
| IgG           | 1,77±2,61 <sup>1</sup>              | 3,02±1,46        | 8,45±1,36 <sup>6</sup>      | 3,21±1,56                              | 3,3±2                                | 3,3±3,35                        | 5,12±3,6                                    | 0,01           |

Примітки:  $\bar{X} \pm SD$  — середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення; ЗВІД — загальний варіабельний імунодефіцит; ІД — імунодефіцит; Р<sub>a</sub> — порівняння проведене за критерієм Крускала–Уолліса; <sup>1,3</sup> — р<0,05 при проведенні постеріорних (попарних порівнянь) між групами (спадкова гіпогаммаглобулінія і дефіцит субкласів IgG) за критерієм Данна.

порушення (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура та еритродермія).

У дитини із синдромом Незертона дефіцит антитіл діагностовано у віці п'яти місяців. Після народження дитина потрапила до відділення реанімації із діагнозом «Іхтіозиформна еритродермія, бульозна форма». У подальшому у дитини виявлялись рецидивні бактеріальні інфекції та алергічні захворювання: пневмонії, гнійні отити, бронхіти, залізодефіцитна анемія, білково-енергетична недостатність, атопічний дерматит, бронхіальна астма. У двох дітей із синдромом Ді-Джорджі дефіцит антитіл виявлений у віці 2-х та 7-и місяців. В однієї дитини із синдромом Ніймеген гіпогаммаглобулінія була діагностована у віці одного року, вона часто хворіла на бронхіти, стоматити. У іншій дитини із синдромом Ніймеген виникали часті інфекційні захворювання (гнійні отити, рецидивні пневмонії, фурункульоз, гнійний мастит, лімфаденіт), а також ювенільний ідіопатичний артрит та атопічний дерматит. Дефіцит антитіл виявлено у неї у віці семи років. Діти із синдромом Ніймеген характеризувались наявністю мікроцефалії та дисморфізму обличчя. У дитини з атаксією-телеангіектазією, яка мала хронічний синусит та бронхіальну астму, недостатність антитіл було діагностовано у віці семи років. Також у цієї дитини спостерігався гнійний шийний лімфаденіт.

У дитини з гіпер-IgM синдромом виявлено БЦЖ-інфекцію у віці одного року (пахвовий лімфаденіт), бронхіти, з трирічного віку — рецидивні гінгівіти і стоматити, сепсис. З 2,5 років спостерігались епізоди лихоманки, що повторювались кожні два тижні, у віці 4-х років було діагностовано аутоімунну нейтропенію.

У дитини з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом інфекційний мононуклеоз мав тривалий та складний перебіг. Від народження дитина спостерігалась з приводу недиференційованої лейкоенцефаломієлоплатіку-

лонеїропатії. Спостерігались пневмонії, виникла бронхоектатична хвороба. Гіпогаммаглобулінія виявлена у віці чотирьох років.

За результатами нашого дослідження, гіпогаммаглобулінія виявлялась у дітей з групи спадкової гіпогаммаглобулінії, ЗВІД та транзиторної гіпогаммаглобулінії у період раннього дитинства, тоді як у групі дітей із дефіцитом субкласів IgG, неуточненою гіпогаммаглобулінією дефіцит антитіл діагностовано в період переддошкільного та шкільного віку. Найважчий перебіг інфекційних захворювань спостерігався у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінією та ЗВІД, хоча за наявності недостатності антитіл тривалий та важкий перебіг інфекційних захворювань був притаманний дітям усіх груп з гіпогаммаглобулінією.

У табл. 3 наведено середні рівні сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) у дітей із первинними гіпогаммаглобулініями. Виявлено статистично значущу відмінність між показниками сироваткових імуноглобулінів у всіх групах первинних гіпогаммаглобуліній за критерієм Крускала–Уолліса (р=0,01; р=0,006 і р=0,01 відповідно). При попарному порівнянні за критерієм Данна (р<0,05) виявлено статистично значущу відмінність рівня сироваткового IgA та рівня сироваткового IgG між групою дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінією та дефіцитом субкласів IgG. Сироваткова концентрація IgA була найнижчою у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінією (0,011±0,042 г/л) та найвищою — у групі дітей з дефіцитом субкласів IgG (2,27±1,46 г/л). Рівень IgM (0,062±0,14 г/л) та рівень IgG (1,77±2,61 г/л) у сироватці крові були найнижчими у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінією. Найвищий рівень IgG спостерігався у групі дітей із дефіцитом субкласів IgG і становив 8,45±1,361 г/л. У дитини з гіпер-IgM синдромом IgA у сироватці крові не визначався, рівень IgM становив 0,5 г/л, а рівень IgG —



Таблиця 4

Показники субпопуляцій лімфоцитів дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

| Показник                                                                    | Спадкова гіпогаммаглобулінемія (n=16) <sup>b</sup> | ЗВІД (n=6) <sup>b</sup> | Дефіцит субкласів IgG (n=3) <sup>b</sup> | Транзиторна гіпогаммаглобулінемія (n=10) <sup>b</sup> | Гіпогаммаглобулінемія неуточнена (n=4) <sup>b</sup> | Первинний комбінований ІД (n=4) <sup>b</sup> | Інші визначені синдроми імунodefіциту (n=6) <sup>b</sup> | P <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------|
|                                                                             | $\bar{X} \pm SD$                                   | $\bar{X} \pm SD$        | $\bar{X} \pm SD$                         | $\bar{X} \pm SD$                                      | $\bar{X} \pm SD$                                    | $\bar{X} \pm SD$                             | $\bar{X} \pm SD$                                         |                |
| Т-лімфоцити (CD3 <sup>+</sup> ), %                                          | 86,8±6,3                                           | 67±15,6                 | 64,6±0                                   | 58,6±20,4                                             | 63,8±7,6                                            | 58±32,4                                      | 52,5±26,2                                                | 0,048          |
| Т-лімфоцити (CD3 <sup>+</sup> ) x10 <sup>9</sup>                            | 4192±2614                                          | 1964±203                | 944±0                                    | 3567±4096                                             | 7007±7309                                           | 1275±1855                                    | 2655±2521                                                | 0,30           |
| Т-хелпери (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) %                            | 52,1±11,4                                          | 36,6±4,4                | 36,8±0                                   | 31,9±12,3                                             | 40,6±6,1                                            | 39,8±26,3                                    | 26,6±6,9                                                 | 0,07           |
| Т-хелпери (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) x 10 <sup>9</sup>            | 2773±1698                                          | 1100±213                | 538±0                                    | 1849±1973                                             | 5168±5942                                           | 986±1638                                     | 1575±1808                                                | 0,23           |
| цитотоксичні Т-лімфоцити CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %              | 32,9±10,7                                          | 29,4±10,9               | 26,6±0                                   | 21,7±8,3                                              | 23,3±10,3                                           | 11,4±3,5                                     | 26,9±19,5                                                | 0,10           |
| цитотоксичні Т-лімфоцити CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> x10 <sup>9</sup> | 1501±1199                                          | 843,5±144               | 389±0                                    | 525±742                                               | 2073±1783                                           | 208±338                                      | 1153±909                                                 | 0,23           |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>        | 1,7±0,8                                            | 1,4±0,4                 | 1,4±0                                    | 1,3±0,3                                               | 2±1,1                                               | 2,7±2,2                                      | 0,9±0,3                                                  | 0,62           |
| В-лімфоцити (CD19 <sup>+</sup> ) %                                          | 0,27±0,22                                          | 11,17±6,82              | 14,18±0                                  | 34,18±27,04                                           | 22,98±4,05                                          | 6,51±8,85                                    | 21,63±15,42                                              | 0,01           |
| В-лімфоцити (CD19 <sup>+</sup> ) x10 <sup>9</sup>                           | 13,7±14,1                                          | 417±390                 | 207±0                                    | 857±1210                                              | 2961,5±3430                                         | 78,3±152,5                                   | 1845±2839                                                | 0,049          |
| НК-клітини (CD3 <sup>+</sup> CD16/56 <sup>+</sup> ) %                       | 8,5±7,1                                            | 19,7±11,7               | 12,6±0                                   | 7,3±6,3                                               | 8,4±2,7                                             | 30±28,4                                      | 4,5±2,2                                                  | 0,23           |
| НК-клітини (CD3 <sup>+</sup> CD16/56 <sup>+</sup> ) x10 <sup>9</sup>        | 343,5±224,9                                        | 662±493,5               | 178±0                                    | 230,1±325,1                                           | 172±0                                               | 182,3±132,3                                  | 273,3±158,7                                              | 0,59           |

Примітки:  $\bar{X} \pm SD$  — середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення; ЗВІД — загальний варіабельний імунodefіцит; ІД — імунodefіцит; P<sup>a</sup> — порівняння проведене за критерієм Крускала–Уолліса; <sup>b</sup> — p>0,05 при проведенні постеріорних (попарних порівнянь) за критерієм Данна.

0,2 г/л. У двох дітей із ПІД з близьким до нормального рівнем IgG рівні сироваткових IgA, IgM та IgG були у межах норми — 1,5 г/л, 1,8 г/л та 10,62±1,02 г/л відповідно. У дитини з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом концентрація IgA та IgG у сироватці крові була зниженою — 0,44 г/л та 4,14 г/л, а рівень IgM — підвищеним до 6,44 г/л.

У табл. 4 показано результати дослідження субпопуляцій лімфоцитів у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями. При проведенні аналізу даних клітинного імунітету дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями виявлено статистично значущу відмінність субпопуляцій лімфоцитів між групами первинних гіпогаммаглобулінемії за критерієм Крускала–Уолліса. Як видно з таблиці, статистично значущу відмінність виявлено для наступних субпопуляцій: CD3<sup>+</sup> (p=0,0048) у відсотковому значенні, В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>) (p=0,01) у відсотковому значенні, В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>) (p=0,049) в абсолютному значенні. При проведенні постеріорних порівнянь показників субпопуляцій лімфоцитів між усіма групами досліджуваних хворих попарно статистичної значущості не виявлено (за критерієм Данна p>0,05). Рівень Т-лімфоцитів у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією становив 86,8±6,3%, а в інших групах рівень Т-лімфоци-

тів був нижчим. Абсолютна кількість та відносний показник В-лімфоцитів були найнижчими у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією — 0,27±0,22% (13,7±14,1x10<sup>9</sup>) порівняно з іншими групами первинних гіпогаммаглобулінемії. Рівень В-лімфоцитів у групі первинних комбінованих імунodefіцитів був також зниженим 6,51±8,85% (78,3±152,5x10<sup>9</sup>). Групи первинних гіпогаммаглобулінемії відрізнялись за рівнем CD3<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, CD4<sup>+</sup> Т-хелперів та CD19<sup>+</sup> В-лімфоцитів, а за всіма іншими показниками статистичної значущості не виявлено. Подібні зміни імунологічних показників (рівень сироваткових імунoglobulinів, субпопуляції лімфоцитів) у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями показано і в інших дослідженнях [1,7,10,11].

## Висновки

За результатами дослідження встановлено, що найчастішими клінічними проявами у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями були рецидивні інфекції бактеріального походження, рідше виявлялася аутоімунна та алергічна патологія. Аутоімунні захворювання поряд з інфекційною патологією є не лише основними клінічними проявами у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями, але й маніфестацією даної патології у деяких випадках. Розвиток

бронхоектатичної хвороби пов'язаний із наявністю хронічного бронхіту та рецидивних пневмоній, несвоєчасною діагностикою дефіциту антитіл та пізнім початком регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів. У дітей із рецидивними запальними ураженнями суглобів, частими бактеріальними інфекціями, порушенням фізичного розвитку необхідно визначати рівень антитіл.

Рівень сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та кількість В-лімфоцитів були найнижчими у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії.

Гіпогаммаглобулінемія виявлялась у дітей з групи спадкової гіпогаммаглобулінемії, ЗВІД та транзиторної гіпогаммаглобулінемії у період раннього дитинства, тоді як у групі дітей із дефіцитом субкласів IgG, неуточненою гіпо-

гаммаглобулінемією дефіцит антитіл діагностовано в період переддошкільного та шкільного віку. Найважчий перебіг бактеріальних інфекцій спостерігався у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією та ЗВІД, хоча за наявності недостатності антитіл тривалий та важкий перебіг інфекційних захворювань спостерігався у кожній групі дітей з гіпогаммаглобулінемією.

Рання діагностика і вивчення клініко-імунологічних особливостей пацієнтів із первинною гіпогаммаглобулінемією необхідні для своєчасної корекції дефіциту антитіл, визначення тактики лікування і профілактики розвитку ускладнень бактеріальних інфекцій.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Volokha AP. (2009). Features of the course of primary antibody deficiencies in children, determination of early criteria of diagnostics and rationale of differentiated approaches to treatment. Dissertation. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, National O. O. Bohomolets Medical University: 42 [Волоха АП. (2009). Особливості перебігу первинних дефіцитів антитілоутворення у дітей, визначення ранніх критеріїв діагностики та обґрунтування диференційованих підходів до лікування. Дисертація. Київ: МОЗ України, НМУ імені О.О. Богомольця: 42].
- Alkan G, Keles S and Reisli E. (2018, April 23). Evaluation of Clinical and Immunological Characteristics of Children with Common Variable Immunodeficiency. International Journal of Pediatrics. (Article ID 3527480): 1–8.
- Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, Yazdani R et al. (2016). Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies. Int Arch Allergy Immunol. 171(3–4): 180–193.
- Azizi G, Bagheri Y, Tavakol M, Askarimoghaddam F et al. (2018). The Clinical and Immunological Features of Patients with Primary Antibody Deficiencies. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 18(5): 537–545.
- Bazregari S, Azizi G, Tavakol M, Asgardoost MH et al. (2017, Dec 30). Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary immunodeficiency. Central European Journal of Immunology. 42(4): 336–341.
- Bonagura V, Kaplan B, Jongco A. (2016). Management of primary antibody deficiency syndromes. Ann Allergy Asthma Immunol. 117: 620–626.
- Brignier AC, Mahlaoui N, Reimann C, Picard C et al. (2015, Oct). Early-onset hypogammaglobulinemia: A survey of 44 patients. J Allergy Clin Immunol. 136(4): 1097–1099.
- Carvalho PD, Costa C, Rodrigues M, Salvador MJ et al. (2016, Jan-Mar). Dermatomyositis-like syndrome in X-linked agammaglobulinemia. Acta Reumatol Port. 41(1): 78–81.
- Dorna MB, Santos CJ, Castro AP, Oliveira LA et al. (2016, Sept). Primary hypogammaglobulinemia: The impact of early diagnosis in lung complications. Scielo. 62(6): 530–536.
- Fried AJ, Bonilla FA. (2009, July). Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections. Clinical microbiology reviews. 22(3): 396–414.
- Janssen LMA, Bassett P, Macken T, van Esch J et al. (2018, October 15). Mild Hypogammaglobulinemia Can Be a Serious Condition. Frontiers in immunology. Original Research. 9 (article 2384): 1–8.
- Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altobum I et al. (2004, Oct 21). Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses. BMC Family Practice. 5(23): 1–7.
- Liu X1, Zhou K, Yu D, Cai X et al. (2017, Dec). A delayed diagnosis of X-linked hyper IgM syndrome complicated with toxoplasmic encephalitis in a child. Medicine (Baltimore). 96(49): 1–6.
- Lopez-Rocha E, O'Farril-Romanillos P, Cerda-Reyes S, Medina-Torres EA et al. (2017, Apr-Jun). Angioedema as initial manifestation of hypogammaglobulinemia. 64(2): 228–234.
- Membrilla-Mondragon J, Staines-Boone AT, Sanchez-Sanchez LM, Ruiz-Pedraza MD. (2015). Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency. Gaceta Medica De Mexico. 151: 145–151.
- Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C et al. (2014, Oct). Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. Immunol Res. 60(1): 132–44.
- Tan Q, Ren FL, Wang H. (2017, Aug). Pyoderma Gangrenosum in a Patient with X-Linked Agammaglobulinemia. Ann Dermatol. 29(4): 476–478.
- Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM et al. (2009, Feb). Clinical Immunology Review Series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. Clin Exp Immunology. 155(2): 147–155.
- Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, Ghajar A et al. (2014 June). Otological Findings in Pediatric Patients with Hypogammaglobulinemia. Iran J Allergy Asthma Immunol. 13(3): 166–173.

## Відомості про авторів:

**Марунчин Тетяна Андріївна** — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04.  
**Волоха Алла Петрівна** — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04.  
<https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>

Стаття надійшла до редакції 27.11.2019 р.; прийнята до друку 04.03.2020 р.

УДК 616.33+616.342]-002:616.12-008.331.1]-053.2-036

**Ю.В. Марушко<sup>1</sup>, А.С. Злобинець<sup>2</sup>, О.В. Долинна<sup>1</sup>, Т.В. Гишчак<sup>1</sup>**

## Мелатонін- і кортизол-продуруюча функція у дітей із хронічним гастродуоденітом та первинною артеріальною гіпертензією

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):33-37; doi 10.15574/SP.2020.106.33

**For citation:** Marushko YuV, Zlobynets AS, Dolylna OV, Hyshchak TV. (2020). Melatonin- and cortisol-producing function in children with chronic gastroduodenitis and primary arterial hypertension. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 33-37. doi 10.15574/SP.2020.106.33

**Мета:** дати характеристику обміну мелатоніну та кортизолу у дітей з поєднанням хронічного гастродуоденіту (ХГД) та первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ).

**Матеріали і методи.** Обстежено 101 дитину віком 14–17 років. Першу групу склали 30 дітей з поєднанням ХГД та ПАГ, другу — 33 дитини з ХГД та нормальним АТ, третю — 38 здорових дітей. Оцінювалися рівні «вільного» кортизолу (ВК) та 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT) у денній і нічній сечі.

**Результати.** Порівняно із здоровими дітьми концентрації ВК і 6-COMT вдень були вищими у пацієнтів обох клінічних груп. Вночі ВК був вищим порівняно зі здоровими дітьми тільки в першій групі ( $p < 0,05$ ). Нічний рівень 6-COMT достовірно не відрізнявся від здорових дітей. Разом з тим порівняно з другою групою пацієнти першої групи мали вищий рівень денного ВК ( $p = 0,03$ ) і тенденцію до зниження нічної екскреції 6-COMT ( $p = 0,05$ ).

Найбільш виразні циркадні порушення екскреції 6-COMT і ВК формувалися при ерозивних змінах слизової оболонки шлунка і ДПК, особливо при поєднанні з ПАГ.

**Висновки.** У дітей з поєднаним перебігом ПАГ та ХГД значно змінені показники вмісту 6-COMT і ВК в сечі, ніж у здорових дітей та хворих на ХГД. Такі зміни більш виразні при ерозивному ураженні слизової оболонки шлунка.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

**Ключові слова:** хронічний гастродуоденіт, артеріальна гіпертензія, поєднана патологія, мелатонін, кортизол.

### Melatonin- and cortisol-producing function in children with chronic gastroduodenitis and primary arterial hypertension

**Yu.V. Marushko<sup>1</sup>, A.S. Zlobynets<sup>2</sup>, O.V. Dolylna<sup>1</sup>, T.V. Hyshchak<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Private Higher Educational Institution «Kyiv Medical University», Ukraine

**Research aim:** to characterize the exchange of melatonin and cortisol in children with concomitant chronic gastroduodenitis (CGD) and primary arterial hypertension (PAH).

**Materials and methods.** We examined 101 children aged 14 to 17 years. first group consisted of 30 children with a combination of CGD and PAH, the second group — 33 children with CGD and normal blood pressure (BP), the third group — 38 healthy children. The levels of «free» cortisol (FC) and 6-sulfatoxymelatonin (6-SOMT) were evaluated in daytime and nighttime urine.

**Results.** Compared with healthy children, the concentrations of FC and 6-SOMT during the day were higher in patients of both clinical groups. At night FC was higher in comparison with healthy children only in the first group ( $p < 0,05$ ). The nighttime level of 6-SOMT did not significantly differ from healthy children. However, in comparison with the second group, patients of the first group had a higher level of daytime FC ( $p = 0,03$ ) and a tendency to a decrease in nighttime excretion of 6-SOMT ( $p = 0,05$ ).

The most pronounced circadian disorders of 6-SOMT and FC excretion were formed during erosive changes in the gastric mucosa and duodenum, especially when combined with PAH.

**Conclusions.** In children with combined course of PAH and CGD significantly changed in the urine indicators of 6-COMT and FC, than in healthy and patients with CGD. Such changes are more pronounced with erosive lesions of the gastric mucosa.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** chronic gastro duodenitis, arterial hypertension, combined pathology, melatonin, cortisol.

### Мелатонин- и кортизол-продуцирующая функция у детей с хроническим гастродуоденитом и первичной артериальной гипертензией

**Ю.В. Марушко<sup>1</sup>, А.С. Злобинець<sup>2</sup>, О.В. Долинная<sup>1</sup>, Т.В. Гишчак<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина

**Цель:** предоставить характеристику обмена мелатонина и кортизола у детей с сочетанием хронического гастродуоденита (ХГД) и первичной артериальной гипертензии (ПАГ).

**Материалы и методы.** Обследован 101 ребенок в возрасте 14–17 лет. Первую группу составили 30 детей с сочетанием ХГД и ПАГ, вторую — 33 ребенка с ХГД и нормальным АД, третью — 38 здоровых детей. Оценивались уровни «свободного» кортизола (СК) и 6-сульфатоксимелатонину (6-COMT) в дневной и ночной моче.

**Результаты.** По сравнению со здоровыми детьми концентрации СК и 6-COMT днем были выше у пациентов обеих клинических групп. Ночью СК был выше по сравнению со здоровыми детьми только в первой группе ( $p < 0,05$ ). Ночной уровень 6-COMT достоверно не отличался от здоровых детей. В то же время пациенты первой группы по сравнению со второй имели более высокий уровень дневного СК ( $p = 0,03$ ) и тенденцию к снижению ночной экскреции 6-COMT ( $p = 0,05$ ).

Наиболее выраженные циркадные нарушения экскреции 6-COMT и СК формировались при эрозивных изменениях слизистой оболочки желудка и ДПК, особенно при сочетании с ПАГ.

**Выводы.** У детей с сочетанным течением ПАГ и ХГД значительно изменены показатели содержания 6-COMT и СК в моче, чем у здоровых детей и больных ХГД. Такие изменения более выражены при эрозивном поражении слизистой оболочки желудка.

**Ключевые слова:** хронический гастродуоденит, артериальная гипертензия, сочетанная патология, мелатонин, кортизол.

### Вступ

Циркадні ритми — це регулярні, щоденні фізіологічні зміни, що відбуваються в організмі людини, і їх порушення можуть призводити до ураження органів-мішеней, а також багатьох ускладнень, у тому числі з боку травної та серцево-судинної системи. Циркадні зміни тісно пов'язані з діяльністю епіфіза, основним гормоном якого є мелатонін (N-ацетил-5-метоксітриптамін), та супрахізматичними ядрами гіпоталамуса, які координують виділення мелатоніну. Крім епіфіза, синтез мелатоніну здійснюється сітківкою, целіарним тілом ока, а також ентерохромафільними клітинами (ЕС-клітини), що знаходяться в слизовому, підслизовому та м'язовому шарах органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Рівень мелатоніну залежить від дії багатьох факторів: фізичних (температура навколишнього середовища, світло), фізіологічних процесів в організмі (сон, активність, настрої) статі та віку [11].

Гіпотензивний ефект мелатоніну опосередковується переважно через мембранопов'язані рецептори мелатоніну 1 та 2 типів, а також дією на вегетативну нервову систему (порушує баланс між симпатичною і парасимпатичною системами на користь парасимпатичної системи). У дорослих хворих на ПАГ прийом мелатоніну в дозі 2–3 мг протягом 3–4 тижнів знижує систолічний артеріальний тиск (АТ) на 6 мм рт. ст., а діастолічний АТ — на 3–4 мм рт. ст. [10].

Доведено, що мелатонін бере участь у регуляції процесів всмоктування в кишечнику, транспорті води, електролітів, відновлює кровопостачання в слизовій оболонці (СО) гастродуоденальної зони (ГДЗ), регулює активність каналів клітинних мембран —  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  канал, а також активність гормонів та біогенних амінів, що виробляються в ШКТ [12]. Мелатонін має цитопротективний, протизапальний ефекти, а також стимулює репарацію СО шлунка [13]. Екзогенне введення мелатоніну запобігає розвитку виразок шлунка у тварин, що зумовлено його антиоксидантною дією та поліпшенням мікроциркуляції СО шлунка [15].

Більшість фізіологічних та біохімічних процесів, особливо під час стресу, координуються глюкокортикоїдними гормонами, до яких належить кортизол. Синтез кортизолу, як і мелатоніну, має циркадний характер. Як катаболічний гормон, він бере участь в обмінних процесах

(білковому, вуглеводному, ліпідному та інших), регуляції АТ та має протизапальну дію. Довготривала дія стресу на організм може призводити до надмірної активації гіпоталамогіпофізарно-наднирничкової системи з підвищенням секреції кортизолу та зміною його нормальних добових ритмів. З іншого боку, відомо, що кортизол, як основний гормон стрес-реалізуючої системи, бере активну участь у патогенезі формування артеріальної гіпертензії [6,14].

Підвищений рівень кортизолу призводить до посилення катаболічних процесів, що активує фактори агресії ГДЗ [2].

Синтез мелатоніну та кортизолу — взаємопов'язані процеси. Доведено, що рівень кортизолу має пряму залежність від рівня АТ і зворотний зв'язок з рівнем мелатоніну [3].

Незважаючи на активне вивчення циркадних змін в організмі людини, робіт, присвячених вивченню особливостей мелатонін- і кортизол-продукуючої функції у дітей з поєднаними перебігом хронічного гастродуоденіту (ХГД) та первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) обмаль, що робить наукові дослідження в цьому напрямку актуальними та своєчасними.

**Мета** роботи: надати характеристику обміну мелатоніну та кортизолу у дітей з поєднаним перебігом ХГД та ПАГ.

### Матеріал і методи дослідження

Нами була обстежена 101 дитина віком 14–17 років. З них 63 пацієнти (І і II групи) знаходились на лікуванні в ДКЛ №5 м. Києва в осінньо-зимовий період. У I групу увійшло 30 дітей з поєднаним перебігом ХГД та ПАГ. У II групу — 33 дитини з ХГД та нормальним АТ. Третю групу склали 38 здорових дітей. Залежно від морфологічної картини шлунка і наявності хелікобактерної інфекції дітей I і II групи було розподілено на декілька підгруп (табл. 2).

Основними критеріями включення дітей у дослідження були клінічні прояви ХГД та ПАГ з урахуванням скарг, анамнезу, проведення діагностичної фіброскопації гастродуоденоскопії (ФЕГДС), добовий моніторинг АТ (ДМАТ) та інформаційна згода батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення: прийом протимікробних препаратів і колоїдних препаратів вісмуту протягом останніх двох місяців перед дослідженням.

Матеріали клінічного дослідження розглянуті та затверджені комісією з питань етики ПВНЗ «Київський медичний університет» (протокол №2 від 02.12.2014 р.).



Таблиця 1

Концентрація ВК та 6-COMT у денній і нічній сечі (нг/мл)

| Показник      | Група дітей               |                         |                     | p I-II |
|---------------|---------------------------|-------------------------|---------------------|--------|
|               | I. ХГД+ПАГ (n=30)         | II. ХГД (n=33)          | Здорові діти (n=38) |        |
| кортизол день | 169,8±10,3 <sup>***</sup> | 133,4±13,1 <sup>*</sup> | 102,6±5,4           | 0,03   |
| кортизол ніч  | 123,3±12,2 <sup>*</sup>   | 104,4±11,0              | 86,9±7,4            | 0,25   |
| 6-COMT день   | 25,1±2,2 <sup>***</sup>   | 23,8±2,3 <sup>***</sup> | 14,1±1,7            | 0,68   |
| 6-COMT ніч    | 40,1±2,4                  | 47,5±2,9                | 43,4±3,1            | 0,05   |

Примітка: різниця достовірна порівняно із здоровими дітьми: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

Верифікація діагнозу здійснювалась відповідно до протоколу діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей (наказ МОЗ України від 29.01.2013 №59).

Клініко-патогенетична форма ПАГ визначалася за ДМАТ з використанням апарату Mediatech ABPM-04 (Угорщина). АТ вимірювався за стандартним протоколом кожні 15 хвилин удень та кожні 30 хвилин вночі [7].

Визначення рівня «вільного» кортизолу (ВК) у денній та нічній сечі було виконано за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням тест-системи фірми DiaMetra (Італія). Визначення рівня основного метаболіту мелатоніну — 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT) у денній та нічній сечі проводилось за допомогою методу ІФА (ELISA) із застосуванням тест-систем фірми BUHLMANN (Швейцарія).

Результати обробляли комплексом ліцензійного програмного забезпечення для статистичної обробки даних SPSS та Microsoft Excel-2003 з обчисленням середнього значення (M), помилки стандартного відхилення (+SD), похибка середньої величини (m). Оцінку достовірності відмінностей проводили стандартними параметричними методами за допомогою критерію Стюдента. Відмінності вважалися значущими при вірогідності помилки ( $\alpha$ ) нульової гіпотези не більше 5% (p<0,05).

### Результати дослідження

Результати дослідження денної та нічної концентрації мелатоніну та кортизолу в сечі обстежених дітей наведено у табл. 1. Як видно з таблиці, порівняно із здоровими дітьми концентрація ВК вдень була вищою у пацієнтів обох груп дослідження. Вночі кортизол був

Таблиця 2

Концентрація ВК та 6-COMT у сечі (нг/мл) дітей з різними морфологічними формами гастриту і/або гастродуоденіту

| Показник      | Підгрупа дітей                 |                            | p I-II |
|---------------|--------------------------------|----------------------------|--------|
|               | ерозивний ХГД+ПАГ (n=10)       | ерозивний ХГД (n=7)        |        |
| кортизол день | 175,5±10,1                     | 144,2±10,5                 | 0,049  |
| кортизол ніч  | 129,7±11,4                     | 116,6±12,2                 | 0,45   |
| 6-COMT день   | 22,3±2,1                       | 20,8±2,4                   | 0,65   |
| 6-COMT ніч    | 39,4±2,2                       | 46,2±2,1                   | 0,04   |
|               | еритематозний ХГД+ПАГ (n=16)   | еритематозний ХГД (n=20)   |        |
| кортизол день | 153,3±10,3                     | 132,8±11,1                 | 0,19   |
| кортизол ніч  | 115,7±11,3                     | 98,4±11,8                  | 0,3    |
| 6-COMT день   | 27,3±2,3                       | 19,8±2,4                   | 0,03   |
| 6-COMT ніч    | 50,2±2,2                       | 55,6±2,3                   | 0,1    |
|               | Hr <sup>+</sup> ХГД+ПАГ (n=21) | Hr <sup>+</sup> ХГД (n=23) |        |
| кортизол день | 169,6±12,9                     | 132,6±11,7                 | 0,04   |
| кортизол ніч  | 125,6±12,9                     | 119,5±13,4                 | 0,74   |
| 6-COMT день   | 27,0±2,7                       | 24,2±2,5                   | 0,45   |
| 6-COMT ніч    | 43,7±3,2                       | 52,9±3,02                  | 0,04   |
|               | Hr <sup>-</sup> ХГД+ПАГ (n=9)  | Hr <sup>-</sup> ХГД (n=10) |        |
| кортизол день | 160,7±15,3                     | 125,4±11,5                 | 0,08   |
| кортизол ніч  | 111,2±9,4                      | 99,6±11,6                  | 0,45   |
| 6-COMT день   | 23,6±4,99                      | 21,12±4,4                  | 0,71   |
| 6-COMT ніч    | 42,3±2,8                       | 45,03±2,7                  | 0,49   |

Примітка: Hr<sup>+</sup> — хелікобактерпозитивні пацієнти; Hr<sup>-</sup> — хелікобактернегативні пацієнти.

вищим порівняно зі здоровими дітьми тільки в I групі. Вищі рівні 6-COMT вдень порівняно із здоровими дітьми спостерігались в обох групах, в той час як концентрація 6-COMT вночі достовірно не відрізнялась від здорових дітей. Разом з тим пацієнти I групи мали вищі показники денної концентрації кортизолу ( $p=0,03$ ) і тенденцію до зниження нічної екскреції 6-COMT ( $p=0,05$ ) порівняно з дітьми II групи.

Детальний аналіз показав, що найбільш виразні циркадні порушення екскреції 6-COMT і кортизолу формувалися при ерозивних змінах слизової оболонки шлунка і ДПК, особливо при поєднанні з ПАГ (табл. 2). Серед дітей з поєднаною патологією достовірно вищими порівняно з ізольованим ерозивним гастродуоденітом були значення денної екскреції кортизолу і достовірно нижчими — нічної екскреції 6-COMT.

У дітей з еритематозним ХГД, хоча і були досить високими рівні денного і нічного кортизолу, проте нічна концентрація 6-COMT значно перевищувала значення, отримані у дітей з ерозивними змінами СО ( $p=0,001$ ), що може свідчити про патогенетичну роль низького рівня нічної екскреції мелатоніну у формуванні ерозій. Крім того, у дітей з ізольованим еритематозним ХГД денна екскреція 6-COMT виявилась найнижчою серед усіх підгруп (табл. 2) і достовірно не відрізнялась від даних у здорових дітей ( $19,8 \pm 2,4$  нг/мл при еритематозному ізольованому ХГД і  $14,1 \pm 1,7$  нг/мл у здорових дітей ( $p>0,05$ )). При субатрофічному і гіпертрофічному гастродуоденіті, а також при різному рівні кислотності шлункового вмісту достовірної різниці між I та II групами не виявлено.

Хелікобактерна інфекція не мала суттєвого впливу на рівень екскреції кортизолу і мелатоніну у дітей обох груп, проте за її наявності відмінності у рівні екскреції гормонів були більш виразними, ніж за відсутності інфекції. Ця різниця полягала у достовірно вищих показниках кортизолу вдень і нижчих значеннях екскреції 6-COMT вночі у дітей з поєднаною патологією (I група). Це вказує на те, що *Helicobacter pylori* може слугувати додатковим стресовим фактором у випадку поєднання ХГД та ПАГ.

### Обговорення

Проведені нами дослідження показали, що дітям з ПАГ і ХГД притаманні вищі рівні кортизолу і мелатоніну порівняно зі здоровими дітьми, що загалом узгоджується з даними інших авторів. Так, у дослідженнях Е.В. Поп-

лавця [9], Я.М. Іонова [4], І.В. Панової та співавт. [8] також виявлено, що особи молодого віку із гастродуоденальною патологією мають вищий рівень кортизолу порівняно із здоровими пацієнтами, а ерозивні зміни СО супроводжуються вищим рівнем гормону. Проте у роботі Е.В. Поплавця стверджується, що наявність хелікобактерної інфекції знижує цей рівень, а в роботі І.В. Панової та співавт. — що підвищує, чого не було виявлено у нашому дослідженні. Також ці автори, не вказуючи в критеріях виключення артеріальну гіпертензію, не проводили рандомізацію пацієнтів за рівнем АТ і не досліджували рівень мелатоніну. На нашу думку, поєднання ГДЗ і ПАГ призводить до значних порушень в обміні кортизолу і мелатоніну, адже саме в групі дітей із коморбідним перебігом цих захворювань спостерігався найбільш виразний дисбаланс вироблення мелатоніну і кортизолу.

Інші дослідження, навпаки, були націлені на визначення рівня мелатоніну без урахування вироблення кортизолу. Подібно до наших даних у роботах інших авторів [1] було виявлено менші рівні мелатоніну в організмі дітей з ерозивними змінами СО шлунка і дванадцятипалої кишки і вищі при еритематозному ХГД.

Вплив хелікобактерної інфекції на рівень мелатоніну у дітей з гастродуоденальною патологією досліджено у роботі М.М. Коренєва та співавт. [5], проте автори, стверджуючи, що інфікування знижує рівень мелатоніну, обмежуються тільки категорією дітей із функціональною диспепсією, що не дозволяє порівнювати їхні дані з нашими.

Таким чином, поєднаний перебіг ХГД та ПАГ призводить до більш значних змін продукції мелатоніну і кортизолу в організмі, ніж кожне захворювання окремо, що, з одного боку, є пристосувальною реакцією до порушень гомеостазу, а з іншого — може призводити до більш вірогідних зривів адаптації.

Отримані дані відкривають перспективу до подальших досліджень коморбідності ХГД і ПАГ і розробки лікувальних схем щодо впливу на рівень кортизолу і мелатоніну у дітей з поєднаним перебігом ХГД і ПАГ.

### Висновки

1. Діти з ХГД і ПАГ характеризуються зміненими показниками екскреції кортизолу та 6-COMT порівняно із здоровими дітьми. Разом з тим пацієнти I групи (поєднана патоло-

гія) мали гірші показники денної концентрації кортизолу ( $p=0,03$ ) і тенденцію до зниження нічної екскреції 6-COMT ( $p=0,05$ ) порівняно з дітьми II групи, що мали тільки ХГД.

2. Найбільш значущі циркадні порушення обміну кортизолу і мелатоніну, а саме високий денний рівень кортизолу і низький нічний рівень мелатоніну, притаманні поєднаному перебігу ХГД і ПАГ та ерозивних змін СО.

3. Хелікобактерна інфекція поглиблює патологічні зміни циркадної секреції мелатоніну і кортизолу переважно у дітей з поєднаним перебігом ХГД і ПАГ, менше впливаючи на секрецію цих гормонів при ізольованому ХГД.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на суперечливі літературні дані щодо змін вмісту кортизолу та мелатоніну у дітей з коморбідною патологією ХГД та ПАГ, перспективним є подальше вивчення вмісту вказаних гормонів з метою розробки лікувальних заходів.

**Фінансування.** Ці дослідження не отримали конкретного гранту від жодного фінансового агентства у державному, комерційному чи некомерційному секторах.

*Автори заявляють, що конфлікту інтересів немає.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Vapaev KB, Irnazarov ShO. (2019). Rol melatonina v regulatsii funktsii zheludочно-kishechnogo traktu. *Sovremennye innovatsii*. 1(29): 32–39 [Вапаєв КБ, Ірназаров ШО. (2019). Роль мелатоніна в регуляції функції шлунково-кишкового тракту. *Современные инновации*. 1(29): 32–39].
- Vahrushev YaM, Busygina MS, Danilova OV. (2016). Opyt lecheniya bolnyh yavlennoy boleznью s soputstvuyushej khronicheskoy duodenalnoy nedostatochnostyu. *Arhiv vnutrennej medicyny*. 7(6): 455–61 [Вахрушев ЯМ, Бусыгина МС, Данилова ОВ. (2017). Опыт лечения больных язвенной болезнью с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 7(6): 455–461].
- Hyshchak TV. (2014). Patohetnychna rol melatoninu i kortyzolu u formuvanni pervynnoi arterialnoi hipertenzii u dytiachomu vitsi. Aktualni pytannya pediatrii, akusherstva i hinekologii. 1: 67–69 [Гишчак ТВ. (2014). Патогенетична роль мелатоніну і кортизолу у формуванні первинної артеріальної гіпертензії у дитячому віці. *Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології*. 1: 67–69].
- Ionov YaM. (2016). Mehanizmy erozivnogo porazheniya zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki u detej. *Natsionalnaya asociatsiya uchenykh (NAU)*. 5(21): 97–8 [Ионов ЯМ. (2016). Механизмы эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. *Национальная ассоциация ученых (НАУ)*. 5(21): 97–98].
- Koreniov MM, Kamarchuk LV, Kvaratskheliia TM. (2014). Vmist melatoninu v pidlitkiv zi shlunkovoiu dyspepsiieiu, asotsiovanoiu z CagA Helicobacter pylori infektsiieiu. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologii*. 1: 22–6 [Коренев ММ, Камарчук ЛВ, Кварацхелия ТМ. (2014). Вміст мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією, асоційованою з CagA Helicobacter pylori інфекцією. *Український журнал дитячої ендокринології*. 1: 22–26].
- Marushko YuV, Hyshchak TV. (2014). Systemni mekhanizmy adaptatsii. Stres u ditei. *Kyiv-Khmelnytskyi: Pryvatna drukarnia FO-P Storozhuk OV: 140* [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ. (2014). Системні механізми адаптації. Стрес у дітей. Київ-Хмельницький: Приватна друкарня ФО-П Сторожук ОВ: 140].
- Marushko YuV, Marushko TV, Artemenko YeO, Volosovets OP et al. (2018). Kardiolohiia dytiachoho viku. *Kyiv-Khmelnytskyi: Pryvatna drukarnia FO-P Storozhuk OV: 528* [Марушко ЮВ, Марушко ТВ, Артеменко ЄО, Волосовець ОП і др. (2018). Кардіологія дитячого віку. Київ-Хмельницький: Приватна друкарня ФО-П Сторожук ОВ: 528].
- Panova IV, Afonina TA, Dombayan SH. (2014). Izmeneniya kortizola i somatotropnogo gormona u detej s helicobacter pylori-assotsirovannym khronicheskim gastroduodenitom v sochetanii s gastroezofagealnoy refluksnoy boleznью. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. 4: 347–352 [Панова ІВ, Афоніна ТА, Домбаян СХ. (2014). Изменения кортизола и соматотропного гормона у детей с helicobacter pylori-ассоциированным хроническим гастроуденитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Современные проблемы науки и образования*. 4: 5].
- Poplavets EV. (2017). Ocenka pokazatelej transformiruyushogo faktora rosta beta 1 i kortizola v syvorotke krovi y unoshej i molodyh muzhchin pri gastroduodenalnoy patologii. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 16(1): 33–43 [Поплавец ЕВ. (2017). Оценка показателей трансформирующего фактора роста бета 1 и кортизола в сыворотке крови юношей и молодых мужчин при гастроуденальной патологии. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 16(1): 33–43].
- Baker J, Kimpinski K. (2018). Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct to hypertensive agent. *Clinical and Experimental Pharmacology*. 45(8): 7557–66.
- Cipolla-Neto J, Amaral FGD. (2018). Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev*. 39(6): 990–1028.
- de Talamoni NT, Areco V, Rodriguez V, Marchionatti A, Perez A. (2017). Melatonin, Gastrointestinal Protection, and Oxidative Stress. *Gastrointestinal Tissue Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*: 317–325.
- Luo J, Song J, Zhang H, Zhang F et al. (2018). Melatonin mediated Foxp3-downregulation decreases cytokines production via the TLR2 and TLR4 pathways in H. Pylori infected mice. *International Immunopharmacology*. 64: 116–122.
- Mazgelyte E, Karciauskaitė D, Linkeviciute A, Mazeikiene A et al. (2019). Cortisol Concentration with Prevalence of Major Cardiovascular Risk Factors and Allostatic Load. *MedSciMonit*. 25: 3573–3582.
- Pal P, Bhattacharjee B, Chattopadhyay A, Bandyopadhyay D. (2019). Melatonin as an armament against non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastric injury: An overview. *Melatonin Research*. (2): 115–137.

## Відомості про авторів:

**Марушко Юрій Володимирович** — д. мед. н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, 6-р Тараса Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

**Злобинський Антоніна Сергіївна** — асистент каф. дитячих хвороб ВПНЗ «Київський медичний університет». Адреса: м. Київ, вул. Бориспільська, 2. <https://orcid.org/0000-0003-3817-1684>

**Долінна О.В.** — каф. педіатрії післядипломної освіти, НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, 6-р Тараса Шевченка, 13.

**Гишчак Тетяна Віталіївна** — д. мед. н., проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, 6-р Тараса Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>

Стаття надійшла до редакції 16.12.2019 р.; прийнята до друку 17.03.2020 р.

УДК 616.831.9-002.155-02:[616.988:578.825.1]-053.2

**О.В. Усачова, О.А. Дралова, Т.М. Пахольчук, О.В. Конакова, Є.А. Сіліна**

## Особенности течения серозных менингитов герпетической этиологии

Запорізький державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):38-42; doi 10.15574/SP.2020.106.38

**For citation:** Usacheva EV, Dralova AA, Pakholchuk TN, Konakova OV, Silina EA. (2020). Features of the course of serious meningitis of herpetic etiology. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 38-42. doi 10.15574/SP.2020.106.38

Менінгіт – гостре інфекційне ураження мозкових оболонок, яке викликають бактерії, віруси, гриби чи найпростіші. В етіологічній структурі переважають серозні менінгіти. На сучасному етапі найважчі наслідки серозного вірусного менінгіту асоціюють з герпесвірусним ураженням ЦНС.

**Мета:** виявити особливості перебігу серозних менінгітів герпетичної етіології у дітей та дорослих.

**Матеріали і методи.** Проведений ретроспективний аналіз історій хвороби 25 пацієнтів, які впродовж 2018–2019 рр. отримували лікування в КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької ОДА» з приводу серозного менінгіту. Усім пацієнтам було проведено визначення за допомогою полімеразної ланцюгової реакції ДНК герпесвірусів (ВЕБ, ВПГ 1 та 2 типу, ЦМВ) у лікворі. За отриманими результатами хворі були розподілені на дві групи: I група – 11 хворих з менінгітом герпетичної етіології; II група – 15 хворих із серозним менінгітом невстановленої етіології.

**Результати та висновки.** 73,4% хворих I групи були госпіталізовані з діагнозом «Менінгіт?»; у II групі 6 (40%) хворих були з діагнозом ГРВІ, тонзиліт та лихоманка невизначеної етіології. Герпетична етіологія захворювання частіше реєструвалася у старшому віці, а в групі серозних менінгітів іншої етіології було достовірно більше хворих віком 10–18 років ( $p=0,02$ ). Герпетичне ураження проявлялося більш яскравою менингеальною і вогнищцевою симптоматикою у дебюті захворювання.

При лабораторному дослідженні у хворих на менінгіт негерпетичної етіології достовірно частіше мав місце лімфоцитоз крові ( $p=0,04$ ) та лімфоцитарний плеоцитоз ліквору з кількістю клітин від 100 до 300. У пацієнтів із герпетичним менінгітом достовірно частіше були знижені хлориди ліквору ( $p=0,02$ ), відмічався низький (до 100 клітин) або значно високий (понад 300 клітин) лімфоцитарний плеоцитоз. У хворих на герпетичний менінгіт достовірно довше зберігалися підвищення температури тіла до субфебрильних цифр ( $p=0,09$ ), ністагм ( $p=0,04$ ) та симптом Керніга.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** серозні менінгіти герпетичної та негерпетичної етіології, хворі.

### Features of the course of serious meningitis of herpetic etiology

**E.V. Usacheva, A.A. Dralova, T.N. Pakholchuk, O.V. Konakova, E.A. Silina**

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Meningitis is an acute infectious lesion of the meninges caused by bacteria, viruses, fungi, or protozoa. The etiological structure is dominated by serous meningitis. At the present stage, the most severe consequences of serous viral meningitis are associated with herpes virus damage to the central nervous system.

**Aim.** To identify the features of the course of serous meningitis of herpetic etiology in children and adults.

**Materials and methods.** The article presents a retrospective analysis of case histories of 25 patients who during 2018–2019 were treated at the Regional Infectious Clinical Hospital of the Zaporizhzhia Regional State Administration for serous meningitis. All patients underwent DNA determination of herpes viruses (EBV, type 1 and type 2 HSV and CMV) using polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid. According to the results of the examination, the patients were divided into 2 groups: I – 11 patients with meningitis of herpetic etiology; II – 15 patients with serous meningitis of unknown etiology.

**Results and conclusions.** 73.4% of patients of group I were hospitalized with a diagnosis of meningitis, among patients of group II 6 (40%) patients were diagnosed with acute respiratory viral infections, tonsillitis and fever of unknown etiology. Herpetic etiology of the disease was more often recorded in the older group, and in the group of serous meningitis of another etiology there were significantly more patients 10–18 years old ( $p=0.02$ ). Herpetic lesion was manifested by a more expressed meningeal and focal symptoms in the onset of the disease.

In a laboratory study, patients with meningitis had blood with lymphocytosis of non-herpetic etiology more often reliably ( $p=0.04$ ) and lymphocytic pleocytosis of cerebrospinal fluid with a cell count of 100 to 300. In patients with herpetic meningitis, cerebrospinal fluid chloride was reduced more often reliably,  $p=0.02$  marked or low (up to 100 cells) or higher (more than 300 cells) lymphocytic pleocytosis reliably. In patients with herpetic meningitis, the increase in body temperature to subfebrile numbers ( $p=0.09$ ), nystagmus ( $p=0.04$ ), and the Kernig symptom were reliably.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** serous meningitis of herpetic and nonherpetic etiology, patients.

### Особенности течения серозных менингитов герпетической этиологии

**Е.В. Усачева, А.А. Дралова, Т.Н. Пахольчук, О.В. Конакова, Е.А. Силина**

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Менингит – острое инфекционное поражение мозговых оболочек, которое вызывают бактерии, вирусы, грибы или простейшие. В этиологической структуре преобладают серозные менингиты. На современном этапе самые тяжелые последствия серозного вирусного менингита ассоциируют с герпесвирусным поражением ЦНС.

**Цель:** выявить особенности течения серозных менингитов герпетической этиологии у детей и взрослых.

**Материалы и методы.** В статье представлен ретроспективный анализ историй болезни 25 пациентов, которые в течение 2018–2019 гг. лечились в КУ «Областная инфекционная клиническая больница Запорожской ОГА» по поводу серозного менингита. Всем пациентам было проведено определение с помощью полимеразной цепной реакции ДНК герпесвирусов (ВЭБ, ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ) в ликворе. По результатам обследования больные были разделены на две группы: I группа – 11 больных с менингитом герпетической этиологии; II группа – 15 больных с серозным менингитом неустановленной этиологии.

**Результаты и выводы.** 73,4% больных I группы были госпитализированы с диагнозом «Менингит?», среди пациентов II группы 6 (40%) больных были с диагнозом ОРВИ, тонзиллит и лихорадка неясной этиологии. Герпетическая этиология заболевания чаще регистрировалась в старшем возрасте, а в группе серозных менингитов другой этиологии было достоверно больше больных в возрасте 10–18 лет ( $p=0,02$ ). Герпетическое поражение проявлялось более яркой менингеальной и очаговой симптоматикой в дебюте заболевания.



При лабораторном исследовании у больных менингитом негерпетической этиологии достоверно чаще имел место лимфоцитоз крови ( $p=0,04$ ) и лимфоцитарный плеоцитоз ликвора с количеством клеток от 100 до 300. У пациентов с герпетическим менингитом достоверно чаще были снижены хлориды ликвора ( $p=0,02$ ), отмечался низкий (до 100 клеток) или очень высокий (более 300 клеток) лимфоцитарный плеоцитоз. У больных герпетическим менингитом достоверно чаще сохранялись повышение температуры тела до субфебрильных цифр ( $p=0,09$ ), нистагм ( $p=0,04$ ) и симптом Кернига.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** серозные менингиты герпетической и негерпетической этиологии, больные.

## Вступ

Менингіт — інфекційне ураження мозкових оболонок — є одним з найбільш поширених гострих захворювань, що вражають центральну нервову систему (ЦНС). Це важка і потенційно смертельна інфекція ЦНС, яка може бути викликана бактеріями, вірусами, грибами чи паразитами [6]. Слід зазначити, що в етіологічній структурі переважають серозні менингіти (до 75%) порівняно з гнійними бактеріальними (до 25%). За сучасними даними, щороку захворюваність на вірусні менингіти в світі становить 11–15 на 100 000 населення на рік. Серед захворілих діти до 17 років становлять 60–70%, з переважанням дітей у віці 5–12 років (44%) [4].

«Підступність» серозних менингітів полягає в тому, що при відносній легкості перебігу гострого періоду захворювання, в майбутньому, за відсутності належного катамнестичного спостереження, в період реконвалесценції формуються неврологічні розлади. Так, деякими авторами виявлено, що в період реконвалесценції у 40–50% випадків у дітей розвиваються функціональні порушення у вигляді церебростенічного, гідроцефального синдромів, неврологічної або рідше — вогнищевої симптоматики [3]. Встановлено, що до моменту клінічного одужання у 60–80% випадків має місце церебростенічна симптоматика, яка в 20–40% зберігається протягом 6 місяців [1,3]. Окрім цього, показано, що після перенесеного серозного менингіту в 70% випадків у дітей спостерігаються дифузні зміни у вигляді зниження функціональної активності мотонейронів і нейронів кіркових проекційних зон соматосенсорної аферентації головного мозку [1–3].

Серед збудників серозних менингітів домінують ентеровіруси — до 61%. Крім того частими є: герпесвіруси (до 7%), вірус кліщового енцефаліту (до 6%), борелії (до 10%), ієрсинії (до 2%) та мікобактерії туберкульозу (біля 1%) [7].

Клінічно у більшості пацієнтів із серозним менингітом спостерігається лихоманка (раптове підвищення температури тіла), головний біль, біль у горлі, блювання, позитивні менинге-

альні знаки, що не відрізняється від менингіту бактеріальної етіології. Хоча є і відмінності: у 50% пацієнтів відмічені негативні симптоми Керніга та Брудзинського. У 50% виявлено висип [7]. Лабораторно рівень білка та глюкози у спинномозковій рідині (СМР) при вірусних менингітах істотно не відрізняється від нормальних показників [6]. Рівень білка в СМР знаходиться у межах норми у 25% хворих [7].

На сучасному етапі найважчі наслідки серозного вірусного менингіту асоціюють з герпесвірусним ураженням ЦНС [2,5]. Серед герпесвірусів при менингітах переважно виявляються вірус герпесу 1–2 типів, цитомегаловірус (ЦМВ) і вірус Епштейна–Барр (ВЕБ). У свою чергу, у структурі уражень частота вірусу герпесу 2 типу (ВПГ-2), ВЕБ і ЦМВ нижча, ніж вірусу герпесу 1 типу (ВПГ-1) [6,7].

Отже, вірусні менингіти займають лідируючі позиції в етіологічній структурі менингітів. Переважно вони мають легкий сприятливий перебіг. Проте з герпетичним ураженням ЦНС асоціюються більш важкі і навіть летальні наслідки. Водночас розроблені ефективні методи етіотропної терапії саме герпесвірусних інфекцій. Таким чином, розробка клініко-лабораторних методів ранньої діагностики герпесвірусного ураження ЦНС є актуальною і доцільною.

**Метою** роботи було виявити особливості перебігу серозних менингітів герпетичної етіології у дітей та дорослих.

## Матеріал і методи дослідження

Проведений ретроспективний аналіз історій хвороби 25 пацієнтів, які впродовж 2018–2019 рр. отримували лікування в КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької ОДА» з приводу серозного менингіту (головний лікар В.Л. Шинкаренко). Усім пацієнтам окрім загальноклінічних досліджень крові та ліквору було проведено визначення за допомогою полімеразної ланцюгової реакції ДНК герпесвірусів (ВЕБ, ВПГ 1 та 2 типу, ЦМВ) у лікворі (завідувач лабораторії Р.М. Гінзбург). За отриманими результатами хворі були розподілені на дві групи: I — 11 хво-

Таблиця 1

**Клініко-анамнестичні дані пацієнтів груп порівняння на момент госпіталізації до стаціонару**

| Показник                           |                         | Група I (n=11)      | Група II (n=15)    | P ( $\chi^2$ – Макнемара) |
|------------------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|
| Вік                                | Середній (M±m)          | 9,9±3,2 (5–15)      | 18,8±18,9 (4–48)   |                           |
|                                    | 4–10 років (n (%))      | 5 (45%)             | 6 (40%)            | 0,9                       |
|                                    | 10–18 років (n (%))     | 6 (55%)*            | 2 (13%)            | 0,02                      |
|                                    | старше 18 років (n (%)) | 0                   | 7 (47%)*           | 0,02                      |
| Ліжко-день (M±m)                   |                         | 21,1±2,7 (17–26)    | 20,1±1,8 (17–23)   |                           |
| День госпіталізації                | (M±m)                   | 3,4±1,9 (2–8)       | 4,3±2,9 (1–10)     |                           |
|                                    | 1–2 день (n (%))        | 6 (55%)             | 7 (46,7%)          | 0,7                       |
|                                    | 3–5 день (n (%))        | 5 (45%)             | 3 (20%)            | 0,2                       |
|                                    | 6 та більше (n (%))     | 1 (10%)             | 5 (33,3%)          | 0,32                      |
| Діагноз при госпіталізації (n (%)) | ГРВІ                    | 3 (27%)             | 6 (40%)            | 0,64                      |
|                                    | менінгіт                | 8 (73,4%)           | 7 (47%)            | 0,19                      |
|                                    | тонзиліт                | 0                   | 1 (7%)             |                           |
|                                    | ЛНЕ                     | 0                   | 1 (7%)             |                           |
| Температура при госпіталізації     | середня (M±m)           | 37,9±0,6            | 37,6±0,4           |                           |
|                                    | субфебрильна (n (%))    | 6 (55%)             | 8 (53%)            | 0,73                      |
|                                    | фебрильна (n (%))       | 4 (36%)             | 6 (40%)            | 0,82                      |
|                                    | гіпертермія (n (%))     | 1 (9%)              | 0                  | 0,42                      |
|                                    | нормотермія (n (%))     | 0                   | 1 (7%)             | 0,42                      |
| Блювота                            | n (%)                   | 4 (36%)             | 8 (53%)            | 0,39                      |
|                                    | частота (M±m)           | 2,7±1,5 (2–5 разів) | 1,6±0,9 (1–3 рази) |                           |
| Головний біль n (%)                |                         | 11 (100%)           | 15 (100%)          |                           |
| Висип на шкірі n (%)               | плямистий               | 2 (18%)             | 1 (7%)             |                           |
|                                    | герпетичний             | 2 (18%)             | 0                  |                           |

Примітка: \* – p 0,05 між групами порівняння за критерієм  $\chi^2$ .

рих з менінгітом герпетичної етіології; II – 15 хворих із серозним менінгітом невстановленої етіології. У пацієнтів I групи виділили наступні віруси: ВПГ 1 та 2 типу – по 4 пацієнти відповідно, ВЕБ – у двох хворих, ЦМВ – в одного хворого. Порівнювали клініко-лабораторні дані пацієнтів груп спостереження, які були отримані в день надходження до стаціонару та на 3, 5 та 7 день лікування. Результат ПЛР був отриманий у першу добу лікування; за наявності ДНК герпесвірусів призначали ацикловір у відповідних дозах.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи.

Статистична обробка отриманих результатів проведена методами непараметричної статистики, прийнятими в медицині.

## Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наведені клінічні дані, що зареєстровані у пацієнтів груп спостереження на час надходження до стаціонару. Як видно з таблиці, переважна більшість хворих I групи (73,4%) були госпіталізовані з діагнозом «Менінгіт?», при тому, що серед пацієнтів II групи 6 (40%) хворих були з діагнозом ГРВІ, тонзиліт та лихоманка нез'ясованої етіології (ЛНЕ) і не мали

підозри на менінгіт (1 (7%)). Аналіз перебігу серозного менінгіту різної етіології продемонстрував певні відмінності. Так, середній вік у групі пацієнтів з герпетичним менінгітом склав 18,8±2,9 року (4–48 років) проти 9,9±3,2 (5–15) року у другій групі, і тільки герпетичний менінгіт був зареєстрований у дорослих (47%). Тобто герпетична етіологія частіше реєструвалася у старшому віці, а в групі серозних менінгітів іншої етіології було достовірно більше хворих 10–18 років (p=0,02).

Серед інших клінічних проявів блювота спостерігалася частіше у пацієнтів з менінгітом негерпетичної етіології – у 8 (53%), тоді як в I групі блювота мала місце лише у 4 (36%) пацієнтів. За даними об'єктивного огляду відмічено, що у 2 (18%) хворих I групи мала місце плямиста висипка на шкірі проти 1 (7%) у II групі; та тільки у 2 (18%) пацієнтів із герпетичним менінгітом висип на тілі мав везикульозний характер, що підтверджувало відповідний діагноз.

Як видно з табл. 2, при об'єктивному огляді, а саме при перевірці менінгеальних знаків, у хворих на герпетичний менінгіт мала місце тенденція до частішої реєстрації ригідності потиличних м'язів (p=0,06) та сумнівних симптомів Брудзинського (p=0,09). У всіх хворих (11 пацієнтів) на герпетичний менінгіт мав місце ністагм та майже у всіх (10 хворих) – атаксія, в

Таблиця 2

**Клінічні прояви ураження нервової системи  
у пацієнтів груп порівняння на момент госпіталізації до стаціонару, n (%)\***

| Показник                     |           | Група I (n=11) | Група II (n=15) | P ( $\chi^2$ – Макнемара) |
|------------------------------|-----------|----------------|-----------------|---------------------------|
| Вогнищева симптоматика       | ністагм   | 11 (100%)      | 13 (87%)        | 0,32                      |
|                              | атаксія   | 10 (91%)       | 11 (73%)        | 0,26                      |
|                              | тремор    | 1 (9%)         | 2 (13%)         | 0,74                      |
| Симптом Керніга              | +         | 4 (36%)        | 4 (27%)         | 0,6                       |
|                              | +/-       | 4 (36%)        | 6 (40%)         | 0,74                      |
|                              | -         | 3 (27%)        | 5 (33%)         | 0,74                      |
| Симптом Брудзинського        | +         | 2 (18%)        | 3 (20%)         | 0,9                       |
|                              | +/-       | 2 (18%)        | 0               | 0,09                      |
|                              | -         | 7 (64%)        | 12 (80%)        | 0,22                      |
| Ригідність потиличних м'язів | +         | 11 (100%)      | 11 (73%)        | 0,06                      |
|                              | +/-       | 0              | 3 (20%)         | 0,12                      |
|                              | -         | 0              | 1 (7%)          | 0,39                      |
| ВРІТ**                       | n         | 4 (36%)        | 3 (20%)         | 0,36                      |
|                              | к-ть днів | 3±2 (2–6)      | 2±1,7 (1–4)     |                           |

Примітки: \* – достовірна різниця між групами відсутня; \*\* – ВРІТ – відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Таблиця 3

**Лабораторні зміни показників загального аналізу крові пацієнтів**

| Показник                    |         | Група I (n=11) | Група II (n=15) | P ( $\chi^2$ – Макнемара) |
|-----------------------------|---------|----------------|-----------------|---------------------------|
| Лейкоцити (M±m)             |         | 10,2±3,9       | 9±2,6           |                           |
| Лейкоцитоз (n (%))          |         | 5 (45%)        | 7 (47%)         | 0,73                      |
| ШОЕ                         | (M±m)   | 11,8±14,9      | 9,1±5,7         |                           |
|                             | (n (%)) | 3 (20%)        | 3 (27%)         | 0,66                      |
| Паличкоядерний зсув (n (%)) |         | 4 (36%)        | 5 (33%)         | 0,79                      |
| Лімфоцитоз (n (%))          |         | 1 (9%)         | 7 (47%)*        | 0,04                      |
| Нейтрофілі (n (%))          |         | 8 (73%)        | 7 (47%)         | 0,19                      |

Примітка: \* – p 0,05 між групами порівняння за критерієм  $\chi^2$ .

той час як у пацієнтів II групи ці вогнищеві знаки мали місце у 13 та 11 з 15 хворих відповідно. Тобто герпетичне ураження проявлялося більш яскравою і менінгеальною, і вогнищевою симптоматикою вже при госпіталізації до стаціонару.

При лабораторному дослідженні у хворих на менінгіт негерпетичної етіології достовірно частіше мав місце лімфоцитоз крові (p=0,04),

що показано у табл. 3. Слід зазначити, що майже в однаковій кількості пацієнтів обох груп реєструвалися запальні зміни у загальному аналізі крові – лейкоцитоз, паличкоядерний зсув та підвищення кількості нейтрофілів.

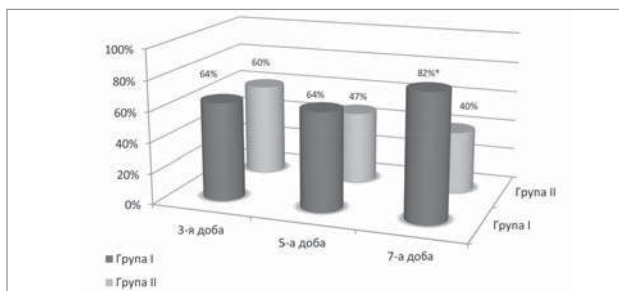
Як видно з табл. 4, лімфоцитарний плеоцитоз ліквору з кількістю клітин від 100 до 300 мав місце у 6-ти пацієнтів із менінгітом негерпетичної етіології, тоді як у групі I з такою кіль-

Таблиця 4

**Особливості ліквору пацієнтів груп порівняння**

| Показник          |             | Група I (n=11) | Група II (n=15) | P ( $\chi^2$ – Макнемара) |
|-------------------|-------------|----------------|-----------------|---------------------------|
| Цитоз             | (M±m)       | 291,0–326,8    | 130,8±117,3     |                           |
|                   | min-max (n) |                | 14–853          | 10–425                    |
| До 50 кл. (n (%)) |             | 4 (36%)        | 4 (26,6%)       | 0,59                      |
| 51–100 (n (%))    |             | 2 (18%)        | 3 (20%)         | 0,69                      |
| 101–300 (n (%))   |             | 1 (9%)         | 6 (40%)         | 0,07                      |
| >300 (n (%))      |             | 4 (36%)        | 2 (13)          | 0,17                      |
| Лімфоцити         | (M±m)       | 71±14,0        | 76,2±15         |                           |
|                   | n (%)       | 10 (90,9%)     | 15 (100%)       |                           |
| Нейтрофілі, n (%) |             | 1 (9%)         | 0               |                           |
| Білок підвищений  | (M±m)       | 0,14±0,08      | 0,15±0,15       |                           |
|                   | n (%)       | 1 (9%)         | 1 (7%)          |                           |
| Глюкоза (M±m)     |             | 3,15±0,5 (N)   | 3,4±1,2 (N)     |                           |
| Хлориди знижені   | (M±m)       | 117,5±9,5      | 111,2±6,4       |                           |
|                   | n (%)       | 4 (26,6%)      | 8 (73%)*        | 0,02                      |

Примітка: \* – p<0,05 між групами порівняння за критерієм  $\chi^2$ .



Примітка: \* —  $p < 0,05$  між групами порівняння за критерієм  $\chi^2$ .

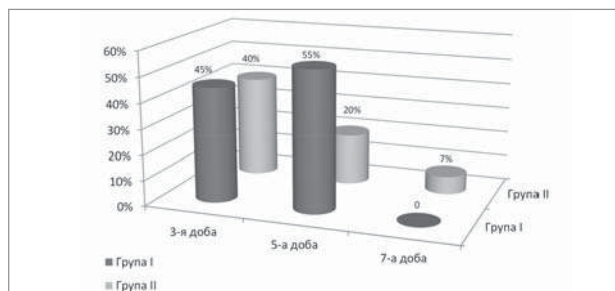
**Рис. 1.** Динаміка збереження ністагму у пацієнтів груп спостереження

кість лімфоцитів у лікворі був тільки один ( $p=0,07$ ) хворий, з плецитозом до 50 — 4 пацієнти, 51–100 — 2, більше 300 — 4 хворих. Знахідкою для нас було те, що серед пацієнтів із герпетичним менінгітом достовірно частіше були знижені хлориди ліквору,  $p=0,02$ .

Суттєвих відмінностей у динаміці клінічних проявів у пацієнтів груп порівняння на третю добу лікування не виявлено. Проте при подальшому динамічному спостереженні у хворих із герпетичним менінгітом достовірно довше зберігалось підвищення температури тіла до субфебрильних цифр ( $p=0,04$ ) та ністагм ( $p=0,04$ ), що показано на рис. 1. Крім того, ністагм на п'яту добу лікування був зареєстрований у більшій кількості пацієнтів цієї групи, ніж на момент надходження до стаціонару (у 9-ти проти 7-ми).

Як видно з рис. 2, у пацієнтів з герпетичним менінгітом на п'яту добу достовірно частіше зберігався і симптом Керніга ( $p=0,06$ ).

Кількість днів, проведених у стаціонарі, також відрізнялась: хворі на герпетичний менінгіт пере-



Примітка: \* —  $p < 0,05$  між групами порівняння за критерієм  $\chi$ .

**Рис. 2.** Динаміка збереження симптому Керніга у пацієнтів груп спостереження

бували у стаціонарі максимально 26 днів, в той час як без герпетичного менінгіту — 23 доби.

## Висновки

1. Серозні менінгіти герпетичної етіології у дебюті мають певні відмінності від негерпетичної:

- частіше реєструються у пацієнтів дорослого віку —  $18,8 \pm 2,9$  року;
- частіше характеризуються наявністю менінгеальних знаків та вогнищевою симптоматикою з боку ЦНС, низьким (до 100 клітин) або значно підвищеним (понад 300) цитозом лімфоцитарного характеру в лікворі.

2. Навіть на тлі проведення специфічної противірусної терапії герпетичні менінгіти відрізняються затяжним перебігом із тривалим зворотним розвитком менінгеальних знаків та вогнищевою симптоматикою.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Voitenkov VB, Skripchenko NV, Matyunina NV, Klimkin AV. (2014). Central motor pathways involvement in patients with aseptic meningitis. Journal Infectology.6(1): 19–23 [Войтенков ВБ, Скрипченко НВ, Матюніна НВ, Климкін АВ. (2014). Характер порушень по центральним моторним путям пацієнтів перенесених серозний менингит.6(1): 19–23].
2. Skripchenko NV, Ivanova MV, Vilnits AA, Skripchenko EY. (2016). Neuroinfections in children: Tendencies and prospects. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.61(4): 9–22 [Скрипченко НВ, Іванова МВ, Вільниць АА. (2016). Нейроінфекції у дітей: тенденції і перспективи. Російський вестник перинатології і педіатрії.61(4): 9–22].
3. Skripchenko NV, Matyunina NV, Komanczev VN. (2013). Etiology and epidemiology of serous meningitis in children. Medical alphabet. Epidemiology and Hygiene. 3: 48–52 [Скрипченко НВ, Матюніна НВ, Команцев ВН. (2013). Етіологія і епідеміологія серозних менингитів у дітей. Медицинський алфавіт. Епідеміологія і гігієна. 3: 48–52].
4. Sorokina MN, Skripchenko NV. (2004). Viral encephalitis and meningitis in children: Manual for physicians. Moscow: Meditsina Publishers: 416 [Сорокіна МН, Скрипченко НВ. (2004). Вирусні енцефаліти і менингіти у дітей. Руководство для лікарів. Москва: Медицина: 416].
5. Yarosh OO. (2018). Herpetic encephalitis with epileptic syndrome: clinic, features of diagnosis and treatment. Actual infectology. 6;5 [Ярош ОО. (2018). Герпетичний енцефаліт з епілептичним синдромом: клініка, особливості діагностики й лікування. Актуальна інфектологія. 6;5].
6. Alisha Akya, Kamal Ahmadi, Shahram Zehtabian. (2015). Study of the Frequency of Herpesvirus Infections Among Patients Suspected Aseptic Meningitis in the West of Iran. Jundishapur J Microbiol.8(10): e22639: 1–4.
7. Somayeh Azadfar, Fatemeh Cheraghali, Abdolvahab Moradi. (2014). Herpes Simplex Virus Meningitis in Children in South East of Caspian Sea, Iran. Jundishapur J Microbiol.7(1): e8599: 1–3.

## Відомості про авторів:

**Усачова Олена Віталіївна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-8413-027>

**Дралова Олександра Анатоліївна** — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0003-2137-1495>

**Пахольчук Тетяна Миколаївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-4583-8662>

**Конакова Ольга Володимирівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-0025-3599>

**Сіліна Єлизавета Андріївна** — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-3199-9297>

Стаття надійшла до редакції 17.11.2019 р.; прийнята до друку 28.02.2020 р.



УДК 616.127+616.13/-007.1-053.1-073.96-073.756-074

**О.В. Стогова<sup>1</sup>, Н.М. Руденко<sup>1,2</sup>, Т.А. Ялинська<sup>1</sup>, О.О. Мотречко<sup>1</sup>**

# Місце інструментальних методів дослідження у діагностиці анатомічних варіантів вродженої коригованої транспозиції магістральних артерій та у визначенні показань до різних типів хірургічного лікування вади

<sup>1</sup>ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):43-49; doi 10.15574/SP.2020.106.43

**For citation:** Stohova O, Rudenko N, Yalynska T, Motrechko O. (2020). The place of instrumental methods in making diagnosis of different types of congenitally corrected transposition of the great arteries and in determining indications for certain surgical operations of the congenital heart disease. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 43-49. doi 10.15574/SP.2020.106.43

**Мета:** оцінити можливості інструментальних методів дослідження для визначення показань до певних видів хірургічної корекції вродженої коригованої транспозиції магістральних артерій (КТМА).

**Матеріали і методи.** Проаналізовано дані клінічного та інструментального обстеження пацієнтів дитячого віку з вродженою КТМА, які знаходилися на обліку і отримали хірургічне лікування в ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» за період з 1993 р. по грудень 2018 р. Для обстеження хворих застосовувалися трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ), чотирьохпорогова ЕхоКГ, діагностична катетеризація, комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ).

**Результати.** У ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» за період з 1993 р. по грудень 2018 р. спостерігалися та проходили хірургічне лікування 124 пацієнти дитячого віку з вродженою КТМА. Додаткових радіологічних методів дослідження вимагали 69 (55,6%) пацієнтів. Ізольована форма вади виявлена у 27 (21,8%) пацієнтів, у 97 (78,2%) пацієнтів діагностовано супутні аномалії, 103 (83,0%) мали нормальне розташування внутрішніх органів (*situs solitus*). Супутні вади діагностовані у 97 пацієнтів: дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП) — у 79 (81,4%) пацієнтів, стеноз легеневої артерії (СЛА) — у 35 (36,1%), атрезія легеневої артерії (АПА) — у 18 (18,6%), коарктація аорти (КоА) — у 10 (10,3%), ебштейноподібна дисплазія трикуспідального клапана (ТК) — у 19 (19,6%) пацієнтів, важка недостатність ТК — у 12 (12,4%), один пацієнт мав супракардіальну форму тотального аномального дренажу легеневої вени (ТАДЛВ) і два пацієнти — великі аорто-легеневі колатеральні артерії (ВАЛКА). Використання додаткових інструментальних методів діагностики було необхідно у 69 (55,6%) пацієнтів з КТМА. Рентгеноангіографічне обстеження проводилося у 61 (49,2%) пацієнта, у 33 (26,6%) пацієнтів виконувалася КТ органів грудної клітки, у 24 (19,4%) — МРТ. Інтраопераційна чотирьохпорогова ЕхоКГ виконувалася 18 пацієнтам.

**Висновки.** Вроджена КТМА — складна вада серця, що в переважній більшості випадків поєднується з іншими внутрішньосерцевими аномаліями. Різноманітність анатомічних варіантів вади вимагає комплексного підходу в діагностиці із залученням широкого спектра радіологічних методів обстеження, що дозволяє повноцінно оцінити анатомію серця та магістральних судин, суміжних органів, визначитися з лікувальною тактикою та оцінити результати проведеного хірургічного лікування.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вроджені вади серця, вроджена коригована транспозиція магістральних артерій, ехокардіографія, магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія.

## The place of instrumental methods in making diagnosis of different types of congenitally corrected transposition of the great arteries and in determining indications for certain surgical operations of the congenital heart disease

**O. Stohova<sup>1</sup>, N. Rudenko<sup>1,2</sup>, T. Yalynska<sup>1</sup>, O. Motrechko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**The goal** of the research. To evaluate the ability of instrumental methods to determine indications for certain operations of congenitally corrected transposition of the great arteries (ccTGA).

**Materials and Methods.** Methods of the research were data of patients with ccTGA which were examined or underwent surgery at UCCC from 1993 to December 2018. Transthoracic echocardiography (TTE), transesophageal echocardiography (TEE), diagnostic heart catheterization, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) were used for diagnostics.

**Results.** From 1993 to December 2018 124 children with ccTGA were examined or underwent surgery at UCCC. Heart catheterization, CT and MRI were used in 69 (55.6%) patients. The isolated form was revealed in 27 (21.8%) patients, 97 (78.2%) patients were diagnosed with concomitant heart anomalies, 103 (83.0%) patients had situs solitus. The associated defects, diagnosed in 97 patients were as follows: ventricular septum defect (VSD) in 79 (81.4%) patients, pulmonary artery stenosis (PS) — 35 (36.1%), pulmonary artery atresia (PA) — in 18 (18.6%), coarctation of the aorta (CoA) — in 10 (10.3%), Ebstein-like tricuspid valve dysplasia — in 19 (19.6%), severe tricuspid valve insufficiency — in 12 (12.4%), one patient had a total anomalous pulmonary vein drainage (TAPVC), supracardiac form, and two patients had large aorto-pulmonary collateral arteries (MAPCA's). Additional instrumental diagnostic methods were used in 69 (55.6%) patients with ccTGA. Heart catheterization was performed in 61 (49.2%) patients, CT in 33 (26.6%) patients, and MRI in 24 (19.4%) patients. TEE was used in 18 patients.

**Conclusions.** Congenitally corrected transposition of the great arteries is a complex heart defect which is combined in majority of cases with other intracardiac abnormalities. The variety of anatomical variants of the disease require a comprehensive approach in diagnosis with engagement of a wide range of instrumen-

tal methods, which allow to evaluate the anatomy of the heart and great vessels, other organs and to determine the treatment course and results of operations. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee or National Bioethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** congenital heart disease, congenitally corrected transposition of the great arteries, echocardiography, magnetic resonance imaging, computed tomography.

## Место инструментальных методов исследования в диагностике анатомических вариантов врожденной корригированной транспозиции магистральных артерий и в определении показаний к различным типам хирургического лечения порока

Е.В. Стогова<sup>1</sup>, Н.Н. Руденко<sup>1,2</sup>, Т.А. Ялынская<sup>1</sup>, А.А. Мотренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

**Цель:** оценить возможности инструментальных методов исследования для определения показаний к определенным видам хирургической коррекции врожденной корригированной транспозиции магистральных артерий (КТМА).

**Материалы и методы.** Проанализированы данные клинического и инструментального обследования пациентов детского возраста с врожденной КТМА, которые находились на учете и получили хирургическое лечение в ГУ «НПМЦДКК МЗ Украины» за период с 1993 г. по декабрь 2018 г. Для обследования больных применялись трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), чреспищеводная ЭхоКГ, диагностическая катетеризация, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

**Результаты.** В ГУ «НПМЦДКК МЗ Украины» за период с 1993 г. по декабрь 2018 г. наблюдались и проходили хирургическое лечение 124 пациента детского возраста с врожденной КТМА. Проведения дополнительных радиологических методов исследования требовали 69 (55,6%) пациентов. Изолированная форма обнаружена у 27 (21,8%) пациентов, у 97 (78,2%) пациентов диагностирована сопутствующие аномалии, 103 (83,0%) имели нормальное расположение внутренних органов (*situs solitus*). Сопутствующая патология диагностирована у 97 пациентов: дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — у 79 (81,4%) пациентов, стеноз легочной артерии (СЛА) — у 35 (36,1%), атрезия легочной артерии (АЛА) — у 18 (18,6%), коарктация аорты (КоА) — у 10 (10,3%), эбштейновидная дисплазия трикуспидального клапана (ТК) — у 19 (19,6%) пациентов, выраженная недостаточность ТК — у 12 (12,4%). Один пациент имел супракардиальную форму тотального аномального дренажа легочных вен (ТАДЛВ) и два пациента — большие аорто-легочные коллатеральные артерии (БАЛКА). Использование дополнительных инструментальных методов диагностики было необходимо у 69 (55,6%) пациентов с КТМА. Рентгеноангиографическое обследование проводилось у 61 (49,1%) пациента, у 33 (26,6%) пациентов выполнялась КТ органов грудной клетки, МРТ — у 24 (19,4%). Интраоперационная чреспищеводная трехмерная ЭхоКГ выполнялась 18 пациентам.

**Выводы.** Врожденная КТМА — сложный порок сердца, который в подавляющем большинстве случаев сочетается с другими внутрисердечными аномалиями. Разнообразие анатомических вариантов порока требует комплексного подхода в диагностике с привлечением широкого спектра радиологических методов обследования, что позволяет полноценно оценить анатомию сердца и магистральных сосудов, внутренних органов, определить лечебную тактику и оценить результаты проведенного хирургического лечения.

Исследования выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования согласован Локальным этическим комитетом всех указанных в работе учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

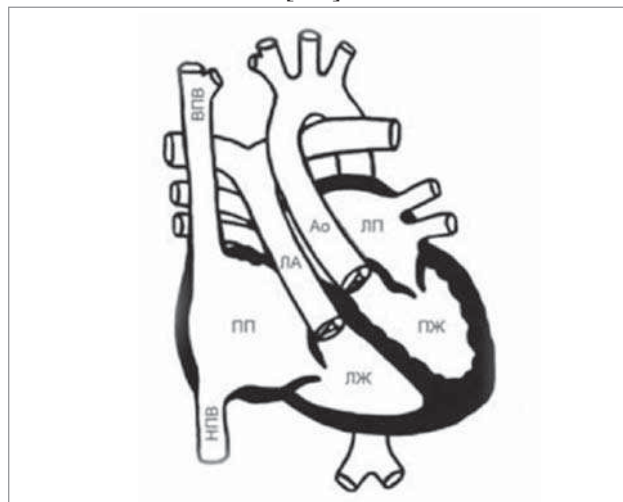
**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, врожденная корригированная транспозиция магистральных артерий, эхокардиография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

### Вступ

Врожденна коригована транспозиція магистральних артерій (КТМА) (*congenital corrected transposition of the great arteries*) — складна врождана вада серця (ВВС), що характеризується поєднанням атріо-вентрикулярної та вентрикуло-артеріальної дискордантності. Морфологічно праве передсердя (ПП) сполучається з морфологічно лівим шлуночком (мЛШ) через мітральний клапан, в свою чергу, ЛШ сполучається з легеневою артерією (ЛА). Морфологічно ліве передсердя (ЛП) через трикутний клапан сполучається з морфологічно правим шлуночком (мПШ), від якого починається аорта (Ао). Така подвійна дискордантність збалансовує кровообіг та забезпечує його фізіологічність: системна циркуляція оксигенованої крові забезпечується ПШ, який виконує роль системного, а легеневої кровотік забезпечується ЛШ (рис. 1).

Вперше вада була описана Карлом фон Рокітанські у 1875 році. Врождана коригована транспозиція магистральних артерій зустріча-

ється у 1 на 33000 народжених живими, що становить приблизно 0,05% усіх ВВС. Частота серед симптоматичних новонароджених з ВВС становить 0,6–0,95% [3,7].



**Рис.1.** Схематичне зображення коригованої транспозиції магистральних артерій: Ао — аорта; ЛА — легенева артерія; ЛШ — лівий шлуночок; ПШ — правий шлуночок; ЛП — ліве передсердя; ПП — праве передсердя; ВПВ — верхня порожниста вена; НПВ — нижня порожниста вена

Мультицентрове дослідження [8] (обстеження 182 пацієнтів у 19 закладах) показало, що у віці 45 років у 67% пацієнтів із гемодинамічно значущими супутніми вадами виявляються ознаки хронічної серцевої недостатності, в той час як серед пацієнтів з ізольованою КТМА цей показник значно менший — 25%; у 70% діагностують дисфункцію ПШ, у 82% — тристулкову регургітацію.

За даними інших авторів [4], серед пацієнтів, старших 18 років, летальність становить 25% у віці  $38,5 \pm 12,5$  року.

Серед усіх пацієнтів із КТМА ізольована вада, без супутніх аномалій, зустрічається лише у 9%. Для КТМА характерна тріада супутніх анатомічних вад: дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП), стеноз або атрезія легеневої артерії (СЛА та АЛА) та аномалії тристулкового клапана (ТК). ДМШП діагностуються у 70–84%, СЛА або АЛА — у 24–76%, аномалії ТК — у 14–56% випадків. Декстrokардія або мезокардія описана у 25% пацієнтів [3,7]. Серед супутніх вад серця нерідко зустрічаються також коарктація аорти (КоА) та аортальний стеноз, атріо-вентрикулярна комунікація, частковий або тотальний аномальний дренаж легеневої вен (ТАДЛВ), подвійне відходження магістральних судин від ПШ, білатеральна верхня порожниста вена та інші. Майже у 10% новонароджених з КТМА діагностують атріовентрикулярну блокаду. Ризик розвитку її в подальшому становить 2% на рік. У підлітковому віці частка становить 10–15%, у дорослих пацієнтів — 30% [2,5,9,10].

Клінічний стан та скарги пацієнтів, а також час їх виникнення, залежать від супутніх вад та наявності дисфункції системного ПШ або ЛШ після перенесеної анатомічної корекції. Найбільш раннім проявом вади при поєднанні з АЛА є ціаноз. Ступінь виразності його залежить від розмірів функціонуючої артеріальної протоки. Такий стан пацієнтів вимагає невідкладного забезпечення адекватного легеневого кровотоку шляхом хірургічного втручання — накладання системно-легеневого анастомозу або ендоваскулярного стентування відкритої артеріальної протоки.

Іншим раннім клінічним проявом є ознаки серцевої недостатності за наявності великого ДМШП або важкої тристулкової недостатності. При таких супутніх вадах відбувається перевантаження об'ємом та тиском системного ПШ та розвиток легеневої гіпертензії.

Можливі декілька шляхів хірургічного лікування КТМА: фізіологічна корекція, при якій

усувають супутні внутрішньосерцеві вади зі збереженням функції ПШ як системного, та варіанти анатомічної корекції, результатом якої є функціонування мЛШ як системного. Також виконуються етапні хірургічні втручання: звужування ЛА для тренування ЛШ або обмеження надмірного легеневого кровотоку, накладання системно-легеневих анастомозів для оптимізації обмеженого легеневого кровотоку. Окремо можна виділити одношлуночковий шлях хірургічного лікування, при якому виконують накладання кава-пульмональних анастомозів.

Показання до певних видів хірургічного лікування визначаються за допомогою широкого спектра інструментальних методів дослідження, серед яких основними є трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), рентгеноваскулярна ангіографія.

**Мета** роботи: оцінити можливості інструментальних методів дослідження для визначення показань до певних видів хірургічної корекції КТМА.

### Матеріал і методи дослідження

Матеріалом дослідження стали дані клінічного та інструментального обстеження пацієнтів з вродженою КТМА, які знаходилися на обліку та отримали хірургічне лікування в ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» за період з 1993 р. по грудень 2018 р.

Для діагностики вади застосовувалися трансторакальна ЕхоКГ, через стравохід на ЕхоКГ, діагностична катетеризація, КТ, МРТ.

Трансторакальна ЕхоКГ проводилася рутинно при кожному амбулаторному відвідуванні та входила в перелік обов'язкових обстежень при стаціонарному лікуванні пацієнтів.

Комплексне ехокардіографічне обстеження пацієнтів проводилося на ультразвуковому апараті Philips iE 33 із застосуванням конвексних датчиків S12-10 з частотою 10–12 МГц (новонароджені діти), S8-3 з частотою 3–8 МГц та X5-1 з частотою 1–5 МГц (діти старшого віку та дорослі). Вимірювання та обробку даних проводили на робочих станціях із застосуванням пакету програмного забезпечення.

Під час дослідження використовувалися усі можливі акустичні вікна. Особливо це стосувалося випадків із дзеркальним розташуванням серця в грудній порожнині (*situs inversus*): парастернальна позиція по довгій вісі (parasternal long axis view — PLAX) праворуч та ліворуч, суб-

костальна та інші, при яких забезпечувалася якнайповніша візуалізація ПШ. При скануванні в позиції PLAX визначається паралельний хід магістральних артерій з розташуванням Ао попереду від ЛА. У цій позиції візуалізація ЛШ обмежена, що пов'язано з позицією шлуночків «бік-у-бік». У парастернальній позиції по короткій вісі (parasternal short axis view — PSAX) локується аортальний клапан попереду і ліворуч від клапана ЛА, визначається передньо-заднє розташування міжшлуночкової перегородки (МШП) та обернена локалізація шлуночків — мПШ локується ліворуч, мЛШ — праворуч. При ехокардіографічному обстеженні у В-режимі необхідно диференціювати системний шлуночок, що найкраще зробити в 4-камерній аксіальній позиції по довгій вісі. При КТМА міжшлуночкова перегородка розташована у більш передньо-задньому положенні, ніж звичайно, шлуночки знаходяться в позиції «бік-у-бік». Системний ПШ має наступні ехокардіографічні характеристики при коригованій транспозиції:

- більш апікальне розташування атріовентрикулярного клапана — тристулкового;
- хорди атріовентрикулярного клапана кріпляться до МШП;
- наявний розрив між притічною частиною та вихідним трактом — інфундибулумом.

На відміну від ПШ, ЛШ має атріовентрикулярний клапан — мітральний, що не зміщений до верхівки, розташований близько до основи серця (cruz of the heart), хорди якого не кріпляться до перегородки, наявний зв'язок між притічною частиною та вихідним трактом (немає інфундибулума).

У позиції по короткій вісі локуються в одній площині два кола — магістральні судини в поперечному зрізі: Ао розташована попереду та, як правило, праворуч, позаду і ліворуч розташована ЛА.

При КТМА під час ультразвукового обстеження у В-режимі також досліджувалися наявність та ступінь змін ТК; наявність, кількість та розташування ДМШП; присутність та ступінь змін клапана ЛА, а також інші додаткові вади: КоА, дефекти міжпередсердної перегородки, відкрита артеріальна протока.

Одним з важливих методів діагностики у пацієнтів з КТМА є черезстраховідна ЕхоКГ. Показаннями для проведення інтраопераційної черезстраховідної ЕхоКГ були:

- оцінка внутрішньосерцевих вад на доопераційному етапі (розміри та локалізація ДМШП, анатомічні особливості

атріовентрикулярних клапанів — розщеплення стулки, розміщення хордального апарату відносно ДМШП, ступінь регургітації на атріовентрикулярних та вентрикулоартеріальних клапанах);

- оцінка результатів операції звужування ЛА (ефективність звужування, систолічна функція ЛШ залежно від довжини тасьми, регургітація на атріовентрикулярних клапанах);
- наявність резидуальних дефектів, клапанної регургітації, систолічної функції міокарда безпосередньо після корекції, наявність обструкції на рівні тунелю легеневих вен.

Використання МРТ та КТ додатково до ЕхоКГ забезпечувало розширення можливостей діагностики [9,10,11].

Показаннями для проведення кардіо-МРТ у пацієнтів з КТМА були:

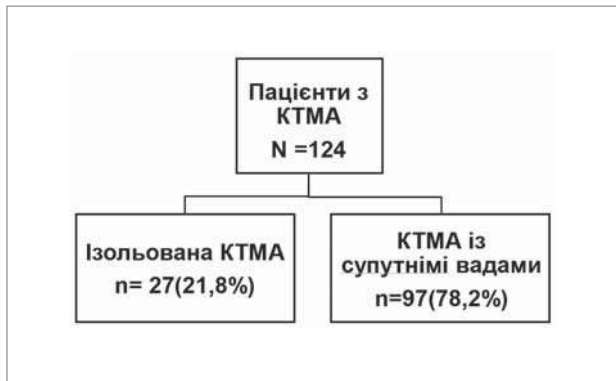
- наявність або підозра на наявність аномалій вісцеро-атріального розташування (*situs inversus, situs ambiguous*);
- оцінка вихідної анатомії вади (розміри та локалізація септальних дефектів, взаємозв'язок ДМШП з магістральними судинами, взаєморозташування магістральних артерій, наявність і ступінь виразності клапанної патології та регургітації, наявність аномалій системних та легеневих вен);
- оцінка співвідношення системного та легеневого кровотоку (Qp/Qs);
- оцінка функції та об'ємів шлуночків;
- оцінка хірургічного лікування (визначення обструкції системних або легеневих вен після передсердного переключення та дослідження дефектів на їх рівні, оцінка об'єму регургітації атріовентрикулярних та вентрикулоартеріальних клапанів).

Показаннями для проведення КТ серця та магістральних артерій при КТМА є:

- підозра за даними ЕхоКГ на синдром гетеротаксії;
- уточнення судинної анатомії (як магістральних артерій, так і коронарних);
- діагностика анатомії трахеї, бронхів, оцінка стану легень;
- виявлення або підтвердження супутніх вад розвитку або захворювань;
- оцінка хірургічної корекції.

Показаннями для проведення рентгенангіографічного обстеження була необхідність уточнення анатомічних особливостей вади, що поєднувалось із необхідністю вимірювання тиску в камерах серця та магістральних судин.





**Рис.2.** Схема розподілу пацієнтів з коригованою транспозицією магістральних судин відповідно до наявності супутньої патології

нах (оцінка ефективності звужування ЛА і тиску в ЛШ до операції подвійного переключення; вимірювання тиску в ЛА для планування етапних операцій при одношлуночковому шляху корекції вади, анатомія коронарних артерій тощо). Оцінка ефективності звужування ЛА проводилася шляхом вимірювання швидкості кровотоку через звужену ЛА при ехокардіографічному обстеженні та шляхом вимірювання тиску в морфологічно ЛШ під час ангіографічного дослідження.

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

Статистичне опрацювання даних виконували за допомогою пакета прикладних програм Statistica та Excel. Дані наведено у вигляді  $M \pm m$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

В ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» за період з 1993 р. по грудень 2018 р. спостерігалися та проходили хірургічне лікування 124 пацієнти дитячого віку з вродженою КТМА. Додаткових радіологічних методів дослідження вимагали 69 (55,2%) пацієнтів. За даними трансторакальної ЕхоКГ, діагностичної катетеризації, КТ, МРТ ізольована форма вади виявлена у 27 (21,8%) пацієнтів, у 97 пацієнтів (78,2%) діагностовані супутні аномалії (рис. 2).

Серед всієї когорти пацієнтів 103 (83%) мали нормальне розташування внутрішніх органів (*situs solitus*). Інші пацієнти мали дзеркальне або невизначене розташування внутрішніх органів, що підтверджувалося даними КТ, МРТ та ангіографічним дослідженням. Супутні вади діагностовані у 97 пацієнтів: ДМШП — у 79 (81,4%)

Таблиця

**Супутні вади серця у пацієнтів з коригованою транспозицією магістральних артерій (n=97)**

| Вада серця*                  | Кількість пацієнтів n (%) |
|------------------------------|---------------------------|
| ДМШП                         | 79 (81,4)                 |
| СЛА/АЛА                      | 35 (36,1)/18(18,6)        |
| КоА                          | 10 (10,3)                 |
| Ебштейноподібна дисплазія ТК | 19 (19,6)                 |
| Важка ТНд                    | 12 (12,4)                 |
| ВАЛКА                        | 2 (2,1)                   |
| ТАДЛВ                        | 1 (1,0)                   |

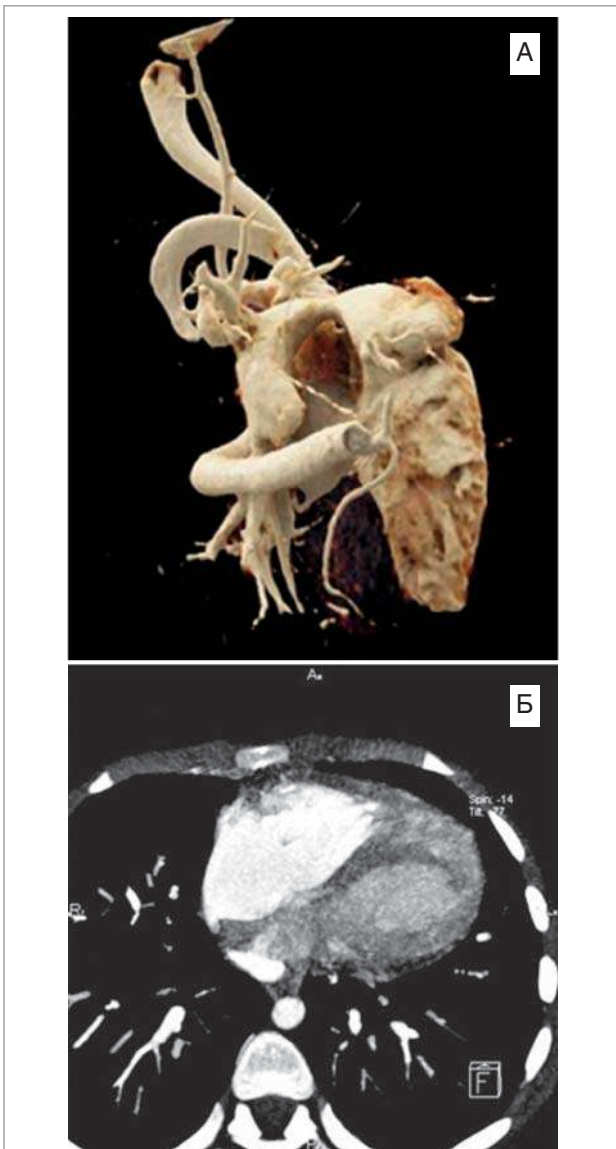
\*Примітка: ДМШП — дефект міжпередсердної перегородки, СЛА — стеноз легеневої артерії, АЛА — атрезія легеневої артерії, КоА — коарктація аорти, ТК — тристулковий клапан, ТНд — тристулкова недостатність, ВАЛКА — великі аорто-легеневі артерії, ТАДЛВ — тотальний аномальний дренаж легеневих вен.



**Рис. 3.** Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини. Декстрокардія при нормальному розташуванні внутрішніх органів



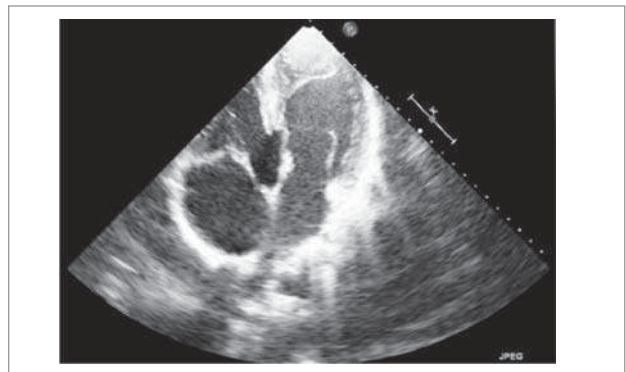
**Рис. 4.** Комп'ютерна томографія. Тотальний аномальний дренаж легеневих вен



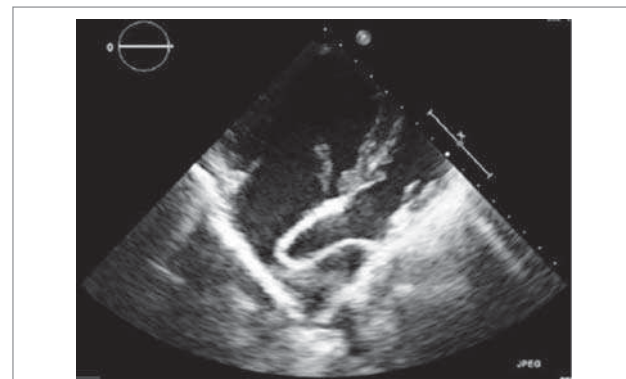
**Рис.5.** Комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням. Стеноз колектора легневих вен: А — 3-D реконструкція, Б — аксіальний зріз

(рис. 3), СЛА — у 35 (36,1%), АЛА — у 18 (18,6%), КоА — у 10 (10,3%). Патологія ТК у вигляді ебштейноподібної дисплазії за даними трансторакальної ЕхоКГ була виявлена у 19 (19,6%) пацієнтів, у 12 (12,4%) діагностована важка тристулкова недостатність (ТНд). У одного пацієнта на підставі ЕхоКГ та КТ органів грудної клітки (ОГК) була діагностована супракардіальна форма тотального аномального дренажу легневих вен (ТАДЛВ) і у двох пацієнтів — великі аорто-легеневі колатеральні артерії (ВАЛКА), що підтверджувалось також даними ангіографічного обстеження (табл.).

Використання додаткових інструментальних методів діагностики було потрібно у 69 (55,6%) пацієнтів з КТМА.



**Рис. 6.** Трансторакальна ехокардіографія. Коригована транспозиція магістральних судин з притічним дефектом міжшлуночкової перегородки



**Рис. 7.** Трансторакальна ехокардіографія. Після операції подвійного переключення. На рівні передсердь — тунель легневих вен, що відводить їх до мітрального клапана



**Рис. 8.** Чрезгортанкова ехокардіографія. Виразна недостатність на тристулковому клапані

Зі 124 пацієнтів 71 (57,3%) оперований в ДУ «НПМЦДКК МОЗ України». Для уточнення анатомічних особливостей вади, вимірювання тиску в камерах серця та магістральних судинах 61 (49,2%) пацієнту проведено 132 рентгенангіографічні обстеження на до- та післяопераційному етапі. З метою уточнення анатомії вади серця, магістральних судин, суміжних органів, у тому числі оцінки стану легень, та виявлення післяопераційних ускладнень, у 33 (26,6%) пацієнтів виконувалася КТ ОГК

(рис. 3–5). У 24 (19,4%) пацієнтів додатково до інших методів діагностики застосовувалася МРТ: на доопераційному етапі — уточнювалися особливості внутрішньосерцевої анатомії; на післяопераційному — оцінювалися функціональні показники роботи шлуночків, клапанів серця, наявність резидуальних дефектів та обструкції легеневої вен, виявленої під час трансторакальної ЕхоКГ (рис. 6,7). Також використовувалася інтраопераційна черезстраховідна ЕхоКГ (рис. 8) у 18 пацієнтів при операціях звужування ЛА, подвійного переключення, операціях з приводу усунення підартеріальної обструкції та корекції клапанної регургітації.

## Висновки

Вроджена коригована транспозиція магістральних артерій — складна вада серця, що в переважній більшості випадків поєднується з іншими внутрішньосерцевими аномаліями. Різноманітність анатомічних варіантів вади вимагає комплексного підходу в діагностиці із залученням широкого спектра радіологічних методів обстеження, що дозволяє повноцінно оцінити анатомію серця та магістральних судин, суміжних органів, визначитися з лікувальною тактикою та оцінити результати проведеного хірургічного лікування.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Yalinskaya TA, Raad Tammo, Rokitskaya NV et al. (2013). Modern methods of diagnosis of congenital heart diseases. *Sovremennaya Pediatriya*. 7(55): 161–164 [Ялинська ТА, Таммо Раад, Рокицька НВ та ін. (2013). Сучасні методи діагностики вроджених вад серця. *Современная педиатрия*. 7(55): 161–164].
2. Cardell LS. (1956). Corrected transposition of the great vessels. *Br Heart J*. 18: 186.
3. Catherine L. Webb. (1999). Congenitally corrected transposition of the great arteries: clinical features, diagnosis and prognosis. *Progress in Pediatric Cardiology*. 10: 17–30.
4. Connelly MS, Liu PP, Williams WG, Webb GD et al. (1996). Congenitally corrected transposition of the great arteries in the adult: functional status and complications. *J Am Coll Cardiol*. 27: 1238–43.
5. Friedberg DZ, Nadas AS. (1970). Clinical profile of patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. a study of 16 cases. *N Engl J Med*. 282: 1053.
6. Goitein O, Salem Y, Jacobson J, Goitein D et al. (2014). The role of cardiac computed tomography in infants with congenital heart disease. *Isr Med Assoc J*. 16(3): 147–52.
7. Gonzalo A Wallis, Diane Debich-Spicer, Robert H Anderson et al. (2011). Congenitally corrected transposition. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 6: 22.
8. Graham TP Jr, Bernard YD, Mellen BG et al. (2000). Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol*. 36: 255–61.
9. Huhta JC, Maloney JD, Ritter DG et al. (1983). Complete atrioventricular block in patients with atrioventricular discordance. *Circulation*. 183: 1374.
10. Schiebler GL, Edwards JE, Burchell HB et al. (1961). Congenitally corrected transposition of the great vessels: a study of 33 patients. *Pediatrics*. 27: 849.
11. Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S et al. (2015). Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: an expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 16(3): 281–297.

## Відомості про авторів:

**Стогова Олена Василівна** — лікар УЗД, лікар-педіатр, ст.н.с. ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України».

Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

**Руденко Надія Миколаївна** — д.мед.н., проф., лікар-кардіолог вищої категорії, зав. каф. дитячої кардіології та кардіохірургії НМАПО імені П.Л. Шупика, заст. директора з наукової роботи кардіологічного профілю ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

**Ялинська Тетяна Анатоліївна** — д.мед.н., лікар-рентгенолог, зав. відділення радіології ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

**Мотречко Олександра Олексіївна** — лікар-хірург серцево-судинний відділення рентгеноангіографії і ендосудинної хірургії ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044) 2840320.

Стаття надійшла до редакції 18.10.2019 р.; прийнята до друку 06.03.2020 р.

## УВАГА!

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

УДК [612.661-055.25+572.512]-(1-07)

**В.А. Дынник**

## **Физическое и половое развитие девочек из зоны вооруженного конфликта как индикатор репродуктивного потенциала**

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):50-55; doi 10.15574/SP.2020.106.50

**For citation:** Dynnik VA. (2020). Physical and sexual development of girls from armed conflict zone as an indicator of reproductive potential. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 50-55. doi 10.15574/SP.2020.106.50

В настоящее время проблема сохранения репродуктивного здоровья стоит очень остро. Изменения со стороны физического и полового развития являются теми индикаторами, которые позволяют еще на ранних этапах выявить группу высокого риска по формированию нарушений репродуктивного потенциала.

**Цель:** дать характеристику физического и полового развития девочек из зоны вооруженного конфликта.

**Материалы и методы.** Обследовано 158 девочек в возрасте 7–17 лет, пострадавших в результате вооруженного конфликта. Проводилась клиническая антропометрия для оценки физического развития (рост стоя, масса тела, индекс массы тела). Основными показателями полового созревания служили степень выраженности вторичных половых признаков (развитие молочной железы, лобкового и подмышечного оволосения), время появления первой менструации. Оценивалось наличие нарушений менструальной функции.

**Результаты.** Более чем у 40% девочек из зоны вооруженного конфликта выявлена дисгормонизация физического развития. У 16,5% обследованных отмечались значительные отклонения (<3 и >97 перцентилей) со стороны роста и у 19,0% — со стороны массы тела. Наиболее уязвимыми в отношении нарушений физического развития на момент вооруженного конфликта оказались девочки, у которых уровень полового развития соответствовал препубертату и раннему пубертату.

Почти у трети всех обследованных девочек имелись отклонения в формировании полового развития, что в 1,5 раза чаще, чем в Харьковской популяции. У 29,4% девочек 10–13 лет отмечаются опережающие темпы полового развития. У 14,1% подростков 14–17 лет регистрировалось отставание темпов и сроков полового развития.

Расстройства менструальной функции выявлены у каждой второй пациентки (52,8%). Нарушения менструального цикла достоверно чаще регистрировались у девочек с дисгармоничным физическим развитием (56,8% против 42,6%,  $p<0,001$ ).

**Выводы.** Физическое и половое развитие детей и подростков являются одними из важнейших показателей здоровья подрастающего поколения и могут быть использованы как основные наиболее наглядные и весьма достоверные критерии для выделения групп высокого риска нарушений репродуктивного потенциала.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** физическое развитие, половое развитие, дети из зоны вооруженного конфликта.

### **Physical and sexual development of girls from armed conflict zone as an indicator of reproductive potential**

**VA. Dynnik**

State Establishment «Institute for Children and Adolescents Healthcare of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

Currently, the problem of maintaining reproductive health is rather acute. Changes in physical and sexual development are those indicators that will allow to identify a high-risk group even at an early stage for formation of reproductive potential disorders.

The purpose of the study is to characterize the physical and sexual development of girls from armed conflict zone.

**Materials and methods.** 158 girls were examined at the age of 7–17 years suffered as a result of armed conflict. Clinical anthropometry was performed to assess physical development (standing height, body weight, body mass index). The main indicators of puberty were the severity of secondary sexual characteristics (development of the mammary gland, pubic and axillary hair growth) and the time of the first menstruation. Menstrual dysfunction was assessed.

**Results.** It was revealed that more than 40% of girls from the zone of armed conflict have dishormonization of physical development. Significant deviations (<3 and >97 percentiles) on the growth side and 19.0% on the side of body weight were observed in 16.5% of examined girls. The most vulnerable to physical developmental disorders at the time of the armed conflict were girls whose sexual development matched prepubertal and early puberty.

It was found that almost a third of all examined girls have deviations in the formation of sexual development, which is 1.5 times more likely than in Kharkov population. 29.4% of 10–13 years old have outstripping rates of sexual development. In 14.1% of adolescents aged 14–17, the lag in the pace and timing of sexual development was recorded.

Disorders of menstrual function were detected in every second patient (52.8%). Menstrual irregularities were significantly more often recorded in girls with disharmonious physical development (56.8% vs 42.6%,  $p<0.001$ ).

**Conclusions.** The physical and sexual development of children and adolescents is one of the most important indicators of the health of the younger generation and can be used as the main most obvious and highly reliable criteria to identify high-risk groups of reproductive potential disorders.

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

No conflict of interest was declared by the author.

**Key words:** development, sexual development, children from the zone of armed conflict.



**Фізичний і статевий розвиток дівчаток із зони збройного конфлікту як індикатор репродуктивного потенціалу****В.О. Диннік**

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків

Сьогодні проблема збереження репродуктивного здоров'я стоїть дуже гостро. Зміни з боку фізичного і статевого розвитку є тими індикаторами, які дозволяють ще на ранніх етапах виявити групу високого ризику з формування порушень репродуктивного потенціалу.

**Мета:** дати характеристику фізичного і статевого розвитку дівчаток із зони збройного конфлікту.

**Матеріали та методи.** Обстежено 158 дівчаток віком 7–17 років, які постраждали в результаті збройного конфлікту. Проводилась клінічна антропометрія для оцінки фізичного розвитку (зріст стоячи, маса тіла, індекс маси тіла). Основними показниками статевого дозрівання служили виразність вторинних статевих ознак (розвиток молочної залози, лобкового і пахового оволосіння), час появи першої менструації. Оцінювалася наявність порушень менструальної функції.

**Результати.** У понад 40% дівчаток із зони збройного конфлікту виявлено дисгармонізацію фізичного розвитку. У 16,5% обстежених відзначалися значні відхилення (<3 і >97 перцентилів) з боку зросту і у 19,0% з боку маси тіла. Найбільш уразливими щодо порушень фізичного розвитку на момент збройного конфлікту виявилися дівчатка, у яких рівень статевого розвитку відповідав препубертату і ранньому пубертату.

Встановлено, що майже у третини всіх обстежених дівчаток є відхилення у формуванні статевого розвитку, що в 1,5 рази частіше, ніж в Харківській популяції. У 29,4% дівчаток 10–13 років відзначаються випереджаючі темпи статевого розвитку. У 14,1% підлітків 14–17 років реєструвалося відставання темпів і термінів статевого розвитку.

Розлади менструальної функції виявлені у кожній другій пацієнтки (52,8%). Порушення менструального циклу достовірно частіше реєструвалися у дівчаток з дисгармонійним фізичним розвитком (56,8% проти 42,6%,  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Фізичний і статевий розвиток дітей і підлітків є одними з найважливіших показників здоров'я підростаючого покоління і можуть бути використані як основні найбільш наочні і достовірні критерії для виділення груп високого ризику порушень репродуктивного потенціалу.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи.

На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** фізичний розвиток, статевий розвиток, діти із зони збройного конфлікту.

**Введение**

В последние годы в литературе появилось множество публикаций, отражающих негативные тенденции в состоянии здоровья детского населения [2,5–9]. Пребывание в зоне чрезвычайной ситуации всегда сказывается на соматическом и психологическом здоровье, значительно снижает адаптацию индивидуума [1,3,4,10]. Миграция — одна из тяжелейших проблем современности, характерная для многих стран и народов, в том числе и для Украины. Наиболее серьезной по социальным и психологическим последствиям является ситуация вынужденной миграции из-за угрозы собственной жизни отдельного человека, семьи. Процессы миграции сопровождаются ухудшением состояния здоровья, в том числе детского. Многие авторы отмечают влияние миграции на возникновение невротических, психических расстройств и многих других заболеваний, связанных со стрессом. В первую очередь это касается репродуктивного здоровья. Ведущим фактором, характеризующим эффективность адаптации мигрантов, является состояние их здоровья.

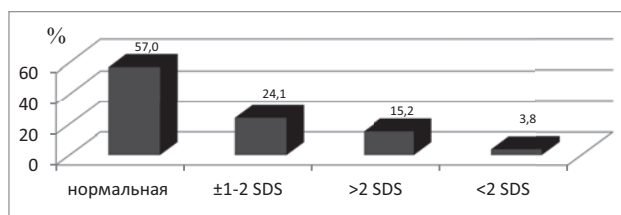
Здоровье детей и подростков является, с одной стороны, неотъемлемой составляющей понятия богатства нации, а с другой — наиболее ярким показателем её благополучия, состояния экономической и социальной сфер. Процессы роста и полового развития составля-

ют основную характеристику детского и подросткового возраста и могут быть использованы как один из основных наиболее наглядных и весьма достоверных критериев для оценки социальной, экономической и экологической ситуаций в регионе. Детский организм, в отличие от организма взрослого, реагирует на воздействие внешней среды (биологической и социальной) особенно резко.

**Цель** исследования: дать характеристику физического и полового развития детей, пострадавших в результате вооруженного конфликта, находящихся на лечении в ГУ «ОЗДП НАМН».

**Материал и методы исследования**

Обследовано 158 девочек в возрасте 7–17 лет, пострадавших в результате вооруженного конфликта и находящихся на лечении в различных отделениях института. Оценка физического развития проводилась с помощью центильных таблиц. В ходе исследования уровня физического развития вычислялись средние значения показателей длины, массы тела и антропометрического индекса — ИМТ. Половое развитие определялось по выраженности вторичных половых признаков, оцениваемых по соответствующим стадиям развития волосяного покрова на лобке (*pubis* — Р 1–5), в подмышечной впадине (*axillaris* — Ах 1–5), а также по стадиям развития молочных желез (*mmae* —



**Рис.1.** Параметры массы тела девочек, пострадавших в результате вооруженного конфликта

Ма 1–5), методикой, предложенной J. Таннер и утвержденной ВОЗ [16]. Выяснялись сроки и последовательность появления вторичных половых признаков, особенности дебюта и становления менструальной функции.

Статистическую обработку результатов исследования проводили классическими математическими методами вариационной статистики с применением статистического пакета Statistica-6 (StatSoft Inc.). Для сравнения нескольких групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (критерий Фишера),  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости).

Все медицинские мероприятия осуществлялись в соответствии с регламентом обследования пациентов, на что было получено информированное согласие. Данные хранятся

Таблица

**Статистические показатели основных признаков физического развития девочек в возрасте 7–18 лет, пострадавших в результате вооруженного конфликта**

| Возраст, лет | Статистический показатель | Рост, м           | Масса тела, кг      | ИМТ                 |
|--------------|---------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| 7 (n=7)      | M±m<br>Me                 | 1,21±0,04<br>1,24 | 26,61±3,71<br>23,8  | 17,59±1,56<br>16,95 |
| 8 (n=13)     | M±m<br>Me                 | 1,28±0,02<br>1,29 | 26,29±1,84<br>24    | 15,91±0,82<br>14,83 |
| 9 (n=6)      | M±m<br>Me                 | 1,37±0,03<br>1,38 | 31,17±4,51<br>28,2  | 16,28±1,83<br>15,16 |
| 10 (n=11)    | M±m<br>Me                 | 1,36±0,03<br>1,36 | 31,86±2,05<br>29,4  | 16,87±0,51<br>16,62 |
| 11 (n=21)    | M±m<br>Me                 | 1,46±0,02<br>1,48 | 41,94±3,31<br>37    | 19,16±1,27<br>16,96 |
| 12 (n=10)    | M±m<br>Me                 | 1,57±0,02<br>1,57 | 47,74±3,03<br>44,75 | 19,36±1,10<br>18,19 |
| 13 (n=17)    | M±m<br>Me                 | 1,57±0,02<br>1,61 | 49,15±3,24<br>42,4  | 19,46±0,87<br>19,46 |
| 14 (n=29)    | M±m<br>Me                 | 1,61±0,01<br>1,61 | 50,87±1,79<br>48,3  | 19,56±0,59<br>18,49 |
| 15 (n=23)    | M±m<br>Me                 | 1,64±0,02<br>1,65 | 53,33±2,15<br>51,5  | 19,73±0,75<br>18,75 |
| 16 (n=23)    | M±m<br>Me                 | 1,60±0,02<br>1,62 | 54,43±2,95<br>54    | 21,05±0,89<br>20,45 |
| 17 (n=18)    | M±m<br>Me                 | 1,59±0,02<br>1,63 | 55,43±2,13<br>54,5  | 21,64±0,56<br>21,22 |
| 18 (n=9)     | M±m<br>Me                 | 1,67±0,02<br>1,65 | 57,53±2,54<br>56    | 20,57±0,79<br>19,99 |

в историях болезни, а также в компьютерной базе данных. Участники исследования и их родители проинформированы о результатах собственного обследования.

## Результаты исследований и их обсуждение

Анализ средних значений морфометрических показателей показал их увеличение с возрастом. Так, длина тела у 7-летних девочек составила ( $1,24 \pm 0,04$ ) м, а в 18 лет ( $1,67 \pm 0,02$ ) м. Среднестатистические значения массы тела у девочек возросли с ( $26,61 \pm 3,71$ ) кг до ( $57,5 \pm 2,54$ ) кг (табл.). В настоящее время одним из самых распространенных методов оценки физического развития является индекс массы тела (ИМТ), который позволяет диагностировать избыток или недостаток массы тела. Значения этого коэффициента также увеличивались с возрастом (от ( $17,59 \pm 1,56$ ) в 7 лет до ( $20,57 \pm 0,79$ ) в 18 лет). И хотя в некоторых случаях анализировались малые выборки, полученные данные демонстрируют особенности физического развития девочек, пострадавших в результате вооруженного конфликта. При сопоставлении этих данных с результатами осмотров школьников общеобразовательных учебных заведений аналогичного возраста существенных различий не выявлено.

Учитывая, что средние показатели не несли существенной информации, был проведен индивидуальный анализ физического развития. В пределах возрастной нормы он регистрировался у 57,0% всех обследованных, что достоверно реже, чем в популяции Харьковского региона. Практически в равных количествах выявлялась избыточная и недостаточная масса тела (12,1%). Ожирение отмечалось почти в четыре раза чаще, чем дефицит массы тела (рис. 1).

Чаще всего изменения со стороны массы тела выявлялись в 7-летнем возрасте (57,1%). В 10; 11; 13 и 16 лет удельный вес таких детей достоверно снижался (до 25%;  $p < 0,001$ ). В остальные возрастные периоды существенные отклонения массы тела регистрировались значительно реже — от 8,7% до 16,7%. Вес ниже 3-го перцентиля отмечался, в основном, у подростков 15–17 лет, ожирение наблюдалась как у девочек младшего, так и старшего возраста, но все же достоверно чаще с 11 до 17 лет ( $p < 0,01$ ).

Существенные изменения со стороны роста (более  $\pm 2$  SDS, что соответствует 3 и 97 перцентилу) определялись у 16,5% обследованных детей, что значительно чаще, чем в популяции (5,5–5,8%,  $p < 0,01$ , рис. 2). Причем высоко-

рослость и низкорослость регистрировались с одинаковой частотой, так же, как и в популяции, однако в 2,5–3,5 чаще (8,25%,  $p<0,01$ ). Наиболее часто изменения со стороны роста выявлялись у девочек 10; 12; 16 и 17 лет, в отличие от сверстниц Харьковской популяции, у которых пик изменений роста отмечался в 7–8-летнем возрасте. Следует отметить, что низкорослость чаще регистрировалась среди подростков 13–17 лет по отношению к 7–11 годам ( $p<0,001$ ), а высокорослость — с одинаковой частотой во всех возрастных группах.

Таким образом, гармоничное физическое развитие (ГФР) регистрировалось более чем у половины девочек, пострадавших в результате вооруженного конфликта (рис.3). Причем с возрастом удельный вес девочек с ГФР увеличивался. Если в препубертате их было только 50,0%, то к собственно пубертату их выявлялось достоверно больше (62,0%,  $p<0,01$ ). Частота и структура дисгармоничного физического развития (ДФР) зависела от возраста ребенка: среди девочек младшего школьного возраста (6–8 лет) наиболее часто отмечалось снижения параметров роста (20%) и массы тела (40%), среди подростков преобладала избыточная масса тела (37,5% и 44,7%). Таким образом, наиболее уязвимыми в отношении нарушений физического развития на момент вооруженного конфликта оказались девочки, у которых уровень полового развития соответствовал препубертату и раннему пубертату.

Физическое и половое развитие — это два взаимосвязанных процесса. Анализ полового развития выявил, что его соответствие хронологическому (паспортному) возрасту регистрировалось у 73,2% всех обследованных девушек.

На сегодняшний день, по данным мировой литературы, старт полового развития до 8-летнего возраста считается преждевременным [11]. Наличие признаков полового развития до 8-летнего возраста отмечалось у 15,4% девочек, что в 1,7 раза чаще, чем у школьниц г. Харькова (9,4%,  $p<0,001$ ). Можно предположить, что пребывание в зоне военного конфликта послужило толчком к активации гипоталамо-гипофизарно-гонадного комплекса и началу несвоевременного полового развития у этого контингента детей.

Первые признаки полового развития в 9–10 лет отмечались у 25% обследованных девочек, что не превышает популяционных показателей. Начиная с 12-летнего возраста, у 100% подростков выявлялась та или иная сте-

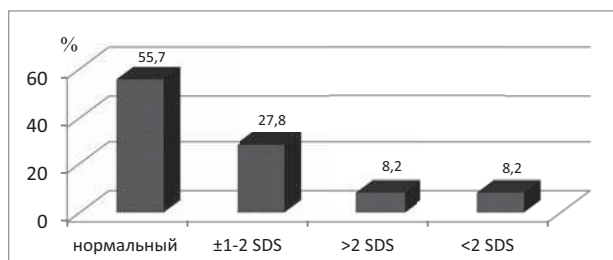


Рис. 2. Параметры роста девочек, пострадавших в результате вооруженного конфликта

пень выраженности полового развития. В 14 лет у 66,7% подростков вторичные половые признаки достигли дефинитивной стадии развития, в 17 лет — у 80%. Изменение темпов полового развития (опережение или отставание от нормативных значений на два и более лет при своевременном начале пубертата) выявлялось у 18,5% девочек. Ускорение темпов полового развития отмечалось у 28,8% девочек 10–13 лет, что не отличалось от популяционного. Отставание, хотя и регистрировалось значительно реже — у 13,3% подростков 14–17 лет, но этот показатель в 3,5 раза превосходил данные популяционных исследований в Харьковском регионе (4,0%,  $p<0,001$ ).

Развитие вторичных половых признаков происходит в определенной последовательности. На сегодня различают три пути инициации полового развития — путь *thelarche*, *pubarche* и синхронный. По пути *thelarche* половое развитие дебютировало у 34,5% подростков, по пути *pubarche* — у 13,8% и по синхронному — у 51,7% обследованных девочек. Наиболее неблагоприятным считается путь *pubarche* — эти девочки нуждаются в динамическом наблюдении и составляют группу риска по возможному формированию эндокринной патологии (гиперандрогении, синдрома поликистозных яичников, метаболического синдрома).

Сопоставление физического и полового развития выявило, что нарушение полового созревания у девочек с ГФР и ДФР регистри-

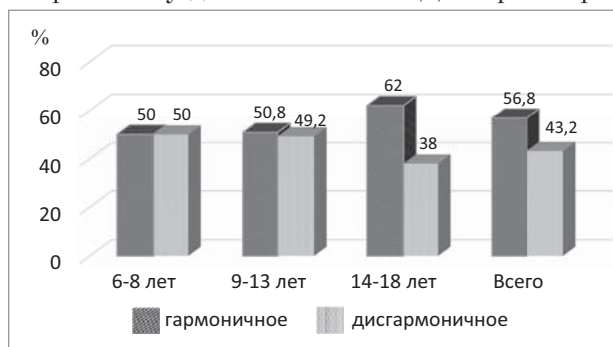
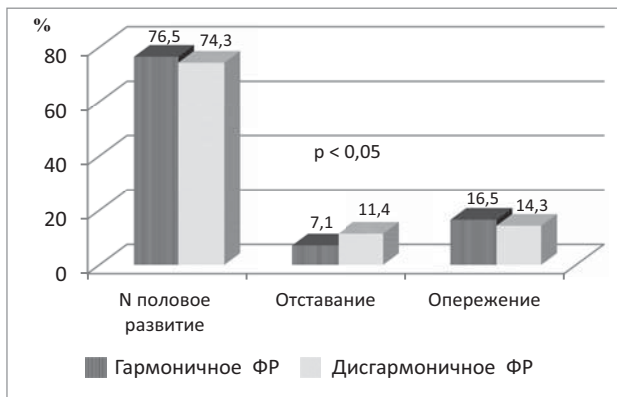


Рис. 3. Параметры физического развития девочек, пострадавших в результате вооруженного конфликта



**Рис. 4.** Частота отклонений полового созревания при гармоничном и дисгармоничном физическом развитии

ровалось с одинаковой частотой. Вместе с тем следует отметить, что удельный вес подростков с физиологическим течением пубертата и его опережением не имел существенных различий при ГФР и ДФР, в отличие от ретардации полового созревания, которая значительно чаще регистрировалась при дисгармоничном половом развитии (рис. 4).

Обращало внимание, что при отставании роста и дефиците массы тела опережение темпов полового созревания не регистрировалось, отмечалась лишь ретардация полового развития. При высокорослости и избыточной массе тела нарушения полового развития выявлялись преимущественно за счет опережения темпов и сроков полового созревания. Наиболее выраженные расстройства полового развития отмечались у девушек с ДФР за счет изменений со стороны массы тела, чем при нарушениях роста.

Становление менструальной функции является интегрированным показателем состояния системы репродукции. Менархе у обследованных пациенток в среднем наступало в  $(12,5 \pm 0,14)$  года, что соответствует популяционному и не имеет существенных различий с возрастом менархе развитых европейских стран [12,13,15,16]. В оптимальные сроки (от 11 до 14 лет) менархе дебютировало у 89,8% девочек. Раннее менархе (до 11 лет) регистрировалось более чем у 6% подростков, и позднее менархе (после 15 лет) отмечалось у 4,1%. Эти показатели не имеют статистически значимых различий с аналогичными данными девочек Харьковской популяции, хотя отмечается тенденция к их увеличению.

У 52,8% обследованных подростков отмечались изменения ритмичности менструальной функции, чаще всего по типу гипоменструаль-

ного синдрома (олигоменорея — 34,8%, вторичная аменорея — 3,4%). У 5,6% диагностировалась альгоменорея, в основном легкой и средней степени тяжести. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода (АМК ПП) составили 4,5%. У 3,4% был поставлен диагноз «Синдром Шерешевского-Тернера» и у 1,1% выявлялись воспалительные заболевания и другая гинекологическая патология. Следует отметить, что нарушения менструального цикла достоверно чаще регистрировались у девочек с ДФР (56,8% против 42,6%,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, физическое и половое развитие детей и подростков является одним из важнейших показателей здоровья подрастающего поколения и может быть использовано как один из основных наиболее наглядных и весьма достоверных критериев для оценки социальной, экономической и экологической ситуаций в регионе.

### Выводы

1. Показатели физического и полового развития девочек, пострадавших от вооруженного конфликта, имеют особенности и отличаются от школьниц Харьковской популяции.
2. Выявлено, что более чем у 40% девочек из зоны вооруженного конфликта имеется дисгормонизация физического развития. У 16,5% обследованных отмечались значительные отклонения ( $<3$  и  $>97$  перцентилей) со стороны роста и у 19,0% — со стороны массы тела.
3. Установлено, что почти у трети всех обследованных девочек имеются отклонения в формировании полового развития, что в 1,5 раза чаще, чем в Харьковской популяции. У 29,4% девочек 10–13 лет отмечаются опережающие темпы полового развития. У 14,1% подростков 14–17 лет регистрировалось отставание темпов и сроков полового развития. Расстройства менструальной функции выявлены у каждой второй пациентки (52,8%).
4. Девочки с отклонениями физического и полового развития, особенно при их сочетании, представляют группу риска по формированию хронической патологии, нуждаются в мониторинге как физического, так и полового развития и проведении, при необходимости, консультативно-диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*



## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Akarachkova ES, Vershina SV, Kotova OV, Ryabokon IV. (2013). Osnovy terapii i profilaktiki stressa i ego posledstviy u detey i podrostkov. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 12(3): 38–42 [Акарачкова ЕС, Вершина СВ, Котова ОВ, Рябоконт ИВ. (2013). Основы терапии и профилактики стресса и его последствий у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 12(3): 38–42].
2. Gureva VA, Danilova IM, Danilova AN. (2008). Reproductivnoe zdorove devochek-podrostkov v gorode i selskoy mestnosti. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2: 71–74 [Гурьева ВА, Данилова ИМ, Данилова АН. (2008). Репродуктивное здоровье девочек-подростков в городе и сельской местности. *Сибирский медицинский журнал*. 2: 71–74].
3. Korolyuk EG. (2011). Patofiziologicheskiye snizheniya urovnya zdorovya rebenka, nahodyaschegosya v usloviyakh hronicheskogo sotsialnogo stressa. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy*. XVIII (4): 270–272 [Королюк ЕГ. (2011). Патологические снижения уровня здоровья ребенка, находящегося в условиях хронического социального стресса. *Вестник новых медицинских технологий*. XVIII (4): 270–272].
4. Korolyuk EG, Zhukov SV. (2009). Vliyaniye hronicheskogo sotsialnogo stressa na uroven zdorovya podrostkov — vyinuzhdennykh pereselenstsev. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy*. XVI (3): 225–226 [Королюк ЕГ, Жуков СВ. (2009). Влияние хронического социального стресса на уровень здоровья подростков — вынужденных переселенцев. *Вестник новых медицинских технологий*. XVI (3): 225–226].
5. Kulakov VI, Uvarova EV. (2005). Sovremennyye lechenno-diagnosticheskiye tekhnologii v detskoj ginekologii. *Reproductivnoe zdorove detey i podrostkov*. 1: 11–15.
6. Kuchma VR, Stepanova MI. (2006). Osobennosti sostoyaniya zdorovya sovremennykh shkolnikov. *Voprosy sovremennyye pediatrii*. 5 (5): 14–21 [Кулаков ВИ, Уварова ЕВ. (2005). Современные лечебно-диагностические технологии в детской гинекологии. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 1: 11–15].
7. Radzinskiy VE, Hamoshina MB, Lebedeva MG, Arhipova MP et al. (2010). Devushki-podrostki RF: sovremennyye tendentsii formirovaniya reproductivnogo potentsiala: obzor literatury. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 25(4);2 : 9–14 [Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Лебедева МГ, Архипова МП и др. (2010). Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала: обзор литературы. *Сибирский медицинский журнал*. 25(4);2 : 9–14].
8. Uvarova EV, Kulakov VI. (2005). Sovremennyye problemyi reproductivnogo zdorovya devochek. *Reproductivnoe zdorove detey i podrostkov*. 1: 6–10 [Уварова ЕВ, Кулаков ВИ. (2005). Современные проблемы репродуктивного здоровья девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 1: 6–10].
9. Hamoshina MB, Lebedeva MG, Vahayova MI, Medvedkina SD, Goncharova OA. (2011). Yuvenilnaya ginekologiya: problemyi i perspektivy XXI veka. *Vestnik reproductivnogo zdorovya*. 2: 30–34 [Хамошина МБ, Лебедева МГ, Вахаюова МИ, Медведкина СД, Гончарова ОА. (2011). Ювенильная гинекология: проблемы и перспективы XXI века. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2: 30–34].
10. Tsutsieva ZhCh. (2009). Korrektsiya posttravmaticheskogo stressa u detey. *Psihopedagogika v pravoohranitelnykh organakh*. 2 (37): 50–52 [Цуцьева ЖЧ. (2009). Коррекция посттравматического стресса у детей. *Психопедагогика в правоохранительных органах*. 2 (37): 50–52].
11. Abreu AP, Kaiser UB. (2016). Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 4(3): 254–264.
12. De Sanctis V, Bernasconi S, Bianchini L, Bona G et al. (2014). Onset of menstrual cycle and menses features among secondary school girls in Italy: A questionnaire study on 3,783 students. *Indian J Endocrinol Metab*. 18(1): 84–92.
13. Jansen EC, Herran OF, Villamor E. (2015). Trends and correlates of age at menarche in Colombia: Results from a nationally representative survey. *Economics & Human Biology*. 19: 138–144.
14. Rigon Franco, Bianchini Luigi, Bernasconi Sergio. (2010). Update on Age at Menarche in Italy: Toward the Leveling Off of the Secular Trend. *Journal of Adolescent Health*. 46(3): 238–244.
15. Talma H, Schonbeck Y, van Dommelen P, Bakker B et al. (2013). Trends in menarcheal age between 1955 and 2009 in the Netherlands. *PloS one*. 8(4): 1–7.
16. Tanner JM, Davies PSW. (1985). Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *The Journal of Pediatrics*. 107(3): 317–329.

## Відомості про авторів:

**Диннік Вікторія Олександрівна** — д. мед. н., заст. директора з наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-а.  
<http://orcid.org/0000-0002-7692-1856>  
 Стаття надійшла до редакції 09.10.2019 р.; прийнята до друку 27.02.2020 р.

## 24<sup>th</sup> Annual Congress on Pediatrics & Neonatology

June 08-09, 2020 **Webinar**  
 Covid-19: Risk assessment and novel management in Pediatrics

It is a great pleasure and an honor to extend to you a warm invitation to attend the 24th Annual Congress on Pediatrics & Neonatology, to be held June 8–9, 2020 in Bangkok, Thailand. We sincerely welcome all the eminent researchers, students, Pediatricians, Scholars, Surgeons and delegates to take part in this upcoming conference to witness invaluable scientific discussions and contribute to the future revolutions in the field of Pediatrics. World Pediatrics Congress will be sorted out around the theme «Accelerating Innovations & Advances in Neonatal and Pediatric Nursing».

Pediatrics is the branch of medicine concerned with the development, medical care, and diseases of babies, children and adolescents from birth up to the age of 18. The aims of the study of Pediatrics is to reduce infant and child rate deaths, command the spread of infectious disease, promote active lifestyles for a long disease-free life and help simplify the problems of children and adolescents with chronic conditions.

**More information:** <https://world.pediatricsconferences.com/>

УДК 616.39'053.2/.5:616.44

**С.І. Турчина<sup>1,2</sup>, О.В. Шушляпіна<sup>1,2</sup>, Г.В. Косовцова<sup>1,2</sup>, Н.В. Шляхова<sup>1,2</sup>**

## **Тиреоїдна дисфункція та дитяче ожиріння (огляд літератури і власні дослідження)**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):56-62; doi 10.15574/SP.2020.106.56

**For citation:** Turchina SI, Shushlyapina EV, Kosovtsova AV, Shlyakhova NV. (2020). Thyroid Dysfunction and Childhood Obesity (literature review and own research). Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):56-62. doi 10.15574/SP.2020.106.56

Поширеність ожиріння неухильно зростає як серед дорослого, так і серед дитячого населення. Останніми роками серед асоційованої з ожирінням патології все більшу увагу дослідників привертають тиреопатії, які в Україні посідають перше місце за частотою серед усіх ендокринопатій.

Актуальним напрямком дитячої ендокринології є визначення взаємозв'язку між тиреоїдною дисфункцією та ожирінням. За даними сучасних досліджень, існує тісний взаємозв'язок між проявами метаболічного синдрому та функціональним станом щитоподібної залози (ЩЗ). Результати досліджень показали, що найбільш вразливим періодом для виникнення тиреоїдної дисфункції у хворих на ожиріння є період препубертату у хлопців (6–9 років) та ранній пубертат (10–13 років) у дівчат. Це свідчить про необхідність моніторингу стану ЩЗ у хворих на ожиріння, особливо в період пре- та раннього пубертату. Також доведено, що наявність порушень у структурі ЩЗ у дітей з ожирінням, навіть за відсутності інших ознак аутоімунного тиреоїдиту, можна вважати фактором ризику формування тиреоїдної недостатності, що потребує постійного контролю функціонального стану ЩЗ у таких пацієнтів.

Для оптимізації обстеження та лікування дітей та підлітків з ожирінням запропоновано алгоритм спостереження на першому рівні надання медичної допомоги

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, ожиріння, тиреопатія, лікування.

### **Thyroid Dysfunction and Childhood Obesity (literature review and own research)**

**SI. Turchina<sup>1,2</sup>, EV. Shushlyapina<sup>1,2</sup>, AV. Kosovtsova<sup>1,2</sup>, NV. Shlyakhova<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>State Institution "Institute for the Protection of the Health of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv

<sup>2</sup> Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The prevalence of obesity is steadily growing among both adult and child population. In recent years, among the pathologies associated with obesity, more and more attention of researchers has been attracted by thyroid pathologies, which in Ukraine occupy the leading place by frequency among all endocrinopathies.

A relevant issue in pediatric endocrinology is to determine the relationship between thyroid dysfunction and obesity. According to modern research data, there is a close relationship between manifestations of metabolic syndrome and functional state of the thyroid gland. The results of the studies showed that the most vulnerable period for the occurrence of thyroid dysfunction in obese patients is the prepubertal period in boys (6–9 years) and early puberty (10–13 years) in girls. This proves need to monitor the state of the thyroid gland in obese patients, especially during pre- and early puberty. It has also been proved that the presence of disorders in the structure of the thyroid gland in children with obesity, even in the absence of other signs of autoimmune thyroiditis, can be considered as a risk factor for the formation of thyroid insufficiency, which requires constant monitoring of the functional state of the thyroid gland in such patients.

To optimize the examination and treatment of obese children and adolescents, an observation algorithm is proposed for the first level of medical care.

The authors declare no conflict of interest.

**Key words:** children, obesity, thyroidopathy, treatment.

### **Тиреоидная дисфункция и детское ожирение (обзор литературы и собственные исследования)**

**С.И. Турчина<sup>1,2</sup>, Е.В. Шушляпина<sup>1,2</sup>, А.В. Косовцова<sup>1,2</sup>, Н.В. Шляхова<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Распространенность ожирения неуклонно растет как среди взрослого, так и среди детского населения. В последние годы среди ассоциированной с ожирением патологии все большее внимание исследователей привлекают тиреопатии, которым в Украине принадлежит первое место по частоте среди всех эндокринопатий.

Актуальным направлением детской эндокринологии является определение взаимосвязи между тиреоидной дисфункцией и ожирением. По данным современных исследований, существует тесная взаимосвязь между проявлениями метаболического синдрома и функциональным состоянием щитовидной железы (ЩЗ). Результаты исследований показали, что наиболее уязвимым периодом для возникновения тиреоидной дисфункции у больных ожирением является период препубертата у мальчиков (6–9 лет) и ранний пубертат (10–13 лет) у девочек. Это свидетельствует о необходимости мониторинга состояния ЩЗ у больных ожирением, особенно в период пре- и раннего пубертата. Также доказано, что наличие нарушений в структуре ЩЗ у детей с ожирением, даже при отсутствии других признаков аутоиммунного тиреоидита, можно считать фактором риска формирования тиреоидной недостаточности, что требует постоянного контроля функционального состояния ЩЗ у таких пациентов.

Для оптимизации обследования и лечения детей и подростков с ожирением предложен алгоритм наблюдения на первом уровне оказания медицинской помощи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, ожирение, тиреопатия, лечение.

Ожиріння є глобальною проблемою здоров'я в усьому світі, а його поширеність неухильно зростає як серед дорослого, так і серед дитячого населення. Наразі в Україні, через недостатню діагностику цієї патології педіатрами, лікарями загальної практики та сімейними лікарями, показник залишається низьким порівняно з країнами Європи, де частота ожиріння серед дітей коливається в межах 10–15% (середній показник по Україні становить 1,3% [4]. У переважній більшості (60%) осіб, що страждають на ожиріння з дитячого віку, захворювання невинно прогресує та призводить до таких патологічних станів, як підвищення кров'яного тиску, неалкогольна жирова хвороба печінки, дисліпідемія, порушення метаболізму глюкози та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, які, в свою чергу, значно збільшують кардіоваскулярні ризики в дорослому житті та можуть бути причиною інвалідизації та смертності серед дорослого населення [1,5].

Серед асоційованої з ожирінням патології останніми роками все більшу увагу дослідників привертають тиреопатії, які за частотою посідають перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні [3,8]. Тиреоїдні гормони відіграють значну роль у вуглеводному та ліпідному обміні, зокрема в регуляції загального обміну та термогенезу, в метаболізмі глюкози та окисленні ліпідів, а також регуляції апетиту [6]. У низці робіт гіпотиреоз у дорослих розглядається як компонент метаболічного синдрому [14,19]. Однак це положення викликає сумніви у багатьох дослідників і стало предметом обговорення в науковій літературі [17,18]. Оговорюється вплив тиреоїдних гормонів на метаболізм гормонів жирової тканини, таких як адипонектин та лептин [9]. Отримані докази про взаємозв'язок між патологічними змінами функції щитоподібної залози (ЩЗ) з ожирінням та хронічним низькоінтенсивним запаленням [13,23]. Чи відіграє таким чином ожиріння патогенетичну роль у формуванні аутоімунних процесів у ЩЗ, залишається не вивченим питанням.

До цього часу залишається спірним питання щодо лікування субклінічного гіпотиреозу (СГ) при ожирінні: чи потребують такі пацієнти лікування левотироксином, чи основна терапія повинна бути спрямована на нормалізацію маси тіла, а замісна терапія може виступати в якості додаткової [23]. Поряд з цим прояви тиреоїдної патології при ожирінні не завжди відповідають існуючим критеріям діагностики

окремих тиреопатій — у багатьох дослідженнях у хворих підтверджено наявність гіпертиротропіємії без інших ознак ураження ЩЗ, підвищеного рівня антитиреоїдних антитіл без порушень морфофункціонального стану ЩЗ, патологічних змін структури ЩЗ без її збільшення та інших ознак ураження.

Слід зазначити, що наукові дослідження останніх років, присвячені проблемі впливу ожиріння на структуру та функцію ЩЗ у дітей та підлітків, неоднозначні. Саме тому актуальним напрямком дитячої ендокринології є визначення взаємозв'язку між тиреоїдною дисфункцією та ожирінням.

Під час комплексного обстеження дітей та підлітків 6–17 років з ожирінням в умовах ендокринологічного відділення ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» було встановлено, що найчастішою патологією ЩЗ у дітей з ожирінням, незалежно від статі, є дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) — 31,2%. Значно рідше виявлявся аутоімунний тиреоїдит (АІТ) — 3,9%, з деяким переважанням у дівчат (13,7%) порівняно з хлопцями (4,2%). Поряд з цим у певної

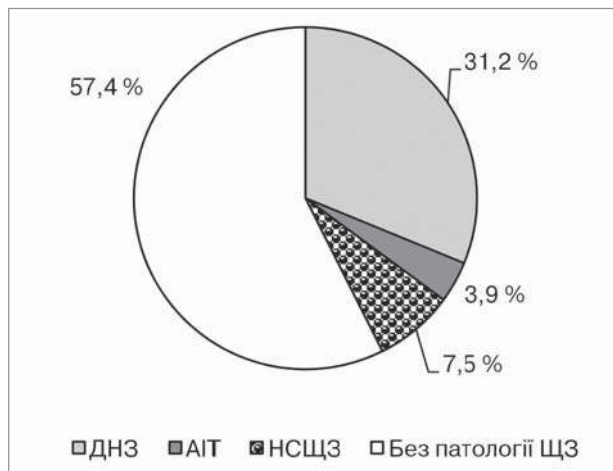


Рис.1. Частота тиреопатій у дітей та підлітків з ожирінням

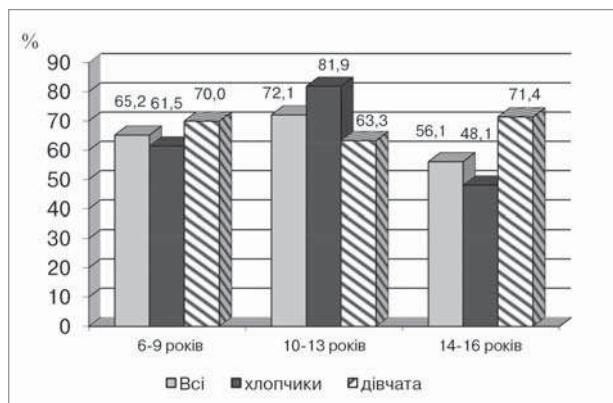
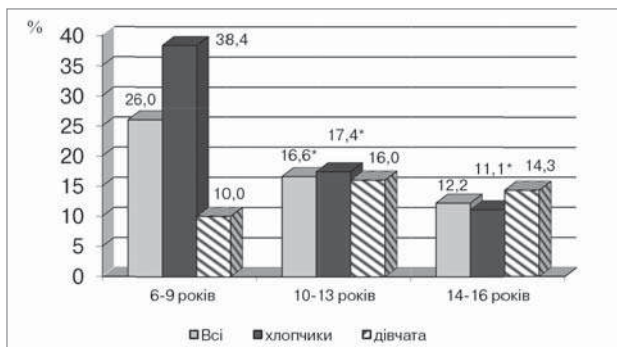


Рис.2. Частота ДНЗ у дітей з ожирінням залежно від віку та статі



Примітка: \* $p < 0,05$  — вірогідність відмінностей відносно показників групи хворих 6–9 років

**Рис. 3.** Частота субклінічного гіпотиреозу у дітей різного віку та статі з ожирінням

частини дітей з ожирінням (7,5%) за даними УЗД виявлялась неоднорідність структури ЩЗ (НСЩЗ) без її збільшення та наявності антитиреоїдних антитіл, що мало місце як у хлопців, так і у дівчат (рис.1).

Визначена залежність між частотою ДНЗ, віком та статтю обстежених. Найчастіше ДНЗ діагностували серед хлопців 10–13 років (81,9%) та дівчат 14–16 років (71,4%) (рис. 2).

АІТ був діагностований у 9,3% хворих 10–13 років та у 14,6% віком 14–16 років ( $p < 0,05$ ). Привертає увагу той факт, що АІТ визначали достовірно частіше у дівчат, ніж у хлопців: 13,6% проти 4,7% в групі 10–13 років ( $p < 0,05$ ) та 21,4% проти 3,7% в групі 14–16 років ( $p < 0,05$ ). Неоднорідність структури ЩЗ визначали практично з однаковою частотою у всіх вікових групах, незалежно від статі.

Аналіз показників тиреоїдного профілю з урахуванням віку, статі та наявності захворювань ЩЗ дозволив визначити деякі особливості. Так, найвищий рівень тиреотропного гормону (ТТГ) був у хлопців 6–9 років (3,6 [1,7; 4,7] мМО/мл), який достовірно перевищував середні показники підлітків 10–13 років (2,8 [1,9; 3,6] мМО/мл,  $p < 0,01$ ) та 14–16 років (2,1 [1,2; 2,9] мМО/мл,  $p < 0,05$ ). При індивідуальному аналізі функціонального стану ЩЗ за показником співвідношення ТТГ/ft4 встановлено, що ознаки мінімальної тиреоїдної недостатності (МТН) мав кожний п'ятий хворий на ожиріння (20,5%). Незалежно від статі МТН найчастіше виявляли у віці 6–9 років — 36,3% проти 16,7% у 10–13 років та 20,5% у 14–16 років. Більше того, саме у хлопців 6–9 років найчастіше визначали СГ (38,4%), як за показниками рівня ТТГ, так і величиною співвідношення ТТГ/ft4 (рис. 3).

Таким чином встановлено, що найбільш вразливим періодом для виникнення тиреоїд-

ної дисфункції у хворих на ожиріння є період препубертату у хлопців (6–9 років) та ранній пубертат (10–13 років) у дівчат. Це свідчить про необхідність моніторингу стану ЩЗ у хворих на ожиріння, особливо в період пре- та раннього пубертату. Також доведено, що наявність порушень у структурі ЩЗ у дітей з ожирінням, навіть за відсутності інших ознак АІТ, можна вважати фактором ризику формування тиреоїдної недостатності, що потребує постійного контролю функціонального стану ЩЗ у таких пацієнтів.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури про збільшення частоти ізольованої гіпертиреотропіємії у дітей з ожирінням (10–23%) [23], що значно вище, ніж у педіатричній популяції, тобто 1,7% [22]. За даними сучасних досліджень, існує тісний взаємозв'язок між проявами метаболічного синдрому та функціональним станом ЩЗ. Доведено роль СГ у формуванні метаболічного синдрому у дітей з ожирінням. Встановлено, що окружність талії та співвідношення талії до зросту у дітей з легким ступенем ожирінням та СГ корелювали з рівнями ТТГ та були достовірно більшими, ніж у пацієнтів у стані еутиреозу [16]. У дітей з ожирінням та СГ реєстрували значне порушення діастолічної та позовжньої систолічної функції серця при ехокардіографії порівняно з пацієнтами, що мають нормальний рівень ТТГ [15]. У дітей з СГ реєструють більш високу концентрацію загального сироваткового холестерину і ліпопротеїнів низької щільності порівняно з дітьми без ознак порушення тиреоїдної функції [23]. Отримані дані, що патологічні зміни ліпідного спектра крові у дітей з ожирінням тісно пов'язані з наявністю супутньої тиреоїдної патології, а характер дисліпідемії залежить як від наявності тиреоїдної патології (насамперед АІТ), так і від функціонального стану ЩЗ (зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності у 42,8% та підвищення рівня тригліцеридів у 35,7% за наявності СГ проти 22,2% та 16,7% в групі без тиреоїдної недостатності). У дітей з ожирінням виявлено статеві відмінності атерогенно спрямованих змін ліпідного спектра крові із більш виразними порушеннями у хлопців із супутньою тиреоїдною патологією та тиреоїдною недостатністю [11].

Визначена залежність між частотою тиреопатій, ступенем тиреоїдної недостатності та інсулінорезистентністю (ІР) у дітей та підлітків з ожирінням. Доведено, що інсулінорези-



Таблиця

Нормальний об'єм ЩЗ у дітей та підлітків (97-й перцентиль; за даними УЗД)

| ППТ* (м²) | 0,8 | 0,9 | 1,0 | 1,1 | 1,2 | 1,3 | 1,4 | 1,5 | 1,6  | 1,7  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|
| Дівчатка  | 3,4 | 4,2 | 5,0 | 5,9 | 6,7 | 7,6 | 8,4 | 9,3 | 10,2 | 11,1 |
| Хлопчики  | 3,3 | 3,8 | 4,2 | 5,0 | 5,7 | 6,6 | 7,6 | 8,6 | 9,9  | 11,2 |

Примітка: \* ППТ — площа поверхні тіла, що розраховується за номограмою.

стентність має вірогідний негативний вплив як на розвиток гіпотиреозу, так і на розвиток АІТ, частота якого серед хворих зі зниженою чутливістю до інсуліну була в п'ять разів вищою, ніж у групі пацієнтів без ІР (13,7% проти 2,6%). Існують гендерні відмінності щодо негативного впливу зниженої чутливості до інсуліну на формування патології ЩЗ при ожирінні, особливо АІТ, частота якого серед дівчат з ІР була вдвічі вищою, ніж за нормальної чутливості до інсуліну (12,8% проти 6,4%;  $p < 0,05$ ), а у хлопців АІТ діагностовано лише за наявності ІР (у 14,3%) [12].

Актуальними залишаються питання про методи корекції тиреоїдної недостатності у дітей та підлітків з ожирінням та доцільність призначення препаратів левотироксину за наявності СГ. Незважаючи на думку деяких авторів, що рівень ТТГ у дітей з ожирінням має тенденцію до зниження на тлі втрати ваги без призначення левотироксину [23], а важкість СГ зумовлена ступенем ожиріння [21], значна кількість досліджень свідчить про необхідність індивідуального підходу при лікуванні дітей та підлітків з ожирінням та ознаками тиреоїдної недостатності [19].

Згідно з розробленими методичними рекомендаціями щодо лікування підлітків з ускладненим перебігом ожиріння, вибір терапії ґрунтується на результатах комплексного обстеження з визначенням ознак метаболічного синдрому, передусім це стосується ІР, вивчення стану тиреоїдної системи та наявності тиреопатій (АІТ чи ДНЗ) [2].

Тиреоїдну патологію визначають відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (2006) [7]. Вивчення стану тиреоїдної системи передбачає визначення показників тиреоїдного профілю — ТТГ, напруженості антитиреоїдного імунітету (антитіла до тиреопероксидази (АТ ТПО) та антитіла до тиреоглобуліну (АТ ТГ)), ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ.

Оцінюючи функціональний стан ЩЗ, потрібно звертати увагу як на рівень гормонів, так і на величину їх співвідношень:

— **еутиреоїдний стан** — при оптимальному рівні ТТГ (1,2–2,5 мМО/л) та співвідношенні ТТГ/фТ<sub>4</sub> до 0,19 у.о.;

— **мінімальна тиреоїдна недостатність (МТН)** — при ТТГ від 2,5 до 4,0 мМО/л та ТТГ/фТ<sub>4</sub> від 0,19 до 0,29 у.о.;

— **субклінічний гіпотиреоз (СГ)** — при ТТГ від 4,0 до 10,0 мМО/л та ТТГ/фТ<sub>4</sub> — більш ніж 0,29 у.о. [13].

Антитілоутворююча активність оцінювалась за показниками АТ ТПО і АТ ТГ. **Позитивний тест** — при рівні АТ ТПО вище 30 МО/мл, а АТ ТГ вище 100 МО/мл. У разі пограничних значень необхідне визначення рівня антитиреоїдних аутоантитіл в динаміці спостереження. Зазначене зумовлене особливостями перебігу АІТ у дитячому та підлітковому віці. У період маніфестації АІТ рівень антитіл може бути нормальним чи незначно підвищеним.

Враховуючи, що візуально-пальпаторний метод оцінки розмірів ЩЗ має похибку до 30%, особливо у дітей та підлітків із дефіцитом чи надлишком маси тіла, обов'язковим є проведення УЗД. Об'єм ЩЗ за даними УЗД оцінюють за нормативами ВООЗ (2001 р.) відповідно до площі поверхні тіла (ППТ) дитини, яка обстежується (табл.) [7].

Збільшення об'єму ЩЗ діагностували при показниках більше 97-го перцентилу нормативних значень для даної статі, з розрахунку на площу поверхні тіла. Ступінь збільшення визначали з урахуванням відсотка перевищення нормативних показників:

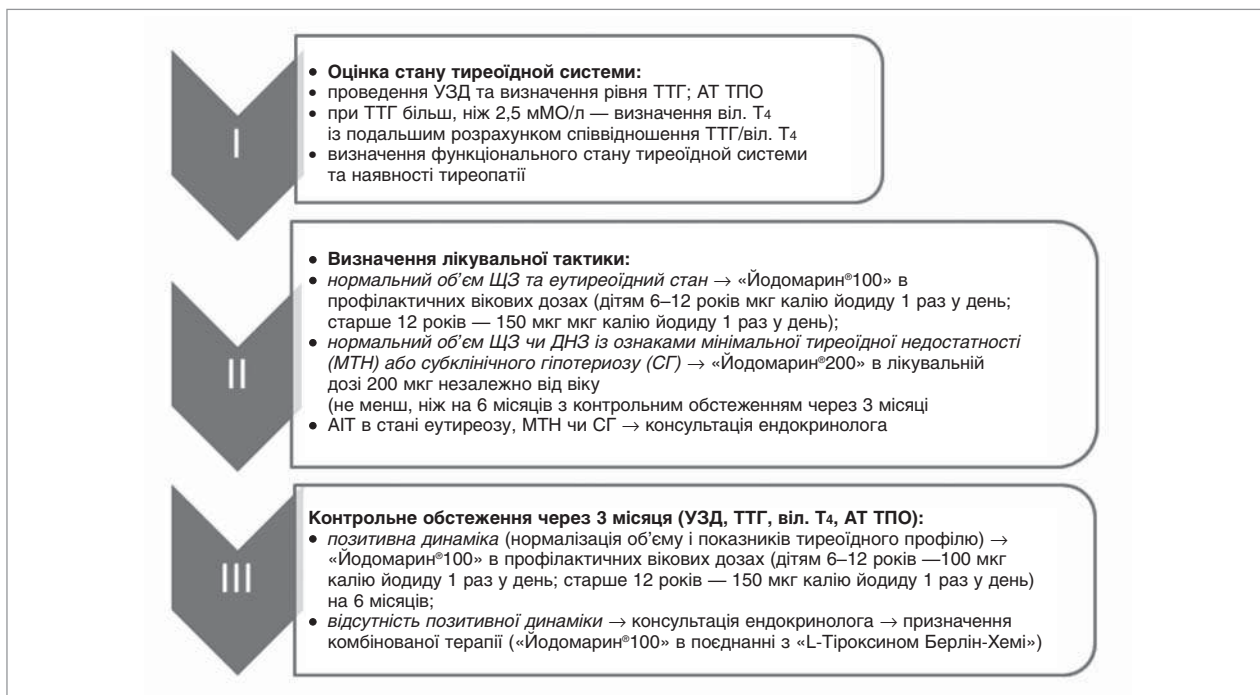
— **I ступінь зоба** — до 30%;

— **II ступінь зоба** — від 30 до 60%;

— **III ступінь зоба** — понад 60%.

Визначення ступеня зоба за даними УЗД дозволяє об'єктивізувати результати динамічного спостереження.

Незважаючи на те, що лікування дітей, хворих на ожиріння у поєднанні з тиреопатіями (ДНЗ та АІТ) та ознаками СГ, потребує насамперед обов'язкової корекції інсулінорезистентності, наявності стійких порушень функціонального стану тиреоїдної системи передбачає призначення препаратів калію йодиду (КЙ) чи



**Рис.4.** Алгоритм спостереження за дітьми та підлітками з ожирінням на першому рівні надання медичної допомоги

левотироксину, дія яких сприяє корекції тиреоїдної недостатності (Йодомарин 100/200, L-Тіроксин Берлін-Хемі). Дозу препаратів КЙ визначають відповідно до Протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (наказ МОЗ України №254 від 27.04.2006 р.) [7]. Так, *індивідуальна йодна профілактика* передбачає прийом препаратів, що містять КЙ у відповідній дозі:

- діти грудного віку одержують йод з молоком матері;
- для дітей до 6 років — калію йодиду 90 мкг 1 раз на день;
- дітям 6–12 років — 120 мкг калію йодиду 1 раз на день;
- старше 12 років — 150 мкг калію йодиду 1 раз на день;
- при вагітності і під час годування грудьми — 200 мкг калію йодиду 1 раз на день.

З метою корекції тиреоїдної недостатності та терапії хворих із ДНЗ призначають наступні *лікувальні дози* препаратів КЙ:

- дітям до 6 років — 100 мкг 1 раз на день;
- від 6 до 12 років — 150 мкг 1 раз на день;
- старше 12 років — 150–200 мкг 1 раз на день.

У разі діагностики АІТ або стійких порушень морфофункціонального стану ЩЗ (збільшення об'єму ЩЗ, стійкий СГ, маніфестний гіпотиреоз) призначають препарати левотироксину.

Для оптимізації обстеження та лікування дітей та підлітків з ожирінням запропоновано наступний алгоритм спостереження на першому рівні надання медичної допомоги (рис. 4).

Відповідно до розробленого алгоритму, вже на етапі первинної медичної допомоги (педіатр чи сімейний лікар) необхідно оцінити стан тиреоїдної системи у хворих на ожирінням. Особливу увагу слід звертати на хлопців 6–9 років та дівчат 10–13 років із надмірною вагою, бо саме вони є групою ризику щодо формування субклінічного гіпотиреозу, навіть за умови нормального об'єму ЩЗ.

З метою попередження формування тиреоїдної недостатності усім пацієнтам з ожирінням з нормальним об'ємом та еутиреоїдним станом ЩЗ призначають «Йодомарин®100» у профілактичних вікових дозах: дітям 6–12 років — 100 мкг калію йодиду 1 раз на день; старше 12 років — 150 мкг калію йодиду 1 раз на день.

За наявності ознак тиреоїдної недостатності (МТН або СГ) у пацієнтів з виключеним АІТ, незалежно від об'єму ЩЗ, рекомендовано призначення «Йодомарин®200» не менш, ніж на 6 місяців з контрольним обстеженням через 3 місяці. Відсутність позитивної динаміки (нормалізація об'єму і показників тиреоїдного профілю) є показанням до призначення комбінованої терапії після консультації дитячого ендокринолога: «Йодомарин®100» у поєднанні з «L-Тіроксин Берлін-Хемі», доза якого визна-

чається важкістю тиреоїдної недостатності і ступенем збільшення ЩЗ. При досягненні еутиреозу і нормалізації об'єму ЩЗ рекомендовано продовжити застосування «Йодомарин®200» протягом тривалого часу з контрольним обстеження через три місяця.

Пацієнтам з АІТ та ознаками тиреоїдної недостатності (МТН або СГ) призначається «L-Тироксин Берлін-Хемі», доза якого визначається ендокринологом з урахуванням функціонального стану ЩЗ і ступеня збільшення ЩЗ.

Слід зазначити, що за наявності ознак ІР наведений алгоритм корекції тиреоїдної недостатності передбачає призначення препаратів

метформіну у вікових дозах з урахуванням ступеня її важкості. У хворих із порушенням ехоструктури ЩЗ за умов нормального її об'єму, еутиреоїдного стану та нормальних показників антитиреоїдних аутоантитіл доцільним є призначення препаратів селену у вікових профілактичних дозах.

Застосування диференційованої терапії хворих на ожиріння не тільки призводить до покращення функціонального стану ЩЗ, але й попереджає виникнення метаболічних порушень, які характерні для несприятливого перебігу ожиріння у підлітковому віці.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Averyanov AP, Bolotova NV, Zotova SA. (2010). Ozhirenie v detskom vozraste. Lechaschiy vrach. 2: 66–69 [Аверьянов АП, Болотова НВ, Зотова СА. (2010). Ожирение в детском возрасте. Лечащий врач. 2: 66–69].
2. Budreyko OA, Kosovtsova GV, Nikitina LD, Mihaylova EA et al. (2016). Shushlyapina OV. Diferentsiyovane likuvannya uskladnenogo perebigu ozhirinnya u ditey ta pidlitkiv. Harkiv: Krokus: 27 [Будрейко ОА, Косовцова ГВ, Нікітіна ЛД, Михайлова ЕА та ін. (2016). Диференційоване лікування ускладненого перебігу ожиріння у дітей та підлітків. Харків: Крокус: 27].
3. Zelinska NB, Larin OS. (2016). Patologiya schitopodibnoyi zalozi u dityachogo naselennya Ukraini. Klinichna endokrinologiya ta endokrinna hirurgiya. 3: 76–81 [Зелінська НБ, Ларін ОС. (2016). Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 3: 76–81].
4. Zelinska NB, Rudenko NG. (2017). Dityacha endokrinologiya v Ukraini: statistichni pokazniki za pidsumkami 2016 roku ta yih dinamika. Ukrainiyskiy zhurnal dityachoy endokrinologiyi. 2(22): 5–17 [Зелінська НБ, Руденко НГ. (2017). Дитяча ендокринологія в Україні: статистичні показники за підсумками 2016 року та їх динаміка. Український журнал дитячої ендокринології. 2(22): 5–17].
5. Matyusheva NB, Saprina TV, Vorozhtsova IN. (2011). Gormonalno-metabolicheskiy patomorfiz narusheniy uglevodnogo obmena u подроствков s ozhireniem. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 4: 141–145 [Матюшева НБ, Сапріна ТВ, Ворожцова ІН. (2011). Гормонально-метаболический патоморфоз нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением. Сибирский медицинский журнал. 4: 141–145].
6. Mitchenko OI, Romanov VYu, Logvinenko AO, Gvozdk MV, Chulaevska IV. Sertsevo-sudinniy rizik na tli disfunktsiyi schitopodibnoyi zalozi. (2012). Medichna gazeta Zdorov'ya Ukraini. 3: 27–29 [Мітченко ОІ, Романов ВЮ, Логвиненко АО, Гвоздик МВ, Чулаєвська ІВ. (2012). Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози. Медична газета Здоров'я України. 3: 27–29].
7. MOZ Ukraini. (2006). Protokol nadannya medichnoyi dopomogi dityam za spetsialnistyu «Dityacha endokrinologiya»: nakaz MOZ Ukraini N254 vid 27.04.2006 r. Kyiv: 88 [МОЗ України. (2006). Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. Київ: 88].
8. Pankiv VI. (2011). Praktichna tireoidologiya. Donetsk: Vidavets Zaslavskiy OYu: Simpozium. 54: 224 [Паньків ВІ. (2011). Практична тиреоїдологія. Донецьк: Видавець Заславський ОЮ: Симпозіум. 54: 224].
9. Skripnik NV, Vatsaba TS. (2011). Vzaemov'yazok mizh insulinorezistentnistyu ta gipotireozom u hvorih na tsukroviiy diabet 2 tipu z metaboličnim sindromom. Liki Ukraini. 10: 31–32 [Скрипник НВ, Вацеба ТС. (2011). Взаємозв'язок між інсулінорезистентністю та гіпотиреозом у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Ліки України. 10: 31–32].
10. Turchina SI, Nachtetova TA. (2017). Distireoz yak faktor riziku formuvannya vtorinnoi amenoreei u divchat, yakі meshkayut v umovah slabkogo yododefitsitu. Zdrove zhinki. 8 (124): 14–16 [Турчина СІ, Начетова ТА. (2017). Дистиреоз як фактор ризику формування вторинної аменореї у дівчат, які мешкають в умовах слабкого йододефіциту. Здоров'я жінки. 8(124): 14–16].
11. Shushlyapina OV. (2017). Osoblivosti lipidnogo obminu u ditey z ozhirinniam ta tireopatiyami. Problemi endokrinnoi patologiyi. 3: 71–77 [Шушляпіна ОВ. (2017). Особливості ліпідного обміну у дітей з ожирінням та тиреопатіями. Проблеми ендокринної патології. (2017). 3: 71–77].
12. Shushlyapina OV, Budreyko OA. (2017). Vpliv Insulinorezistentnosti na funktsionalniy stan schitopodibnoyi zalozi u ditey z ozhirinniam. Ukrainiyskiy zhurnal dityachoy endokrinologiyi. 2: 18–23 [Шушляпіна ОВ, Будрейко ОА. (2017). Вплив інсулінорезистентності на функціональний стан щитоподібної залози у дітей з ожирінням. Український журнал дитячої ендокринології. 2: 18–23].
13. Biondi B. (2010). Thyroid and obesity: an intriguing relationship. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 95(8): 3614–3617.
14. Bougle D, Morello R, Brouard J. (2014). Thyroid function and metabolic risk factors in obese youth. Changes during follow-up: a preventive mechanism? Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 122(9): 548–552.
15. Brienza C, Grandone A, Di Salvo G et al. (2013). Subclinical hypothyroidism and myocardial function in obese children. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 23: 898–902.
16. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M et al. (2014). Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 99(8): 2697–2703.

17. Eliakim A, Steinberg N, Pantanowitz M et al. (2013). Effect of a weight management program on postural balance in obese children. *European Journal of Pediatrics*. 172(12): 1619–1626.
18. Garnerone L, Iorio L, Zelaschi R. (2010). Thyroid function and obesity. *Minerva Medica*. 101(5): 363–370.
19. Iwen K, Schroder E, Brabant G. (2013). Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *European Thyroid Journal*. 2(2): 83–92.
20. Longhi S, Radetti G. (2013). Thyroid function and obesity. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 5(1): 40–44.
21. Marras V, Casini M, Pilia S et al. (2010). Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 73(3): 193–197.
22. Monzani A, Prodam F, Rapa A et al. (2012). Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of sub-clinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol*. 168(1): 1–11.
23. Reinehr T. (2011). Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr*. 23(4): 415–420.

## Відомості про авторів:

**Турчина Світлана Ігорівна** — д.мед.н., ст.н.с., зав. відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України»; проф. каф. гігієни та соціальної медицини медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>; Scopus ID 56561217900

**Шушлягіна Олена Володимирівна** — к.мед.н., н.с. відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України»; асистент каф. педіатрії медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-8684-6706>

**Косовцова Ганна Василівна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України»; доц. каф. педіатрії медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-7737-1518>

**Шляхова Наталія Василівна** — к.мед.н., ст.н.с., зав. лабораторії клінічної імунології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України»; доц. каф. педіатрії медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна. Адреса м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0003-2126-2184>

Стаття надійшла до редакції 10.01.2020 р.; прийнята до друку 13.03.2020 р.

# ДО УВАГИ АВТОРІВ!

## АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.



УДК 616.233-002-053.2-08:615.233

**О.Я. Міщенко**

## Мукоактивні препарати в лікуванні бронхіту у дітей: фокус на препарати з екстрактом плюща

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна  
Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):63-68; doi 10.15574/SP.2020.106.63

**For citation:** Mishchenko O.Ya. (2020). Mucoactive drugs in the treatment of bronchitis in children: focus on drugs with ivy extract. Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):63-68. doi 10.15574/SP.2020.106.63

Кашель — найбільш частий симптом бронхітів у дітей. У лікуванні бронхіту, що супроводжуються кашлем, основним завданням є купірування кашлю за рахунок поліпшення реологічних властивостей бронхіального секрету з метою якнайшвидшого його виведення. Для цього застосовуються муколітики, що мають здатність розріджувати мокротиння, і мукокінетики (секретомоторні), що покращують її виведення. У педіатрії перевагу надають засобам рослинного походження, яким притаманні більш м'який порівняно із синтетичними препаратами фармакотерапевтичний ефект та краща переносимість.

Препарати, що містять екстракт листя плюща звичайного (*Hederis folia*), широко застосовуються для лікування кашлю при бронхіті. Ефективність препаратів на основі плюща у лікуванні кашлю доведена результатами багатьох досліджень. Добра переносимість дозволяє широко застосовувати препарати на основі сухого екстракту плюща у педіатричній практиці.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** бронхіт, діти, кашель, лікування, екстракт листя плюща.

### Mucoactive drugs in the treatment of bronchitis in children: focus on drugs with ivy extract

**O.Ya. Mishchenko**

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

Cough is the most common symptom of bronchitis in children. In the treatment of bronchitis accompanied by coughing, the main task is to relieve cough by improving the rheological properties of bronchial secretions with the aim of their quickest clearance. To achieve this mucolytics, which have the ability to dilute sputum, and mucokinetics (secretomotor), which improve its excretion are used. In pediatrics, preference is given to herbal remedies, which have a milder pharmacotherapeutic effect and better tolerance compared to synthetic drugs.

Medicines containing ivy leaf extract (*Hederis folia*) are widely used to treat cough in bronchitis. The effectiveness of drugs containing ivy in treating cough has been proven by many trials. Good tolerance allows the widespread use of drugs based on dried ivy extract in pediatric practice.

**Key words:** bronchitis, children, cough, treatment, ivy leaf extract.

### Мукоактивные препараты в лечении бронхита у детей: фокус на препараты с экстрактом плюща

**О.Я. Мищенко**

Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

Кашель — наиболее частый симптом бронхитов у детей. В лечении бронхита, сопровождающегося кашлем, основной задачей является купирование кашля за счет улучшения реологических свойств бронхиального секрета с целью скорейшего его выведения. Для этого применяются муколитики, способные разжижать мокроту, и мукокинетики (секретомоторные), которые улучшают ее отхождение. В педиатрии отдается предпочтение средствам растительного происхождения, которым присущи более мягкий по сравнению с синтетическими препаратами фармакотерапевтический эффект и лучшая переносимость.

Препараты, содержащие экстракт листьев плюща обыкновенного (*Hederis folia*), широко применяются для лечения кашля при бронхите. Эффективность препаратов на основе плюща в лечении кашля доказана результатами многих исследований. Хорошая переносимость позволяет широко применять препараты на основе сухого экстракта плюща в педиатрической практике.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** бронхит, дети, кашель, лечение, экстракт листьев плюща.

Бронхіт у дітей є одним з найбільш поширених захворювань респіраторного тракту. Перебіг захворювання може бути як гострим, так і хронічним.

Гострий бронхіт — це гостре запалення слизової оболонки бронхів без ознак ураження легеневої тканини. Гострий (простий) бронхіт (J20), як правило, виникає на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), яка у 20% хворих є самостійною причиною хвороби. Водночас у 40–45% хворих мають місце вірус-

но-бактеріальні асоціації [10,14]. Серед вірусних збудників найбільш частими є грип, пара-грип, аденовіруси, респіраторно-синциціальний, корона- і риновіруси, ЕСНО-і Коксакі віруси. Серед бактеріальних збудників на даний час лідирують *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis* [12].

Клінічно гострий бронхіт проявляється кашлем, дифузними сухими і різнокаліберними вологими хрипами в легенях.

У дітей раннього віку бронхіт може перебігати із синдромом бронхіальної обструкції — гострий обструктивний бронхіт (J20.0), який характеризується дифузним ураженням бронхів різного калібру на тлі ГРВІ, що обумовлює характерну клінічну симптоматику. Бронхообструктивний синдром зазвичай розвивається на 3–4-й день ГРВІ та проявляється експіраторною задишкою, шумним свистячим диханням, розсіяними сухими і різнокаліберними вологими хрипами в легенях.

Повторні епізоди гострого бронхіту, які діагностуються по 2–3 рази на рік і більше на тлі респіраторних вірусних інфекцій, визначаються як рецидивний бронхіт (J40.0). Клінічні і рентгенологічні прояви в період захворювання відповідають ознакам гострого бронхіту. Зустрічається переважно у дітей перших п'яти років життя [10,14].

Лікування гострого бронхіту включає [8,14]:

- базисну терапію — відповідно до віку дитини повноцінну дієту, збагачену вітамінами, висококалорійну (стіл №5);
- рясне пиття;
- симптоматичне лікування: відхаркувальні та муколітичні препарати синтетичного та рослинного походження ентерально та в інгаляціях (екстракт листя плюща, карбоцистеїн, олія евкаліптова, N-ацетилцистеїн, бромгексин, корінь солодки, корінь алтею, листя подорожника, калію йодид тощо);
- протикашльові препарати (преноксдіазин, бутамірату цитрат, глауцину гідробромід та ефедрину гідрохлорид) призначають лише за нав'язливого, малопродуктивного, сухого кашлю з метою пригнічення кашлю;
- жарознижувальні засоби (парацетамол, ібупрофен) показані у разі гіпертермії.

Етіологічну терапію призначають, зважаючи на те, що в 90–92% випадків причиною гострого бронхіту є вірусна інфекція, тому сучасне етіотропне лікування має використовувати специфічну противірусну терапію та мінімізувати використання антибіотиків. Противірусні препарати (ремантадин, тилорон, рибавірин, інтерферони) ефективні в перші дві-три доби захворювання.

Кашель — найбільш частий симптом бронхітів у дітей. Це складний фізіологічний захисний рефлекс, що виникає в результаті подразнення слизової оболонки дихальних шляхів і є проявом м'язового бар'єру, спрямованого

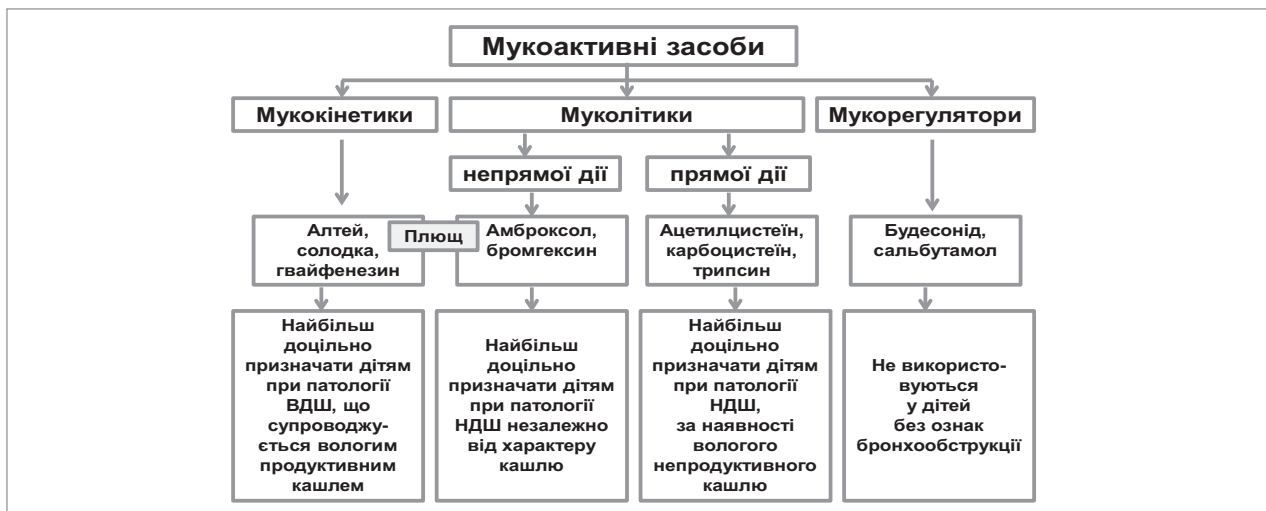
на відновлення бронхіальної прохідності. Це рефлекторна реакція, завдяки якій відбувається так званий «дренаж» — очищення дихальних шляхів від усього зайвого, що потрапило в них іззовні (частинки диму, пилу, віруси, бактерії тощо), а також від того, що утворилося в самих дихальних шляхах (це слиз і відпрацьовані клітини бронхіального епітелію) [1,2,9,15,21]. Кашель не тільки сигналізує про виникнення проблем в органах дихання, але і є помічником в боротьбі з причинами захворювання.

Головна роль кашлю полягає у виведенні мокротиння. Однак при захворюваннях органів дихання, зокрема при бронхіті, фізіологічний механізм очищення дихальної системи набуває патологічного характеру [1,2,9,15,21]. Застій мокротиння може значно погіршити стан хворого, тому що мокротиння є сприятливим середовищем для розмноження хвороботворних мікробів. Крім того, при застої мокротиння може погіршитися прохідність дихальних шляхів. А це загрожує утрудненням дихання, що дуже небезпечно, особливо для маленьких пацієнтів.

Механізм розвитку кашлю пов'язаний із подразненням рецепторів блукаючого нерва, розташованих у слизовій оболонці гортані, біфуркації трахеї, голосових зв'язках і місцях поділу великих бронхів [21,26]. Як ірританти вищеперелічених рецепторів можуть виступати різні фактори: холодне або сухе повітря, запахи, мокротиння, назальний секрет, віруси і бактерії, чужорідне тіло [21,22,26].

Частота й інтенсивність кашлю залежать не тільки від сили подразника, але й від порога подразнення рецепторів, який знижується при респіраторних інфекціях, при цьому навіть мінімального впливу подразника досить для того, щоб виник кашльовий рефлекс. Слід зазначити, що у дітей раннього віку, через анатомо-фізіологічні особливості будови респіраторного тракту, кашльовий рефлекс недосконалий, тому при запальних захворюваннях органів дихання у новонароджених і дітей перших місяців життя кашлю часто немає; водночас кашель у них може супроводжуватися блювотою або відрижками, оскільки кашльовий і блювотний центри головного мозку розташовані дуже близько [3,5].

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



Примітка: ВДШ — верхні дихальні шляхи, НДШ — нижні дихальні шляхи.

**Рис.1.** Класифікація мукоактивних засобів [8]

У маленьких дітей із гострим бронхітом навіть невелика кількість слизу може призвести до виразного звуження дихальних шляхів. Тому рекомендується використовувати такі препарати, які не тільки покращують відхаркування мокротиння, але й виявляють клінічно доведений бронхоспазмолітичний ефект, що дозволяє, на додачу до полегшення кашлю, усунути звуження дихальних шляхів і запобігти застою мокротиння та виникненню задишки [3].

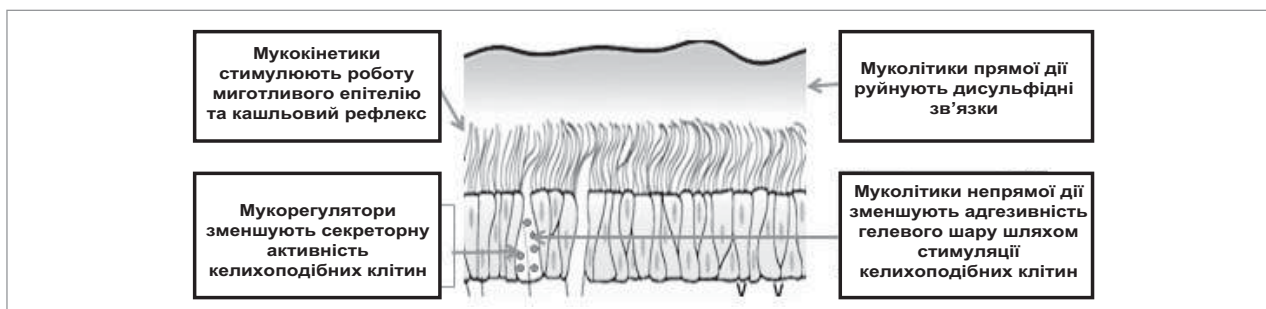
У лікуванні бронхіту, що супроводжується кашлем, у дітей основним завданням є купірування кашлю за рахунок поліпшення реологічних властивостей бронхіального секрету для якнайшвидшого його виведення [3,5,8,10,14]. З цією метою застосовуються мукоактивні препарати (рис. 1), а саме муколітики, що мають здатність розріджувати мокротиння, і мукокінетики (секретомоторні), що покращують її виведення (відхаркувальний ефект) (рис. 2).

Секретомоторні препарати, у свою чергу, поділяються на дві підгрупи: рефлекторної дії (препарати термопсису, алтеї, плюща й інших лікарських рослин, натрію бензоату, терпінгідрату) і резорбтивної (йодид натрію й калію,

амонію хлорид). Відхаркувальні препарати рефлекторної дії сприяють просуванню й виведенню мокротиння з просвіту трахеобронхіального дерева за рахунок посилення фізіологічної активності миготливого епітелію й перистальтичних рухів бронхіол. Крім того, вони зменшують в'язкість мокротиння, стимулюючи секрецію бронхіальних залоз. При прийомі всередину засобів рефлекторної дії посилюється секреція слинних залоз і слизових залоз бронхів через порушення в блювотному центрі довгастого мозку [5,7,8,10,13,14].

Серед багатьох мукоактивних препаратів у педіатрії перевагу надають засобам рослинного походження, яким притаманні більш м'який порівняно із синтетичними препаратами фармакотерапевтичний ефект та краща переносимість. Безпека — головний критерій вибору препарату патогенетичної терапії кашлю у дітей [18,35].

Однією з головних особливостей рослинних препаратів від кашлю є їх політерапевтичний вплив, тобто здатність компонентів рослини виявляти комплексну дію, відновлюючи і коригуючи порушені функції організму [19]. Наукові дослідження підтверджують, що фітопрепа-



**Рис.2.** Механізм дії препаратів, що впливають на реологічні властивості бронхіального секрету [8]

рати мають найменшу кількість побічних ефектів порівняно із синтетичними [23]. Перевага препаратів від кашлю рослинного походження полягає в тому, що різні сполуки рослинних компонентів здатні посилювати бажані ефекти і нівелювати побічні [16]. У даний час у медицині і, зокрема, у фармакології простежується чітка тенденція — перехід від синтетичних монопрепаратів до рослинних комплексних. За даними експертів ВООЗ, у лікуванні 75% хворих доцільно застосовувати препарати рослинного походження [18,35].

Завдяки багатому складу біологічно активних речовин, рослинні препарати від кашлю чинять комплексний вплив, коригуючи порушені фізіологічні функції організму.

За даними аналізу Т.А. Крючко та співавторів [6], серед численних відхаркувальних рослинних засобів лише декілька, а саме препарати плюща звичайного, чебрецю звичайного та первоцвіту весняного, виявляють найбільш комплексну дію: підвищують секрецію слизу, посилюють моторику та знижують тонус дихальних шляхів, гальмують запалення.

Препарати, що включають екстракт листя плюща звичайного (*Hederis folia*), широко застосовуються для лікування кашлю при бронхіті. Вони належать до відхаркувальних засобів, лікувальний ефект яких обумовлений як розрідженням і виведенням патологічного секрету, так і усуненням спазму дихальних шляхів [3,5,8,10,14]. Така комплексна дія препаратів екстракту листя плюща звичайного дає можливість застосовувати їх для лікування непродуктивного, продуктивного кашлю, забезпечуючи зручність лікування. Відомо, що загальними рекомендаціями при призначенні мукоактивних препаратів є наступні: на початку гострого запального процесу, що супроводжується сухим кашлем, можуть бути показані препарати, що стимулюють секрецію. При непродуктивному вологому кашлі — препарати, що розріджують мокротиння, а при появі продуктивного вологого кашлю — мукорегулятори, які нормалізують утворення слизу і склад секрету [11].

Основними діючими речовинами екстракту листя плюща звичайного (*Hederis folia*) є сапоніни, дубильні речовини, пектини, смоли, ефірні олії. Сапоніни екстракту плюща виявляють протизапальну, відхаркувальну (муколітичну та мукокінетичну) і спазмолітичну дію. Виявляючи мукокінетичну і секретолітичну дію, виразність якої порівнянна з такою у мукоактивних препаратів інших фармакологічних

груп, сухий екстракт листя плюща виявляє ще й унікальний бронхоспазмолітичний ефект за рахунок специфічного метаболіту альфа-гедерину, що утворюється із сапонінів. Доведено, що альфа-гедерин оптимізує процеси рециклізації бета-2-адренорецепторів і збільшення їх числа на поверхні міоцитів, підвищує кількість активних бета-2-адренорецепторів і посилює їх чутливість до адреноміметиків [17,27,30,33]. Секретолітична дія препарату зумовлена наявністю в екстракті сапонінів, що викликають стимуляцію блукаючого нерва і збільшення вироблення секрету келихоподібними клітинами, а також впливом препарату на рецептори альвеолоцитів другого типу, які стимулюють вироблення сурфактанта, що знижує в'язкість бронхіального слизу [17,27]. Слиз нормальної консистенції відіграє важливу роль у змащенні та заспокоєнні подразнених поверхонь у дихальних шляхах та сприяє зменшенню таких респіраторних симптомів, як сухість і подразнення. Поліпшення дихання відбувається шляхом розслаблення дихальних шляхів та розширення бронхіол під впливом альфа-гедерину [27].

Протизапальний ефект екстракту плюща доведений в експериментальних дослідженнях [20,28,34], а його виявлення пов'язують з наявністю сапонінів, дубильних речовин, ефірних олій.

Результати багатьох досліджень свідчать, що екстракти плюща є ефективними у зменшенні симптому кашлю при захворюваннях верхніх дихальних шляхів [25], у тому числі у дітей, хворих на бронхіт [24,31,32].

Результати аналізу постмаркетингового дослідження [24], що включало 9657 пацієнтів, серед яких 5181 дитину з бронхітом (гострим або хронічним бронхіальним запальним захворюванням), яких лікували екстрактом листя плюща, свідчать, що через 7 днів терапії у 95% пацієнтів спостерігали поліпшення або зникнення симптомів хвороби. Переносимість терапії була дуже доброю: загальна частота побічних явищ 2,1% (1,5% серед яких — переважно шлунково-кишкові розлади). Серйозних побічних реакцій не було. Важливим результатом є те, що додаткове застосування антибіотиків не сприяло підвищенню ефективності терапії, але призвело до збільшення відносного ризику або виникнення побічних ефектів на 26% [24]. Тому дуже важливо запобігати необгрунтованому застосуванню антибіотиків при запальних респіраторних захворюваннях неінфекційної етіології.

Препарати з екстрактом плюща можуть застосовуватись разом з іншими ліками при



комплексному лікуванні захворювань дихальних шляхів. Їх також використовують в якості самостійного засобу для лікування так званого «непродуктивного кашлю» (тобто за наявності густого, в'язкого мокротиння, що погано відходить) і при продуктивному кашлі для полегшення відходження мокротиння.

Завдяки натуральному складу препарати з екстрактом плюща безпечні, а за ефективністю нерідко перевершують синтетичні аналоги, оскільки чинять комплексну дію. Побічні реакції при прийомі таких засобів виявляються дуже рідко, тому їх можна використовувати тривалий час. Це особливо цінно при хронічному кашлі, а також при застосуванні у дітей.

Препарат Гедерин Плющ у формі сиропу — зручний для застосування у дітей та доступний на українському фармацевтичному ринку препарат з екстрактом плюща.

Гедерин Плющ призначають дітям віком від 2 до 6 років по 2,5 мл сиропу 3 рази на добу; дітям віком від 6 до 10 років — по 5 мл сиропу 3 рази на добу, дорослим та дітям віком від 10 років — по 5–7,5 мл сиропу 3 рази на добу за допомогою склянки-дозатора, наявної в упаковці.

Важливо, що при одночасному застосуванні препарату Гедерин Плющ з іншими лікарськими засобами небажаної дії не встановлено. Тому препарат можна застосовувати з іншими лікарськими засобами, наприклад з антибіотиками.

Гедерин Плющ протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до компонентів препарату, у яких можуть спостерігатися алергічні реакції (переважно висипання), виникати шлунково-кишкові розлади. Не слід призначати препарат пацієнтам з непереносимістю фруктози. Сорбіт, що входить до складу сиропу, може спричинити незначний послаблювальний ефект [4].

Отже, саме комбінація таких ефектів лікарського плюща в препараті Гедерин Плющ, як муколітичний (здатність розріджувати мокротиння) і мукокінетичний (здатність покращувати виведення мокротиння), бронхолітичний і протизапальний, зумовлює його виразну клінічну ефективність у лікуванні кашлю при бронхіті. Добра переносимість дозволяє широко застосовувати Гедерин Плющ у педіатричній практиці в комплексній терапії бронхітів.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Antypkin JG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshin VF. (2016). The aspects of respiratory organs pathological conditions dynamics among child population. *Sovremennaya pediatriya*. 2(74): 73–77 [Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР. (2016). Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей. *Современная педиатрия*. 2(74): 73–77]. doi: 10.15574/SP.2016.74.73
2. Beketova HV. (2013). Kashel u detei — symptom, trebuiushchy vnymaniya vracha. *Zdorov'ia Ukrainy. Pediatriya*. (26): 27 [Бекетова ГВ. (2013). Кашель у дітей — симптом, требующий внимания врача. *Здоров'я України. Педіатрія*. (26): 27].
3. Bolbot YuK. (2015). Mucolytic Therapy for Respiratory Diseases in Children. *Zdorov'e rebenka*. 1(60): 98–102 [Болбот ЮК. (2015). Муколитическая терапия респираторных заболеваний у детей. *Здоров'я дитини*. 1(60): 98–102].
4. Hederyn Pliushch. Instruktiiia do zastosuvannia [Гедерин Плющ. Інструкція до застосування]. <https://compendium.com.ua/info/171272/gederin/>
5. Korovina NA. (2000). Kashel u detey: posobie dlya vrachev. Moskva: Posad: 48 [Коровина НА. (2000). Кашель у детей: пособие для врачей. Москва: Посад: 48].
6. Kruchko TA, Tkachenko OY, Vovk JA. (2014). Treatment of children's cough: from variety of going to inferencing. *Pedyatriya. Vostochnaia Evropa* 3: 131–140 [Крючко ТА, Ткаченко ОЯ, Вовк ЮА. (2014). Лечение кашля у детей: от разнообразия подходов к логическому выводу. *Педиатрия. Восточная Европа*. 3: 131–140].
7. Marushko YuV, Hracheva MG. (2015). Therapy in bronchopulmonary diseases associated with increased secretion of viscous sputum and impaired mucus transport. *Zdorov'e rebenka*. 1(60): 135–139 [Марушко ЮВ, Грачева МГ. (2015). Терапія при бронхолегеневих захворюваннях, що супроводжуються підвищеною секрецією в'язкого мокротиння й порушенням транспорту слизу. *Здоров'я дитини*. 1(60): 135–139]. doi: 10.22141/2224-0551.1.60.2015.74978
8. Marushko YuV, Marushko TV. (2011). Farmakoterapiia zakhvoriuvan orhaniv dykhannia u ditei: Naukovo-informatsiyni posibnyk. Kyiv: Pryvatna drukarnia FO-P Petryshyn HM: 469 [Марушко ЮВ, Марушко ТВ. (2011). Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей: Науково-інформаційний посібник. Київ: Приватна друкарня ФО-П Петришин ГМ: 469].
9. Marushko YuV, Moskovenko OD. (2015). Sukhyi kashel u ditei: prychyny, osoblyvosti respiratornykh khvorob i likuvannia. *Zdorovia dytyny*. 1(60): 109–114 [Марушко ЮВ, Московенко ОД. (2015). Сухий кашель у дітей: причини, особливості респираторних хвороб і лікування. *Здоров'я дитини*. 1(60): 109–114].
10. Marushko YuV, Shef HN. (2015). Hostryi bronkhitis u ditei. *Dytiachiy likar*. 8(45): 28–36 [Марушко ЮВ, Шеф ГН. (2015). Гострий бронхіт у дітей. *Дитячий лікар*. 8(45): 28–36].
11. Mizernitskiy YuL, Melnikova IM. (2013). Mukoliticheskaya i otharkivayushchaya farmakoterapiya pri zaboлевaniyah legkih u detey. Moskva: Medpraktika-M: 120 [Мизерницький ЮЛ, Мельникова ИМ. (2013). Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. Москва: Медпрактика-М: 120].
12. Ostrye respiratornye zaboлевaniya u detey: lechenie i profilaktika. (2002). Moskva [Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. (2002). Москва].
13. Prokhorova MP. (2015). Differentiated approach to the treatment of cough in children. *Immunology and Allergology: Science and Practice*. 1: 112–118 [Прохорова МП. (2015). Диференційний підхід

- до лікування кашлю у дітей. Імунологія та алергологія: наука і практика. 1: 112–118].
14. Rozinova NN, Sokolova LV, Geppe NA, Sereda EV. (2002). Farmakoterapiya pri bronhitah u detej. Rukovodstvo po farmakoterapii v pediatrii i detskoj hirurgii. Pod red AN Caregorodceva, VA Tabolina. Pulmonologiya. Moskva: 145–154 [Розінова НН, Соколова ЛВ, Геппе НА, Середєв ЄВ. (2002). Фармакотерапія при бронхітах у дітей. Руківодство по фармакотерапії в педіатрії і дetskої хірургії. Под ред АН Царегородцева, ВА Таболина. Пульмонологія. Москва: 145–154].
15. Savchenko VP. (2011). Klinichni aspekty i likuvannia kashliu u ditei. Zdorovia Ukrainy. Pediatriia. 18: 54–55 [Савченко ВП. (2011). Клінічні аспекти і лікування кашлю у дітей. Здоров'я України. Педіатрія. 18: 54–55].
16. Selimzyanova LR, Promyslova EA, Vishneva EA. (2013). Cough phytotherapy in children. Pediatric pharmacology. 10;4: 128–130 [Селимзянова ЛР, Промислова ЕА, Вишньова ЕА. (2013). Фітотерапія кашля у дітей. Педіатричеська фармакологія. 10;4: 128–130]. <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.766>
17. Soroka ND, Korshunova EV, Rjabov OV, Balackaja GM i dr. (2010). Jekfektivnost' i bezopasnost' ingaljacionnogo metoda lechenija suhim ekstraktom list'ev pljushha ostryh respiratornyh zabolevanij u detej rannego vozrasta. Lechashhij vrach. 6: 14–17 [Сорока НД, Коршунова ЕВ, Рябых ОВ, Балацкая ГМ и др. (2010). Эффективность и безопасность ингаляционного метода лечения сухим экстрактом листьев плюща острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста. Лечащий врач. 6: 14–17].
18. Tumanov VA, Pokanevich VV, Garnik TP, Frolov VM, Peresadin NA. (2012). Phytotherapy: application modern lines in medical practice and perspectives of the further development. Phitoterapiya. 1: 4–11 [Туманов ВА, Поканевич ВВ, Гарник ТГ, Фролов ВМ, Пересадин МО. (2012). Фітотерапія: сучасні тенденції до використання у лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень) Фітотерапія. 1: 4–11].
19. Chernikov VV. (2012). Application of vegetable drugs for treating cough in children. Pediatric pharmacology. 9;6: 105–109 [Черников ВВ. (2012). Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей. Педіатричеська фармакологія. 9;6: 105–109]. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.527>
20. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NFκB (2018). Inflammopharmacology. 27(2). <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0494-9>
21. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129: 1S-290S.
22. Dicipinatis PV, Colice GL, Goolsby MJ et al. (2009). Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. Cough. 5: 11.
23. Ernst E. (2007). Herbal medicines: balancing benefits and risks. Novartis Found Symp. 282: 154–67; discussion 167–72, 212–8.
24. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D et al. (2009). Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. Phytomedicine. 16(1): 17–24.
25. Felix Holzinger and Jean-Franc Ois Chenot. (2011). Systematic Review of Clinical Trials assessing the effectiveness of Ivy Leaf (Hedera Helix) for acute upper respiratory tract infections. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011. Article ID 382789, 9 p. doi: 10.1155/2011/382789
26. Francesco DB, Johann CV, Mario P et al. (2011). Cough management: a practical approach. Cough. 7: 7. <http://www.coughjournal.com/content/7/1/7>
27. Greunke C, Hage-Hulsmann A, Sorkalla T, Keksel N et al. (2015). A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the b2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. Pulm Pharmacol Ther. 31: 92–98.
28. Hocaoglu AB, Karaman O, Erge DO et al. (2012). Effect of Hedera helix on lung histopathology in chronic asthma. Iran J Allergy Asthma Immunol. 11: 316–323.
29. Hofmann D, Hecker M, Volp A. (2003, Mar). Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma — a review of randomized controlled trials. Phytomedicine. 10(2–3): 213–20. doi: 10.1078/094471103321659979
30. Janka Schulte-Michels, Anne Wolf, Stefan Aatz et al. (2016). α-Hederin inhibits G-protein-coupled receptor kinase2-mediated phosphorylation of b2-adrenergic receptors. Phytomedicine. 23: 52–57.
31. Marquardt P, Kaft K, Nieber K. (2015). Clinical trials with herbal medicinal products in children: a literature analysis. Wien Med Wochenschr. 165(11–12): 236–242.
32. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. (2012). Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. Phytother Res. 26(12): 1942–1947.
33. Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, Wolf A et al. (2009). α-Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from Hedera helix, affects the binding behaviour, dynamics and regulation of beta 2-adrenergic receptors. Biochemistry. 48: 3477–3482.
34. Suleyman H, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. (2003). Acute and chronic antiinflammatory profile of the ivy plant, Hedera helix, in rats. Phytomedicine 10: 370–374. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00260>
35. WHO. (2010). WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). Geneva: WHO-Press: 464.

## Відомості про авторів:

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

Стаття надійшла до редакції 28.01.2020 р.; прийнята до друку 15.03.2020 р.

UDC 577.27:577.112.825:612.017.1

**V.O. Kitam<sup>1</sup>, D.S. Yankovsky<sup>1</sup>, V.P. Shirobokov<sup>2</sup>, G.S. Dymant<sup>1</sup>,  
O.V. Litovchenko<sup>1</sup>, L.M. Shevchenko<sup>1</sup>, T.V. Shevchenko<sup>1</sup>**

## **Using real-time polymerase chain reaction for taxonomic and quantitative analysis of multicomponent probiotics that are used in pediatrics**

<sup>1</sup>Ltd Company OD Prolisok, village V. Vilshanka, Kyiv oblast, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):69-82; doi 10.15574/SP.2020.106.69

**For citation:** Kitam VO, Yankovsky DS, Shirobokov VP, Dymant GS, et al. (2020). Using real-time polymerase chain reaction for taxonomic and quantitative analysis of multicomponent probiotics that are used in pediatrics. Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):69-82. doi 10.15574/SP.2020.106.69

The methods for determining the qualitative and quantitative composition of multicomponent probiotics play an important role in their development and investigation. Both taxonomic identification and quantitative analysis of such multisymbiosis components can be significantly accelerated with application of modern methods based on the detection and identification of DNA sequences by polymerase chain reaction (PCR). One of the main requirements for this method is the purity of the isolated DNA and the absence of polymerase chain reaction inhibitors in its content.

In the course of study, we developed a method for using polymerase chain reaction in real time for qualitative and quantitative determination of the species composition in multicomponent probiotic preparations containing representatives of 18 species of genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* and *Acetobacter*. This method allows rapid and accurate research of samples in the presence of various inhibitors of polymerase chain reaction.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** real-time polymerase chain reaction, DNA, multicomponent probiotic preparations, microorganism.

### **Introduction**

Last years, there has been persistent interest of the scientific community to the exploration of the human microbiome (the totality of microbiocenoses colonizing all human body surfaces that contact with the environment, including skin, respiratory system, gastrointestinal tract and urogenital system) [5,7,8]. Large number of evidences show that the microbiome influences different processes of the human organism, including behavior and brain biochemistry [7,13,20].

The microbiome is playing a special role in the child health. It is well known that microflora created on the first year of life forms a fundament for maintaining child health with normal growth and development. It should be noted that the progress in the field of the microbiome study changed deep-rooted notions about its role in maintaining children health. It turned out that the microbiome formation may begin still before the childbirth due to specific placental microbiome, which includes microorganisms from different female biotopes [8,16,21].

Therefore, the great importance of microbiota for the child health is convincingly proven; however, under present-day conditions, the pattern of initial microbe colonization critically changed. This, on a large scale, led to the worsening of reproductive health of the young generation, heightened contingent of women with perinatal

risk factors, unreasonable medicamentous therapy and so on [5,7,8,20,21]. That is why prophylactic measures, which promote formations of healthy microbiome and prevent its pathological changes in both woman and her child, play a fundamental role in establishing and maintaining child health.

Recognition of the microbiome importance for the child vital functions has led to a wide usage of probiotics in the practice of neonatology, pediatrics and gynecology; living microorganisms of probiotics positively influence human health due to rehabilitation of microflora.

In particular, for today a great positive medio-prophylactic experience has been accumulated in the usage of multiprobiotics of Symbiter<sup>®</sup> series for prophylaxis and elimination of dysbiotic disturbances in women during pregnancy and puerperal period, as well as in all-age children beginning from neonate period. Long-standing practice of using multiprobiotics showed their good tolerance and safety, even when applied to small premature infants [8,21].

The development and manufacture of multicomponent probiotics require continual control of their quality and quantity composition. Standard microbiological approaches, such as isolation of separate cultures and their taxonomic identification based on morphological and biochemical properties, do not always allow correctly appreci-

ating various microbial taxa in the content of multisymbioses. Moreover, to a large degree such methods are time-consuming and labor-intensive. Not only taxonomic identification but also quantitative analysis of such multisymbiosis components can be significantly accelerated with application of modern methods based on the detection and identification of DNA sequences by polymerase chain reaction (PCR), and especially its modification — quantitative polymerase chain reaction in real time (RT-PCR).

One of the main requirements for accurate quantitative evaluation of the microbiological composition of various sour-milk products, as well as multisymbioses cultivated in milk-rich nutrient media, is the purity of the isolated DNA and the absence of polymerase chain reaction inhibitors in its content. The presence of proteases, calcium ions ( $\text{Ca}^{2+}$ ) and various polysaccharides [1] complicates the reaction, and makes it impossible to carry out in some cases.

Recently, the authors developed a new series of multicomponent probiotics of the series Symbiter® forte that contain, besides probiotic biomass, also smectite gel (bentonite) [2–4]. High smectite adsorptive activity is an additional factor that also complicates the application of the method.

In the course of our work, a method for qualitative and quantitative evaluation of the taxonomic composition of multicomponent symbioses of probiotic bacteria was developed. Such multicomponent symbioses are the basis of multispecies probiotics, including the multiprobiotics «Symbiter® Forte-M», «Symbiter® Forte-omega» and «Symbiter® Forte with Propolis» (manufactured by Scientific-production company OD Proli-sok). For this purpose, because of high content of polysaccharides, smectite and other PCR inhibitors in samples, the method of DNA separation and purification from bacterial cells was modified. In addition, an approach for quantitative estimation of the species composition of multiprobiotics was developed with the use the RT-PCR method [6].

### Materials and methods

To isolate DNA from bacterial cells, the last were previously washed from the casein remnants, calcium ions, smectite and exopolysaccharides. Thereto, the contents of a single package /sachet of the multiprobiotic were diluted in a 2:3 ratio with 0.1N NaOH solution, and 450 µl of the sample were then centrifuged for 10 min at 10,000 rpm. (MiniSpin Eppendorf, Germany). The precipitate

was diluted in 0.5 ml of TE buffer (pH 8.0) and as well centrifuged. The washed precipitate was again diluted with 250 µl of TE buffer (pH 8.0) with addition of lysozyme (5 µg/ml) and incubated for 1 hour at 37°C. The bacterial cell lysis was performed by adding 0.5 ml of lysis buffer BQ1 (Macherey-Nagel, Germany) and incubating for 1 hour at 70°C. Then the equal volumes of chloroform were added to the samples that were left for 15 minutes with gentle periodical mixing. Phase separation was carried out by centrifugation for 10 minutes at 10,000 rpm. The upper transparent phase was carefully sampled in a clean tube and equal volume of isopropanol was added. After careful mixing and incubation for 15 minutes at room temperature DNA was sedimented by centrifugation (10 minutes at 10,000 rpm). The precipitate was successively washed with 100% and 70% ethyl alcohol solution, with respective centrifugation for 10 minutes at 10,000 rpm. The washed precipitate was further dried and stored at -20°C; it was diluted in 200 µl of TE buffer immediately before analysis.

Primers were selected using PrimerBlast program (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>) in accordance with the rules of molecular design, based on complete genome sequencing data from the GenBank database. Thus, species-specific primers (Table) for *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium adolescentis* and *Bifidobacterium bifidum* were created against the *dnaA* region (1..1500). This gene encodes the chromosome replication initiation protein, characterized by high species-specificity, is present in all strains and has no repeats in genome. This allowed us to precisely quantitatively analyze bacterial cells of the above species.

The species-specific primers (Table) for *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* were created against the β-galactosidase gene (400500..402500). The absence of this gene repeats in the bacterial genome allowed us to perform precise quantitative analyzes of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* cells in the sample.

Using Blast program (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>), comparative analysis of the selected oligonucleotide primers was performed to exclude fragments that were homologous to DNA of related and unrelated species. This analysis was performed against the full bacteria genome sequences available in GenBank.

To identify all other indicated species (Table) we used primers made during our previous studies [5].



Table

Used primers and sizes of appropriate amplification products for every tested species in multisymbiosis

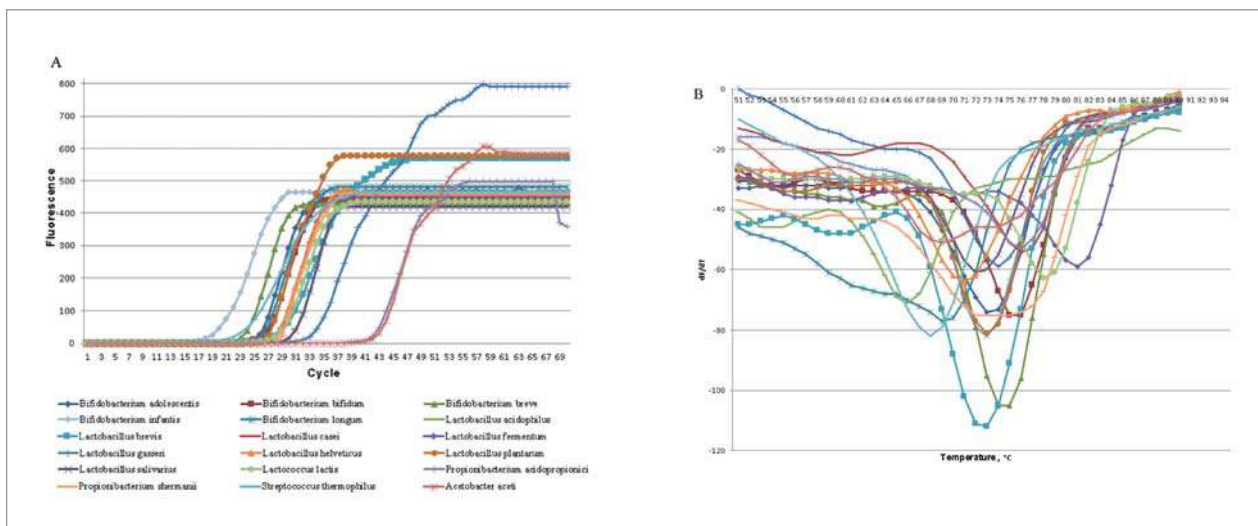
| Species                                  | Pair of primers                                                        | Amplicons (bp) |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <i>B. adolescentis</i>                   | F 5'-GTGGCTGATAACACGACAACAGATCC-3'<br>R 5'-TTTTGAAGGCGGGGAAGATGTCCT-3' | 268            |
| <i>B. bifidum</i>                        | F 5'-ACAAGAGCTGGCTTGAAGGAGTCGTA-3'<br>R 5'-ATGTAGGATTCCTGAGCCAGATCG-3' | 304            |
| <i>B. breve</i>                          | F 5'-CCGGATGCTCCATCACAC-3'<br>R 5'-ACAAAGTGCCTTGCTCCCT-3'              | 288            |
| <i>B. longum</i>                         | F 5'-TTTCTATTGAACAGACACAGGTTTGGCC-3'<br>R 5'-AAACTGATTTGCCGATTTTGCC-3' | 268            |
| <i>B. longum subsp. infantis</i>         | F 5'- TGGGGTATTATCAACCCGGC -3'<br>R 5'- CGTCAACGATTCCAACCACG -3'       | 284            |
| <i>L. acidophilus</i>                    | F 5'-TGCAAAGTGGTAGCGTAAGC-3'<br>R 5'-CCTTTCCCTCACGGTACTG-3'            | 207            |
| <i>L. brevis</i>                         | F 5'-TTTGACGATCACGAAGTGACCG-3'<br>R 5'-GCCTTGAGAGATGGTCCTC-3'          | 495            |
| <i>L. casei</i>                          | F 5'-GAAACGTGGACCTGCTGTTG-3'<br>R 5'- CAGCATCGGCTTTATTCCGC-3'          | 258            |
| <i>L. fermentum</i>                      | F 5'-AAGAATCAGGTAGTCGAAGTG-3'<br>R 5'-GCCTTGAGAGATGGTCCTC-3'           | 147            |
| <i>L. helveticus</i>                     | F 5'-GAAGTGATGGAGAGTAGAGATA-3'<br>R 5'-CTCTTCTCGGTCGCCTTG-3'           | 179 та 429     |
| <i>L. gasseri</i>                        | F 5'-GAGTGCAGAGAGCACTAAAG-3'<br>R 5'-CTATTTCAAGTTGAGTTTCTCT-3'         | 198 та 423     |
| <i>L. plantarum</i>                      | F 5'-GCCGCCTAAGGTGGGACAGAT-3'<br>R 5'-TTACCTAACGGTAAATGCGA-3'          | 283 та 512     |
| <i>L. salivarius</i>                     | F 5'- TTCTCGCTTTAAATGGGGGCT -3'<br>R 5'- GCTGGATTGGCCACTGACTTT -3      | 271            |
| <i>L. lactis</i>                         | F 5'-GTACTTGTACCGACTGGA-3'<br>R 5'- GGGATCATCTTTGAGTGAT-3'             | 163            |
| <i>P. acidopropionici</i>                | F 5'-CTGGAAGCTGGCCGTCG-3'<br>R 5'-CTTGCAACACAACACATTAC-3'              | 304            |
| <i>P. freudenreichii ssp. shermanii</i>  | F 5'- GACTCGGGCTACAGACAGTG -3'<br>R 5'- TTCTCGCGCGTGTAGTCATT -3'       | 171            |
| <i>S. salivarius subsp. thermophilus</i> | F 5'-CACTATGCTCAGAATACA-3'<br>R 5'-CGAACAGCATTGATGTTA-3'               | 968            |
| <i>A. aceti</i>                          | F 5'-TGGTACGGCATTCCGGG-3'<br>R 5'-ACGCTCAATGGACCACTG-3'                | 285            |

Quantitative analysis of the multiprobiotic composition was performed with real-time PCR using DT-322 amplifier (DNA-technology, Russia). Composition of the PCR mixture: PCR buffer (Amplisens, Russia) – 10 µl, nucleotide mixture – 2.5 µl, forward and reverse primers – 1 µl, Taq polymerase (Amplisens, Russia) – 2.5 µl, DNA – 8 µl. The reaction was visualized by addition of ZUBRgreenI (Belarus) to the PCR buffer at a final concentration of 1x. The reaction was carried out according to the following program:

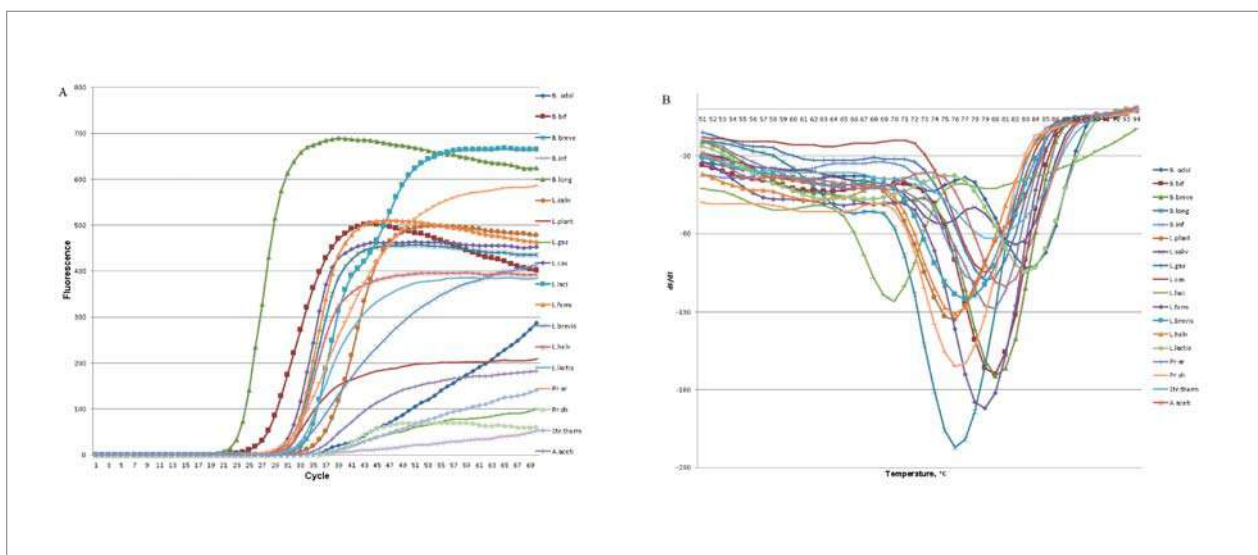
- 1 cycle: 94°C – 5 minutes;
- 70 cycles: 94°C – 15 s  
58°C – 30 s (fluorescence was read)  
72°C – 1 minute 30 s;
- 1 cycle: 72°C – 5 minutes;
- Melting curve (from 94°C to 50°C in a 1°C step and 45s delay for fluorescence read);
- Storage at 10°C.

## Results and discussions

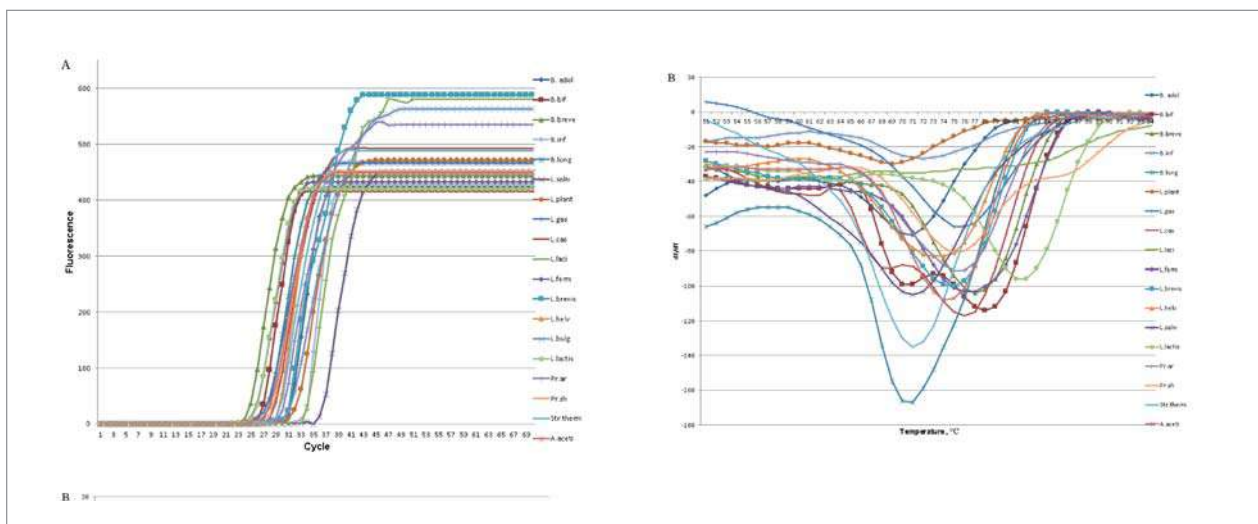
Correct methods for determining the qualitative and quantitative composition of multispecies symbioses play an important role in their development and investigation. Such methods are particularly important for controlling the manufacture of both probiotic and multiprobiotic products that contain a broad spectrum of bacteria with declared probiotic effects. Our long-term studies have shown that close symbiotic relationships between members of multicomponent probiotics greatly complicate the possibility of using standard microbiological methods for the identification and quantification of different bacterial species that frequently form common colonies on nutrient medium [2,4,7,8]. Moreover, differential cultivation and microscopy are time-consuming methods and do not always allow to carry out precise quantitative analysis and fully



**Fig. 1.** Results of RT- PCR for Symbiter® Forte-M. A — Fluorescence dependence on cycle. B — Melting curves of amplification products (dependence of rate of fluorescence change on temperature)



**Fig2.** Results of RT- PCR for Symbiter® Omega. A — Fluorescence dependence on cycle. B — Melting curves of amplification products (dependence of rate of fluorescence change on temperature)



**Fig. 3.** Results of RT- PCR for Symbiter® Forte with propolis. A — Fluorescence dependence on cycle. B — Melting curves of amplification products (dependence of rate of fluorescence change on temperature)

separate members of a persistent mutualistic symbiosis into definite species, and, furthermore, strains. A perspective possibility for solving this problem is in using molecular biology methods, such as PCR and its modifications.

Studies *in vitro* showed that polymerase chain reaction is based on multiple selective replication of specific DNA regions by specific enzymes [6]. Thus, only the area, which satisfies the given conditions, is copied (even when present in the sample in extremely low concentrations). Such selectivity and specificity of PCR can be achieved through carefully selected primers (usually short, chemically synthesized DNA molecules, 20–30 nucleotide residues in length) that limit the multiplied / copied / amplified sequence on both sides. Nowadays this method is widely used to identify and detect species-specific genes. However, it should be noted that used enzymes require accurate maintenance of physical and chemical conditions for their effective functioning. Thus, the polymerase chain reaction itself is extremely sensitive to the presence of a wide range of inhibitors such as, for example, calcium ions, phenols, alcohols, polysaccharides, some proteins etc. Such sensitivity imposes certain requirements not only to the purity of DNA obtained but in total to the process its isolation.

Multiprobiotics «Symbiter® Forte», used in this study, are complex preparations characterized by the rational combination of living biomass of probiotic bacteria with smectite gel of deep cleaning and other biologically active products of natural origin. Introduction of smectite gel into the multiprobiotic reasonably supplements all spectrum of its properties with new physiological activities and significantly increases shelf life of the live probiotic preparation due to protective effect on anaerobic bacteria [3,7,8]. The bacterial base of this probiotic series is the multispecies symbiosis of the following bifidobacteria species: *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. longum* ssp. *infantis*, *V. adolescentis*; lactobacillus species: *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. brevis*, *L. gasseri*, *L. helveticus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. salivarius*; lactic acid streptococci species: *Lactococcus lactis* and *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*; and propionic acid bacteria species: *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* and *P. acidipropionici*. As mentioned above, these preparations contain a number of other biologically active products of natural origin. Thus, Symbiter® Forte-M additionally contains the suspension of wheat germs, Symbiter®

Omega contains flaxseed oil and wheat germ oil, and Simbiter® Forte with propolis includes propolis [3,7].

The presence of sorbent, suspension of wheat germs, fats and propolis in the multiprobiotics of the Symbiter® forte series greatly complicates the processes of bacterial cells washing with further separation and purification of DNA. In addition, smectite was shown to increase significantly synthesis of exopolysaccharides by the multisymbiosis members.

The primary task of our work was to develop a unified method for washing microbial cells and isolating pure DNA suitable for subsequent PCR. Some of the main components of multiprobiotic preparations may complicate DNA extraction and /or act as PCR inhibitors. Therefore, the presence of milk and high level of polysaccharides, including those associated with the bacterial cell wall, almost eliminates the separation of this cells from the nutrient medium by centrifugation. In addition, the high content of short chain fatty acids in the multiprobiotics «Symbiter® Forte» causes casein to precipitate. In order to dissolve such milk proteins we increased pH of the sample to 8.5–9.5. Subsequently, the calcium ions were bound with EDTA and pH level was adjusted to 8.0.

Bacterial cells are characterized by a high content of polysaccharides, which complicates both further cell lysis and DNA extraction. During our previous studies, DNA was isolated usually in a mixture with these polysaccharides, making it impossible to perform PCR. The problem was solved by additional processing of the sample with lysozyme, which enzymatically separated the polysaccharides from the cell wall, so that further centrifugation allowed separating bacterial cells. During further extraction of DNA from bacterial cells, it is advisable to use chloroform for additional purification (not obligatory) of the protein residue lysate (including lysozyme itself) and polysaccharides. Obtained purified DNA has been subsequently used for qualitative and quantitative evaluation of the bacterial composition of multiprobiotic preparations.

There are approaches for identifying representatives of genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* and *Acetobacter* with PCR methods. They are mainly based on the amplification of specific regions of the gene cluster encoding 5S, 16S, 23S subunits of the bacterial ribosome, spacers between them and *lacZ* gene [9–14]. High conservatism of the ribosomal operon allowed develo-

ping primers to identify not only certain species and subspecies, but also the genera of probiotic bacteria. At the same time, such conservatism may lead to false-positive results for some strains, and different copy numbers of these genes not only in different species, but also in different strains, complicate their use for reliable quantitative analysis of bacterial cells in samples.

Previously, we proposed a method based on polymerase chain reaction for determining DNA in probiotic bacteria of the genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* and *Acetobacter*. This method used primers against the region of ribosomal operon coding 16S sub-particles of ribosomal RNA [15]. Disadvantage of this method is high conservatism of 16S rRNA gene, which may complicate the process of species identification and accurate quantitative analysis of the bacterial content. Genotypes of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* and *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* are highly homologous [16]. This makes almost impossible using highly conservative ribosomal operon genes as targets for PCR identification. Proposed in the literature primers for identifying *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium adolescentis* and *Bifidobacterium bifidum* were also ineffective, especially for quantitative analysis. Therefore, for the above bacterial species, we have designed and synthesized appropriate pairs of specific primers (see Methods and Table for more details).

The results of Real-Time PCR for Symbiter® Forte-M, Symbiter® Omega and Symbiter® Forte with propolis are shown in Figures 1, 2 and 3, respectively. The figures show the dependence of fluorescence on cycles (A) and melting curves

of amplification products (B). Polymerase chain reaction passed successfully for all samples with sufficient efficiency. The proposed method for DNA obtaining from these samples allows unifying such studies. It has high repeatability and corresponds to the basic requirements to standard qualitative, and quantitative analyzes of multisymbiosis components in samples with high content of PCR inhibitors. In the case of Symbiter® Omega, PCR efficiency was somewhat worse (Fig. 2), which can be explained by the presence of oil in the samples. However, the results obtained for this preparation were reliable and characterized by high experimental repeatability.

Quantitative calculation of the content of individual members of multisymbioses in the studied samples was carried out using the methods we developed earlier [5]. The results obtained by the PCR method are in full agreement with the data obtained by microbiological research methods.

## Conclusions

Thus, in the course of study, we developed a method for using polymerase chain reaction in real time for qualitative and quantitative determination of the species composition in multi-component probiotic preparations containing representatives of 18 species of genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* and *Acetobacter*. This method allows rapid and accurate research of samples in the presence of various inhibitors of polymerase chain reaction.

*No conflict of interest was declared by the authors.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Kitam VO, Litovchenko OV, Korobka VL, Shevchenko LM, Shevchenko TV, Yankovsky DS, Dymant GS, vynakhidnyky; TOV firma «O.D. Prolisok», patentovlasnyk. Sposib yakisnogo ta kilkysnogo vyznachennya vydovogo skladu bagatokomponentnykh bakterialnykh preparativ za dopomogoyu specyfichnykh praymeriv metodom polimeraznoi lancyugovoi reakciy realnogo chasu. Patent Ukrainy No. 115774. 2017, Apr 25.
2. Shirobokov VP, Yankovsky DS, Dymant GS. The method of making probiotic Symbiter forte. Patent No. 34782 Ukraine A61K35/74, A23C9/12, C12N1/20. Application 07.03.2008, published 26.08.2008, Bulletin No. 16.
3. Shirobokov VP, Yankovsky DS, Dymant GS. (2008). Perspective of using bentonite on creation of a new type of multiprobitotics. *Sovremennaya Pediatriya*. 4(21): 143–154.
4. Yankovsky DS, Zaets VN, Zvarych VA, Kitam VO, Dymant GS. (2012). Using Polymerase chain reaction for identifying bacterial content of multicomponent probiotics. *Sovremennaya pediatriya*. 6(46): 65–68.
5. Shirobokov VP, Yankovsky DS, Dymant GS. (2014). Microbes in biogeochemical processes, biosphere evolution, and existence of humankind. Kyiv: FOP Veres Ol : 464.
6. Shirobokov VP, Yankovsky DS, Dymant GS. (2015). Creation of health-improving agents of new generation on basis of smectite. *Vrachebnoie delo*. 1(2): 3–9.
7. Yankovsky DS, Shirobokov VP, Dymant GS. (2011). Integral role of symbiotic microflora in human physiology. Kyiv: Limited company Chervona Ruta-Typc: 169.
8. Yankovskyy DS, Shirobokov VP, Dymant GS. (2017). *Microbiome*. Kyiv: Veres Ol: 640.
9. Blajotta G, Pepe O, Mauriello G, Villani F, Andolfi R. (2002). 16S-23S rDNA inter-genic spacer region polymorphism of *Lactococcus garvieae*, *Lactococcus raffinolactis* and *Lactococcus lactis* as revealed by PCR and nucleotide sequence analysis. *System. Appl. Microbiol*. 25: 520–527.
10. Hyuk-Sang Kwon, Eun-Hee Yang, Seung-Hun Lee, Seung-Woo Yeon et al. (2005). Rapid identification of potentially probiotic *Bifidobacterium* species by multiplex PCR using species-specific primers based on the region extending from 16S rRNA through 23S rRNA. *FEMS Microbiology Letters*. 250(1): 55–62.



11. Lick S, Keller M, Bockelmann W, Heller KJ. (1996). Rapid identification of *Streptococcus thermophilus* by primer-specific PCR amplification based on its *lacZ* gene. *System. Appl. Microbiol.* 19: 74–77.
12. Markiewicz L, Biedrzycka E. (2005). Identification of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species with PCR applied to quality control of fermented dairy beverages. *Pol J Food Nutr Sci.* 14/55(4): 359–365.
13. Reid G, Gadir AA, Dhir R. (2019). Probiotics: Reiterating What They Are and What They Are Not. *Front Microbiol.* 10: 424. doi 10.3389/fmicb.2019.00424.
14. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ et al. (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science.* 239: 487–491.
15. Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, Johne R. (2012). PCR inhibitors: occurrence, properties and removal. *Journal of applied microbiology.* 113(5): 1014–26.
16. Stinson LF, Boyce MC, Payne MC, Keelan JA. (2019, Jun 04). The Not-so-Sterile Womb: Evidence That the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth. *Frontiers in Microbiology.* 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01124>.
17. Srutkova D, Spanova A, Spano M, Drab V et al. (2011). Efficiency of PCR-based methods in discriminating *Bifidobacterium longum* ssp. *longum* and *Bifidobacterium longum* ssp. *infantis* strains of human origin. *Journal of Microbiological Methods.* 87(1): 6–10.
18. Tilsala-Timisjarvi A, Alatossava T. (2001). Characterization of the 16S-23S and 23S-5S rRNA intergenic spacer regions of dairy propionibacteria and their identification with species-specific primers by PCR. *Int J Food Microbiol.* 68: 45–52.
19. Tokunaga H, Tanaka H, Hashiguchi K, Nagano M et al. (2009). Rapid detection of acetic acid bacteria in the traditional pot-fermented rice vinegar Kurozu. *Food Sci. Technol. Res.* 15(6): 587–590.
20. Yankovsky DS, Shirobokov VP, Dymont GS. (2018). Innovation Technologies For Human Microbiome Improvement. *Sci innov.* 14(6): 11–21.
21. Yankovsky DS, Shirobokov VP, Dymont GS. (2019). The role of microbiome in the formation of child health (literature review). *Modern Pediatrics Ukraine.* 5(101): 64–111. doi 10.15574/SP.2019.101.64.

## Information about authors:

**Kitam Volodymyr Olegovych** — Master in Biology, researcher of the Scientific center of Scientific-production Company OD Prolisok. <https://orcid.org/0000-0002-4596-7755>.  
**Yankovsky Dmytro Stanislavovich** — Doctor of biological sciences, Professor, General Director of Scientific-production Company OD Prolisok. <https://orcid.org/0000-0003-2780-5194>.  
**Shyrobokov Volodymyr Pavlovych** — Doctor of Medicine, Professor, Member of the NAS of Ukraine, Member of the NAMS of Ukraine, Head the Department of microbiology, virology and immunology of the Bogomolets National Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-7474-5895>.  
**Dymont Galyna Semenivna** — Candidate of technical sciences, Director of the Scientific center of Scientific-production Company OD Prolisok; <https://orcid.org/0000-0002-7474-5895>.  
**Litovchenko Oleksandr Viktorovych** — bachelor in biotechnology, senior laboratory assistant of the Scientific center of Scientific-production Company OD Prolisok, <https://orcid.org/0000-0003-0020-8920>.  
**Shevchenko Lyubov Mykolayivna** — Master in Biotechnology, researcher of the Scientific center of Scientific-production Company OD Prolisok. <https://orcid.org/0000-0001-8745-0837>.  
**Shevchenko Tetyana Viktorivna** — bachelor in biotechnology, laboratory assistant of the Scientific center of Scientific-production Company OD Prolisok. <https://orcid.org/0000-0003-4128-1980>  
 Article received: Dec 02, 2019. Accepted for publication: Mar 11, 2020.

# УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

## Зміни в оформленні списку літератури

**Перший (основний) варіант** наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

**Другий варіант** повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

## Приклади оформлення джерел літератури

### Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

### Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

### Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

### Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-address.

УДК 577.27:577.112.825:612.017.1

**В.О. Кітам<sup>1</sup>, Д.С. Янковський<sup>1</sup>, В.П. Широбоков<sup>2</sup>, Г.С. Димент<sup>1</sup>,  
О.В. Літовченко<sup>1</sup>, Л.М. Шевченко<sup>1</sup>, Т.В. Шевченко<sup>1</sup>**

## **Використання методу полімеразної ланцюгової реакції реального часу для оцінки таксономічного складу мультикомпонентних пробіотиків, які використовуються у педіатрії**

<sup>1</sup>ТОВ фірма «О.Д. Пролісок», с. В. Вільшанка, Київська обл., Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):69-82; doi 10.15574/SP.2020.106.69

**Для цитування:** Кітам ВО, Янковський ДС, Широбоков ВП, Димент ГС та інш. (2020). Використання методу полімеразної ланцюгової реакції реального часу для оцінки таксономічного складу мультикомпонентних пробіотиків, які використовуються в педіатрії. Сучасна педіатрія.Україна.2020.2(106):69-82. doi 10.15574/SP.2020.106.69

Важливу роль у розробці та дослідженні багатокомпонентних пробіотиків відіграють методи визначення їх якісного та кількісного складу. Як таксономічна ідентифікація, так і кількісний аналіз компонентів таких мультисимбіозів можуть бути значно прискорені із застосуванням сучасних методів, заснованих на виявленні та ідентифікації послідовностей ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Однією з основних вимог до даного методу є чистота виділеної ДНК та відсутність інгібіторів ПЛР у її вмісті.

У ході роботи розроблено метод використання ПЛР в реальному часі для якісного та кількісного визначення видового складу в багатокомпонентних пробіотичних препаратах, що містять представників 18 видів родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* та *Acetobacter*. Цей метод дозволяє швидко і точно досліджувати зразки в присутності різних інгібіторів ПЛР.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** полімеразна ланцюгова реакція реального часу, праймери, ДНК, мультикомпонентні пробіотики, бактерії.

### **Применение метода полимеразной цепной реакции реального времени для оценки таксономического состава мультикомпонентных пробиотиков, которые используются в педиатрии**

**В.О. Кітам<sup>1</sup>, Д.С. Янковський<sup>1</sup>, В.П. Широбоков<sup>2</sup>, Г.С. Димент<sup>1</sup>, О.В. Литовченко<sup>1</sup>, Л.М. Шевченко<sup>1</sup>, Т.В. Шевченко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ООО фирма «О.Д. Пролісок», с. Б. Ольшанка, Киевская обл., Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Важную роль в разработке и исследовании многокомпонентных пробиотиков играют методы определения их качественного и количественного состава. Как таксономическая идентификация, так и количественный анализ компонентов такого мультисимбиоза могут быть значительно ускорены с применением современных методов, основанных на выявлении и идентификации последовательностей ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Одним из основных требований к данному методу является чистота выделенной ДНК и отсутствие ингибиторов ПЦР в ее содержимом.

В ходе работы был разработан метод использования ПЦР в реальном времени для качественного и количественного определения видового состава бактерий в многокомпонентных препаратах пробиотиков, которые содержат представителей 18 видов родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* и *Acetobacter*. Этот метод позволяет быстро и точно исследовать образцы в присутствии разных ингибиторов ПЦР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** полимеразная цепная реакция реального времени, праймеры, ДНК, мультикомпонентные пробиотики, бактерии.

### **Вступ**

Останніми роками невпинно зростає інтерес наукової спільноти до досліджень мікробіома людини (сукупності мікробіоценозів, що колонізують усі поверхні людського тіла, які контактують з навколишнім середовищем, у тому числі шкіру, дихальну систему, шлунково-кишковий тракт і сечостатеву систему) [5,7,8]. Отримано безліч переконливих доказів значного впливу мікробіома на різні процеси функціонування організму людини, включаючи поведінку і біохімію мозку [7,13,20].

Особливе значення мікробом відіграє в здоров'ї дитини. Як відомо, становлення мікро-

флори, що відбувається на першому році життя, закладає фундамент для підтримки здоров'я дітей, їх нормального росту і розвитку. Слід зазначити, що прогрес у галузі вивчення мікробіома істотно змінив укорінені уявлення про його роль у підтримці здоров'я дитини. Виявилось, що мікробіом може формуватися ще до народження дитини за рахунок специфічного мікробіома плаценти, до складу якого входять мікроорганізми різних біотопів жінки [8,16,21].

Попри доведене надзвичайно важливе значення мікробіоти в становленні здоров'я дитини, в сучасних умовах характер первинної

мікробної колонізації зазнав критичних змін, що великою мірою пов'язано з погіршенням репродуктивного здоров'я молодого покоління, збільшенням контингенту жінок з перинатальними чинниками ризику, нераціональним медикаментозним лікуванням тощо [5,7,8,20,21]. Тому використання профілактичних заходів, спрямованих на оптимізацію становлення здорового мікробіома і попередження його патологічних змін, як у жінки, так і у її дитини, грають величезну роль у формуванні і збереженні здоров'я дітей.

Усвідомлення значущості мікробіома в життєдіяльності дитини привело до широкого впровадження в практику неонатології, педіатрії та гінекології пробіотиків — живих мікроорганізмів, що позитивно впливають на здоров'я людини за рахунок оздоровлення її мікрофлори.

Зокрема, на сьогодні накопичений досить великий позитивний досвід лікувально-профілактичного застосування мультипробіотиків серії «Симбітер<sup>®</sup>» з метою профілактики та усунення дисбіотичних порушень у жінок протягом всього періоду вагітності і в післяпологовому періоді, а також у дітей різного віку, починаючи з періоду новонародженості. Багаторічна практика використання мультипробіотиків показала їх хорошу переносимість і безпеку при використанні навіть у глибоко недоношених дітей [8,21].

Створення та виробництво мультикомпонентних пробіотиків потребує постійного якісного та кількісного контролю їх складу. Стандартні мікробіологічні підходи, такі як виділення окремих культур та ідентифікація їх таксономічного положення на основі вивчення морфологічних та біохімічних властивостей, не завжди дають можливість точно оцінити вміст представників різних мікробних таксонів в складі мультисимбіозу. Крім того, такі методи є значною мірою часо- та працезатратними. Використання сучасних методів, заснованих на детекції та ідентифікації послідовностей ДНК із використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а особливо її модифікації — кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (ПЛР-РЧ), дозволяє значно прискорити не лише таксономічну ідентифікацію, але й кількісний аналіз складових мультисимбіозів.

Однією з умов проведення точної кількісної оцінки мікробіологічного складу різноманітних кисломолочних продуктів, а також мультисимбіозів, що культивуються на молоковісних поживних середовищах, є чистота виділеної

ДНК та відсутність у ній інгібіторів полімеразної ланцюгової реакції. Так, наявність у зразках протеаз, іонів кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) та різноманітних полісахаридів [15] значно ускладнює, а подекуди — й унеможлиблює проведення реакції.

Нещодавно авторами розроблена нова серія мультикомпонентних пробіотиків «Симбітер форте», що містять, крім пробіотичної біомаси, гель смектиту (бентоніту) [2–4]. Висока адсорбційна активність смектиту є додатковим фактором, що ускладнює реалізацію методу.

У ході роботи нами було розроблено методику якісної та кількісної оцінки таксономічного складу мультикомпонентних симбіозів пробіотичних бактерій, що складають основу полівидових пробіотиків, у тому числі мультипробіотиків «Симбітер<sup>®</sup> форте-М», «Симбітер<sup>®</sup> форте омега» та «Симбітер<sup>®</sup> форте з прополісом» (виробник НВК «О.Д. Пролісок»). Для цього було модифіковано метод виділення та очищення ДНК з бактеріальних клітин з урахуванням високого вмісту полісахаридів, смектиту та інших інгібіторів ПЛР у зразках, а також розроблено метод кількісної оцінки видового складу мультипробіотиків методом ПЛР-РЧ [14].

### Матеріал і методи дослідження

Для виділення ДНК бактеріальні клітини попередньо відмивали від залишків казеїну, іонів кальцію, смектиту та екзополісахаридів. Для цього вміст одного пакету/саше мультипробіотика розводили у співвідношенні 2:3 0.1н. розчином NaOH та відбирали 450 мкл зразка з подальшим центрифугуванням протягом 10 хв при 10 тис. об/хв. (MiniSpin Eppendorf, Німеччина). Надалі отриманий осад розводили в 0,5 мл ТЕ-буфера (pH 8,0) і так само центрифугували. Відмитий осад знову розводили 250 мкл ТЕ-буферу (pH 8,0) із додаванням лізоциму у співвідношенні 5 мкг на 1 мл буферу та інкубували в термостаті 1 годину при 37°C. Лізис бактеріальних клітин проводили, додаючи 0,5 мл лізисного буфера BQ1 (Machegey-Nagel, Німеччина) та інкубуючи в термостаті 1 годину при 70°C. Надалі додавали до пробірок рівний об'єм хлороформу та залишали на 15 хв, час від часу м'яко перемішуючи. Розподіл фаз проводили центрифугуванням 10 хв при 10 тис. об/хв. Верхню прозору фазу обережно відбирали в чисту пробірку, додавали рівний об'єм ізопропанолу, ретельно перемішували, інкубували 15 хв при кімнатній температурі та центрифугували 10 хв при 10 тис. об/хв.

Таблиця

**Перелік використаних праймерів та розміри відповідних продуктів ампліфікації для кожного досліджуваного виду, що міститься в мультисимбіозі**

| Вид                                      | Пара праймерів                                                         | Амплікони (п.н.) |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <i>B. adolescentis</i>                   | F 5'-GTGGCTGATAACACGACAACAGATCC-3'<br>R 5'-TTTTGAAGGCGGGGAAGATGTCCT-3' | 268              |
| <i>B. bifidum</i>                        | F 5'-ACAAGAGCTGGCTTGAAGGAGTCGTA-3'<br>R 5'-ATGTAGGATTCCTGAGCCAGATCG-3' | 304              |
| <i>B. breve</i>                          | F 5'-CCGGATGCTCCATCACAC-3'<br>R 5'-ACAAAGTGCCTTGCTCCCT-3'              | 288              |
| <i>B. longum</i>                         | F 5'-TTTCTATTGAACAGACAGGTTTGCCC-3'<br>R 5'-AAACTGATTTGCCGATTTTGCC-3'   | 268              |
| <i>B. longum subsp. infantis</i>         | F 5'-TGGGGTATTATCAACCCGGC-3'<br>R 5'-CGTCAACGATTCCAACCACG-3'           | 284              |
| <i>L. acidophilus</i>                    | F 5'-TGCAAAGTGGTAGCGTAAGC-3'<br>R 5'-CCTTCCCTCACGGTACTG-3'             | 207              |
| <i>L. brevis</i>                         | F 5'-TTTGACGATCACGAAGTGACCG-3'<br>R 5'-GCCTTGAGAGATGGTCCTC-3'          | 495              |
| <i>L. casei</i>                          | F 5'-GAAACGTGGACCTGCTGTTG-3'<br>R 5'-CAGCATCGGCTTTATTCCGC-3'           | 258              |
| <i>L. fermentum</i>                      | F 5'-AAGAATCAGGTAGTCGAAGTG-3'<br>R 5'-GCCTTGAGAGATGGTCCTC-3'           | 147              |
| <i>L. helveticus</i>                     | F 5'-GAAGTGATGGAGAGTAGAGATA-3'<br>R 5'-CTCTTCTCGGTCGCCTTG-3'           | 179 та 429       |
| <i>L. gasseri</i>                        | F 5'-GAGTGGGAGAGCACTAAAG-3'<br>R 5'-CTATTCAAGTTGAGTTTCTCT-3'           | 198 та 423       |
| <i>L. plantarum</i>                      | F 5'-GCCGCCTAAGGTGGGACAGAT-3'<br>R 5'-TTACCTAACGGTAAATGCGA-3'          | 283 та 512       |
| <i>L. salivarius</i>                     | F 5'-TTCTCGCTTTAAATGGGGGCT-3'<br>R 5'-GCTGGATTTGCCACTGACTTT-3'         | 271              |
| <i>L. lactis</i>                         | F 5'-GTACTTGTACCGACTGGA-3'<br>R 5'-GGGATCATCTTTGAGTGAT-3'              | 163              |
| <i>P. acidopropionici</i>                | F 5'-CTGGAAGCTGGCCGTCG-3'<br>R 5'-CTTGCAACACAACACATTAC-3'              | 304              |
| <i>P. freudenreichii ssp. shermanii</i>  | F 5'-GACTCGGGCTACAGACAGTG-3'<br>R 5'-TTCTCGCGCGTGTAGTCATT-3'           | 171              |
| <i>S. salivarius subsp. thermophilus</i> | F 5'-CACTATGCTCAGAATACA-3'<br>R 5'-CGAACAGCATTGATGTTA-3'               | 968              |
| <i>A. aceti</i>                          | F 5'-TGGTACGGCATTCCGGG-3'<br>R 5'-ACGCTCAATGGACCACTG-3'                | 285              |

Осад послідовно промивали за допомогою 100% та 70% розчинів етилового спирту, відповідно центрифугуючи 10 хв при 10 тис. об/хв. Промитий осад надалі висушували та зберігали при -20°C, розводячи в 200 мкл ТЕ-буфера без посередньо перед аналізом.

Праймери підбирали за допомогою програми PrimerBlast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>) згідно з правилами молекулярного дизайну, ґрунтуючись на даних повного секвенування геномів, взятих з бази даних GenBank. Так, для створення видоспецифічних праймерів (табл.) до *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium adolescentis* та *Bifidobacterium bifidum* було вибрано ділянку dnaA (1..1500). Даний ген кодує білок ініціації реплікації хромосоми та характеризується високою видоспецифічністю, присутній у всіх штаммах та не має повторів у геномі. Це дозволяє точно аналізувати кількість клітин бактерій вказаних видів у зразку.

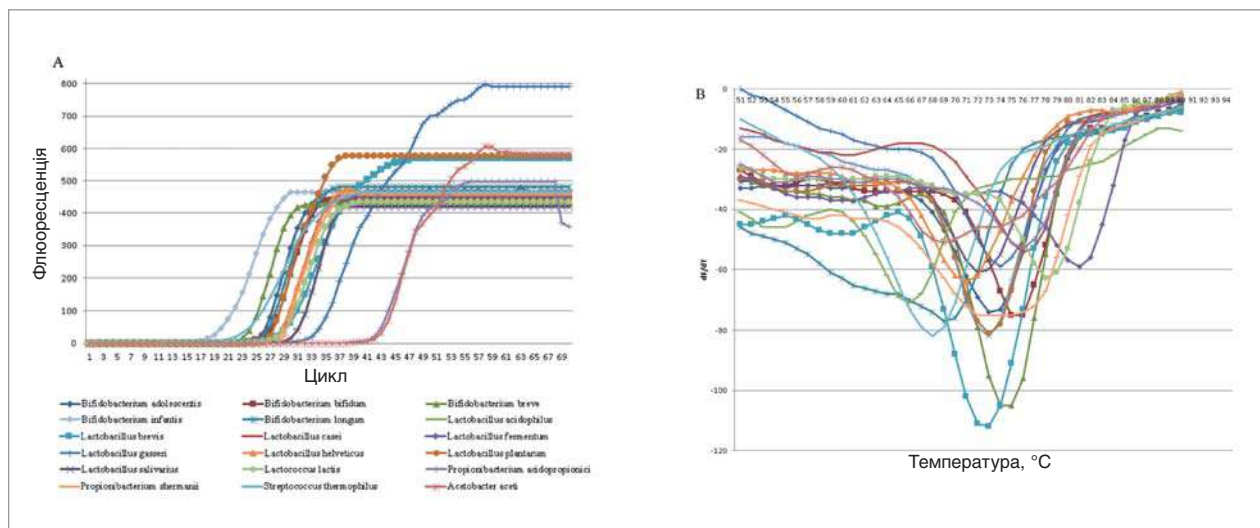
Для створення видоспецифічних праймерів (табл.) до *Bifidobacterium longum subsp. infantis* було вибрано ділянку гена β-галактозидази (400500..402500). Відсутність повторів цього гена в бактеріальному геномі дозволяє точно аналізувати кількість клітин *Bifidobacterium longum subsp. infantis* у зразку.

Порівняльний аналіз вибраних олігонуклеотидних праймерів здійснювали за допомогою програми Blast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>) для виключення фрагментів, гомологічних до ДНК споріднених та неспоріднених видів. Даний аналіз проводився за повними послідовностями геномів бактерій, доступних в GenBank.

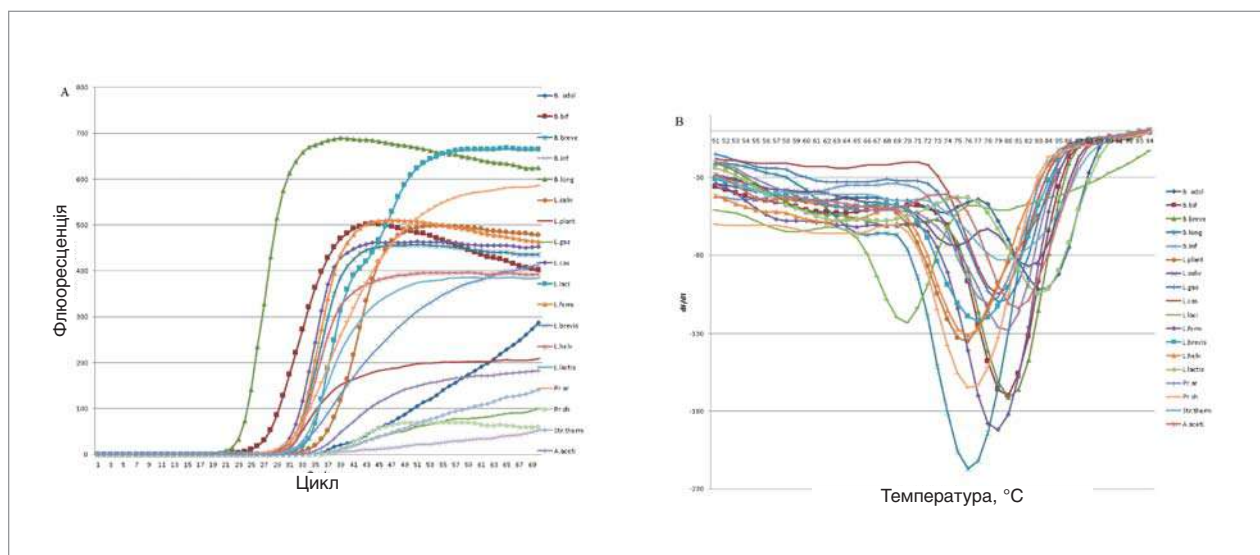
Для ідентифікації всіх інших вказаних видів було використано праймери, підібрані під час проведення попередніх наших досліджень (табл.) [1].

Кількісний аналіз складу мультисимбіотиків проводили методом ПЛР-РЧ за допомогою ампліфікатора ДТ-322 («ДНК-Технологія», Росія). Склад суміші для ПЛР: ПЛР буфер

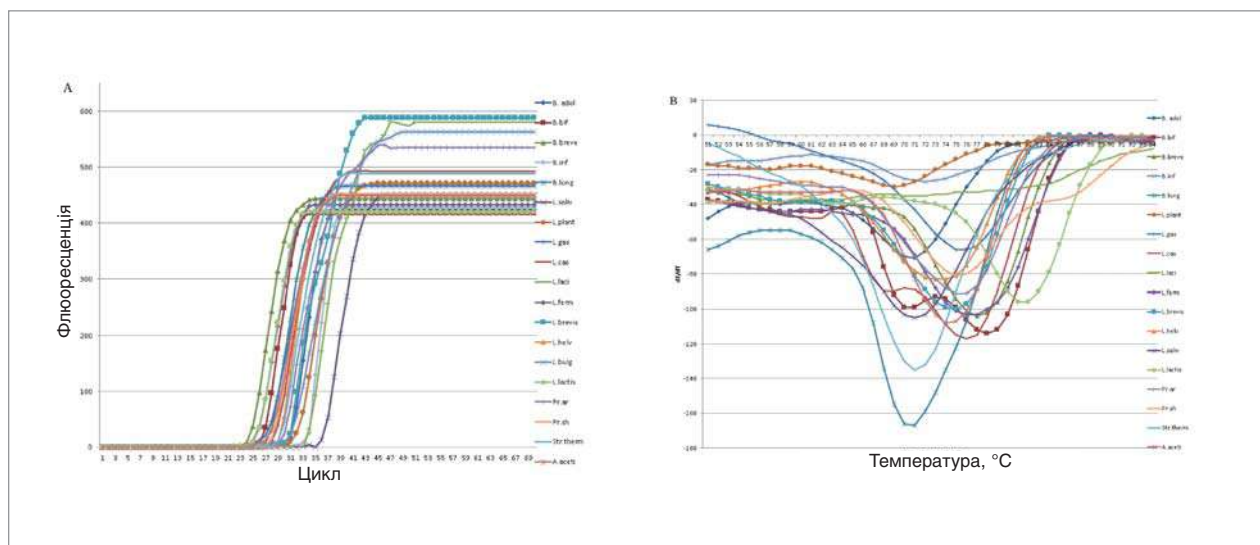




**Рис.1.** Результати ПЛР-РЧ для «Симбітер® форте-М»: А — графік залежності рівня флюоресценції від циклу; В — крива плавлення продуктів ампліфікації (графік залежності швидкості зміни рівня флюоресценції від температури)



**Рис.2.** Результати ПЛР-РЧ для «Симбітер® омега»



**Рис.3.** Результати ПЛР-РЧ для «Симбітер® форте з прополісом»

(Amplisens, Росія) — 10 мкл, суміш нуклеотидів — 2,5 мкл, прямий та зворотний праймери — по 1 мкл, Taq-полімераза (Amplisens, Росія) — 2,5 мкл, ДНК — 8 мкл. Візуалізували реакцію додаванням ZUBRgreenI (Білорусь) до ПЛР буфера в кінцевій концентрації 1х. Реакцію проводили за наступною програмою:

- 1) 1 цикл: 94°C — 5 хв;
- 2) 70 циклів: 94°C — 15 с  
58°C — 30 с (знімали флюоресценцію)  
72°C — 1 хв 30 с;
- 3) 1 цикл 72°C — 5 хв;
- 4) Крива плавлення (з 94°C до 50°C із кроком 1°C та затримкою 45 с для зняття флюоресценції);
- 5) Зберігання при 10°C.

### Результати дослідження та їх обговорення

При конструюванні полівидових симбіозів та їх дослідженні важливу роль відіграє наявність коректного методу визначення якісного та кількісного складу таких багатокомпонентних культур. Особливу актуальність це питання набуває для контролю виробництва мультипробіотиків та пробіотичних продуктів, що містять широкий видовий спектр бактерій із заявленим пробіотичним ефектом. Наші багаторічні дослідження довели, що тісні симбіотичні зв'язки між членами мультикомпонентних пробіотиків значно ускладнюють використання стандартних мікробіологічних методів ідентифікації та оцінки кількості бактерій різних видів, які в багатьох випадках формують на поживних середовищах спільні колонії [3,5–7]. Крім того, диференційне культивування та мікроскопія є досить часозатратними методами та не завжди дозволяють провести точний кількісний аналіз та в повній мірі розділити членів стійкого мутуалістичного симбіозу до окремих видів, а тим паче — штамів. Одним із перспективних напрямків вирішення цієї проблеми є використання методів молекулярної біології, зокрема таких як ПЛР та її модифікації.

Як відомо, ПЛР ґрунтується на багаторазовому виборчому копіюванні певної ділянки ДНК за допомогою специфічних ферментів в умовах *in vitro* [14]. При цьому відбувається копіювання тільки тієї ділянки, яка відповідає заданим умовам, і лише в тому випадку, якщо вона є у досліджуваному зразку, навіть в надзвичайно малих концентраціях. Така вибірковість та специфічність ПЛР досягається завдяки ретельно підібраним праймерам (зазвичай короткі, хімічно синтезовані молекули ДНК

довжиною 20–30 нуклеотидних залишків), які обмежують з двох боків послідовність, що розмножується/копіюється/ампліфікується. На сьогодні цей метод широко використовується для ідентифікації та детекції видоспецифічних генів. Проте необхідно відмітити, що використання ферментів потребує чіткого підтримання фізичних та хімічних умов для їх ефективного функціонування. Так сама ПЛР є надзвичайно чутливою до впливу широкого класу інгібіторів, таких як, наприклад, іони кальцію, феноли, спирти, полісахариди, деякі білки тощо. Така чутливість ставить певні вимоги не тільки до чистоти власне ДНК, яка використовується в дослідженнях, а загалом до самого процесу виділення цієї ДНК.

Мультипробіотики «Симбітер® форте», що були використані в даній роботі, є комплексними препаратами з раціональним поєднанням оздоровчих потенціалів живої біомаси пробіотичних бактерій і гелю смектиту глибокого очищення, а також інших біологічно активних продуктів природного походження. Введення гелю смектиту до складу мультипробіотика раціонально доповнює арсенал його властивостей новими фізіологічними активностями і значно збільшує термін зберігання живого пробіотичного препарату за рахунок протекторної дії на анаеробні бактерії [2,6,7]. Бактеріальною основою пробіотиків цієї серії є полівидовий симбіоз біфідобактерій видів: *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. longum ssp. infantis*, *B. adolescentis*, лактобацил видів: *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. brevis*, *L. gasseri*, *L. helveticus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, молочнокислих стрептококів видів: *Lactococcus lactis* і *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus*, пропіоновокислих бактерій видів: *Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii* і *P. acidipropionici*. Як було вказано раніше, дані препарати містять ряд інших біологічно активних речовин природного походження. Так, «Симбітер® форте-М» додатково містить суспензію зародків пшениці, «Симбітер® омега» містить масло льону та масло зародків пшениці, а «Симбітер® форте з прополісом» — прополіс [2,8].

Наявність сорбенту, шроту, жирів та прополісу в складі мультипробіотиків серії «Симбітер® форте» значно ускладнює процеси відмивання бактеріальних клітин та подальшого виділення та очистки ДНК. Крім того, встановлено, що смектит індукує помітне підвищення синтезу екзополісахаридів членами мультисимбіозу.

Таким чином, у ході нашої роботи першочерговим завданням було розробити уніфіковану методику відмивання клітин та виділення чистого препарату ДНК, придатного для подальшого проведення ПЛР. Деякі з основних компонентів мультипробіотика можуть ускладнювати виділення ДНК та/або виступати інгібіторами ПЛР. Так, виявилося, що наявність молока та висока кількість полісахаридів, у тому числі асоційованих з клітинною стінкою бактерій, майже унеможливує розділення клітин та окремих компонентів поживного середовища методом центрифугування. До того ж високий вміст у складі мультипробіотиків «Симбітер® форте» коротколанцюгових жирних кислот сприяє тому, що казеїн випадає у нерозчинний осад. Переведення білків молока в розчинну форму проводили шляхом підвищення рН до 8,5–9,5. Надалі іони кальцію зв'язували за допомогою EDTA та доводили рівень рН зразка до 8,0.

Відмита таким чином маса бактеріальних клітин характеризується високим вмістом полісахаридів, що ускладнює як подальший лізис клітин, так і виділення ДНК. Так, в ході попередніх досліджень вона майже завжди виділялась у суміші з цими полісахаридами, унеможливаючи проведення ПЛР. Проблему вдалося вирішити шляхом додаткової обробки зразка лізоцимом, який ферментативно відділив полісахариди від клітинної стінки, а подальше центрифугування вже дозволило відокремити бактеріальні клітини. Слід зазначити, що в ході подальшого виділення ДНК із бактеріальних клітин бажаною, проте не обов'язковою, є додаткова очистка лізату хлороформом від залишків білків (у тому числі власне лізоциму) та полісахаридів. Очищену ДНК в подальшому використовували для якісної та кількісної оцінки бактеріального складу мультипробіотичних препаратів.

Існують способи ідентифікації представників родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* та *Acetobacter* методами ПЛР. Вони ґрунтуються, переважно, на ампліфікації специфічних ділянок кластеру генів, які кодують 5S, 16S, 23S субодиниці бактеріальної рибосоми, спейсери між ними та ген *lacZ* [10–13,18,19]. Висока консервативність рибосомального кластеру генів дозволила розробити праймери для ідентифікації не тільки окремих видів та підвидів, але й загалом родів пробіотичних бактерій. Водночас така консервативність може спричинювати

появу хибно-позитивних результатів для деяких штамів, а різна копійність цих генів не тільки у різних видів, але й у різних штамів ускладнює їх використання для достовірного аналізу кількості бактеріальних клітин у дослідних зразках.

Раніше нами було запропоновано спосіб визначення наявності ДНК пробіотичних бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* та *Acetobacter*, який ґрунтується на ПЛР, з використанням праймера до ділянки одного з генів рибосомального оперону, що кодує синтез 16S субчастинки рибосомальної РНК [4]. До недоліків вказаного способу слід віднести високу консервативність гена 16S рРНК, що може ускладнювати процес видової ідентифікації та точну кількісну оцінку бактеріального складу.

Генотипи *Bifidobacterium longum subsp. longum* та *Bifidobacterium longum subsp. infantis* є високоомологічними [17]. Це майже унеможливує використання висококонсервативних генів рибосомального оперону в якості мішеней для ідентифікації методом ПЛР. Ідентифікація бактерій видів *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium adolescentis* та *Bifidobacterium bifidum* за допомогою праймерів, запропонованих у літературі, також була малоефективною, особливо для кількісного аналізу. Тому для вищевказаних видів бактерій нами було спроектовано та синтезовано відповідні пари специфічних праймерів (детальніше див. методи та табл.).

Результати ПЛР-РЧ для «Симбітер® форте-М», «Симбітер® омега» та «Симбітер® форте з прополісом» наведено на рис. 1, 2 та 3 відповідно. На рисунках представлено графік залежності рівня флюоресценції від циклу (А) та графік кривої плавлення продуктів ампліфікації (Б). Полімеразна ланцюгова реакція для всіх зразків проходить успішно з достатнім рівнем ефективності. Запропонований нами метод отримання ДНК із вказаних зразків дозволяє уніфікувати подібні дослідження та характеризується високим рівнем повторюваності, відповідаючи основним вимогам проведення регулярних якісних та кількісних аналізів вмісту компонентів мультисимбіозів у зразках із високим вмістом інгібіторів ПЛР. Слід зазначити, що у випадку «Симбітер® омега» спостерігались дещо гірші рівні ефективності ПЛР (рис.2), що можна пояснити наявністю олії у зразках. Проте результати отримані для цього препарату є достовірними та так само характе-

ризуються високим рівнем повторюваності в ході повторних експериментів.

Кількісний розрахунок вмісту окремих членів мультисимбіозів у досліджених зразках проводили з використанням розроблених нами раніше методів [1]. Результати, отримані методом ПЛР, у повній мірі узгоджувались із даними, отриманими мікробіологічними методами дослідження.

### Висновки

Таким чином, у ході нашої роботи було розроблено спосіб якісного та кількісного

визначення видового складу мультикомпонентного пробіотика, що містить представників 18 видів бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* та *Acetobacter* за допомогою специфічних праймерів методом ПЛР у режимі реального часу. Даний метод дозволяє проводити швидко та точну оцінку зразків в умовах присутності різноманітних інгібіторів ПЛР.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Кітам ВО, Літовченко ОВ, Коробка ВЛ, Шевченко ЛМ, Шевченко ТВ, Янковський ДС, Димент ГС. Спосіб якісного та кількісного визначення вмісту видового складу багатокомпонентних бактеріальних препаратів за допомогою специфічних праймерів методом полімеразної ланцюгової реакції реального часу. Патент № 115774. Україна (корисна модель), МПК C12N1/20, C12R1/01. — Дата подання заявки: 17.11.2016.
2. Широбоков ВП, Янковський ДС, Димент ГС. Спосіб одержання пробіотика Симбітер-форте. Патент № 34782 Україна (корисна модель) A61K35/74, A23C9/12, C12N1/20 — Заявл. 07.03.2008, опубл. — 26.08.2008, Бюл. №16.
3. Широбоков ВП, Янковський ДС, Димент ГС. (2008). Перспективи використання бентоніта в створенні нових видів мультипробиотиків. Современная педиатрия. 4(21): 143–154.
4. Янковський ДС, Заець ВН, Зварич ВА, Кітам ВО, Димент ГС. (2012). Использование метода полимеразной цепной реакции для идентификации бактериального состава мультикомпонентных пробиотиков. Современная педиатрия. 6(46): 65–68.
5. Широбоков ВП, Янковський ДС, Димент ГС. (2014). Микробы в биогеохимических процессах, эволюции биосферы и существовании человечества. — Киев: ФЛП Верес ОИ: 464.
6. Широбоков ВП, Янковський ДС, Димент ГС. (2015). Оздоровительные средства на основе смектита. Лікарська справа. 1(2): 3–9.
7. Янковський ДС, Широбоков ВП, Димент ГС. (2011). Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. Киев: Червона Рута-Турс: 169.
8. Янковський ДС, Широбоков ВП, Димент ГС. (2017). Микробиом. Киев: ФЛП Верес ОИ: 640.
9. Blajotta G, Pepe O, Mauriello G, Villani F, Andolfi R. (2002). 16S-23S rDNA inter-genic spacer region polymorphism of *Lactococcus garvieae*, *Lactococcus raffinolactis* and *Lactococcus lactis* as revealed by PCR and nucleotide sequence analysis. System. Appl. Microbiol. 25: 520–527.
10. Hyuk-Sang Kwon, Eun-Hee Yang, Seung-Hun Lee, Seung-Woo Yeon et al. (2005). Rapid identification of potentially probiotic *Bifidobacterium* species by multiplex PCR using species-specific primers based on the region extending from 16S rRNA through 23S rRNA. FEMS Microbiology Letters. 250(1): 55–62.
11. Lick S, Keller M, Bockelmann W, Heller KJ. (1996). Rapid identification of *Streptococcus thermophilus* by primer-specific PCR amplification based on its *lacZ* gene. System. Appl. Microbiol. 19: 74–77.
12. Markiewicz L, Biedrzycka E. (2005). Identification of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species with PCR applied to quality control of fermented dairy beverages. Pol J Food Nutr Sci. 14/55(4): 359–365.
13. Reid G, Gadir AA, Dhir R. (2019). Probiotics: Reiterating What They Are and What They Are Not. Front Microbiol. 10: 424. doi: 10.3389/fmicb.2019.00424
14. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ et al. (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science. 239: 487–491.
15. Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, John R. (2012). PCR inhibitors-occurrence, properties and removal. Journal of applied microbiology. 113(5): 1014–26.
16. Stinson LF, Boyce MC, Payne MC, Keelan JA. (2019, Jun 04). The Not-so-Sterile Womb: Evidence That the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth. Frontiers in Microbiology. 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01124>.
17. Srutkova D, Spanova A, Spano M, Drab V et al. (2011). Efficiency of PCR-based methods in discriminating *Bifidobacterium longum* ssp. *longum* and *Bifidobacterium longum* ssp. *infantis* strains of human origin. Journal of Microbiological Methods. 87(1): 6–10.
18. Tilsala-Timisjarvi A, Alatosava T. (2001). Characterization of the 16S-23S and 23S-5S rRNA intergenic spacer regions of dairy propionibacteria and their identification with species-specific primers by PCR. Int J Food Microbiol. 68: 45–52.
19. Tokunaga H, Tanaka H, Hashiguchi K, Nagano M et al. (2009). Rapid detection of acetic acid bacteria in the traditional pot-fermented rice vinegar Kurozu. Food Sci. Technol. Res. 15(6): 587–590.
20. Yankovsky DS, Shirobokov VP, Dymment GS. (2018). Innovation Technologies For Human Microbiome Improvement. Sci innov. 14(6): 11–21.
21. Yankovsky DS, Shirobokov VP, Dymment GS. (2019). The role of microbiome in the formation of child health (literature review). Modern Pediatrics Ukraine. 5(101): 64–111. doi 10.15574/SP.2019.101.64

### Відомості про авторів:

**Кітам Володимир Олегович** — магістр біологічних наук, н.с. наукового центру НВК «О.Д. Пролісок». Адреса: вул. Софіївська, 17-а, с. В. Вільшанка, Васильківський р-н, Київська обл. <https://orcid.org/0000-0002-4596-7755>

**Янковський Дмитро Станіславович** — д.б.н., проф., генеральний директор НВК «О.Д. Пролісок». Адреса: вул. Софіївська, 17-а, с. В. Вільшанка, Васильківський р-н, Київська обл. <https://orcid.org/0000-0003-2780-5194>

**Широбоков Володимир Павлович** — д.мед.н., проф., акад. НАН та НАМН України, зав. каф. мікробіології, вірусології і імунології НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. Перемоги, 34. <https://orcid.org/0000-0002-7474-5895>

**Димент Галина Семенівна** — к.тех.н., директор наукового центру НВК «О.Д. Пролісок». Адреса: вул. Софіївська, 17-а, с. В. Вільшанка, Васильківський р-н, Київська обл. <https://orcid.org/0000-0002-6187-0152>, 067-249-01-44

**Літовченко Олександр Вікторович** — бакалавр біотехнології, ст. лаборант наукового центру НВК «О.Д. Пролісок». Адреса: вул. Софіївська, 17-а, с. В. Вільшанка, Васильківський р-н, Київська обл. <https://orcid.org/0000-0003-0020-8920>

**Шевченко Тетяна Вікторівна** — бакалавр біотехнології, лаборант наукового центру НВК «О.Д. Пролісок». Адреса: вул. Софіївська, 17-а, с. В. Вільшанка, Васильківський р-н, Київська обл. <https://orcid.org/0000-0003-4128-1980>

Стаття надійшла до редакції 02.12.2019 р.; прийнята до друку 11.03.2020 р.



УДК 930.24: 616-053.7:616.72-002.77

**А.Б. Волосянко, М.Й. Рейтмаєр, Л.Я. Іванишин**

## Історія терміну «ювенільний ревматоїдний артрит», його еволюція та сучасне трактування

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):83-88; doi 10.15574/SP.2020.106.83

**For citation:** Volosyanko A.B., Reitmeyer M.I., Ivanyshyn L.Ya. (2020). History of the term «juvenile rheumatoid arthritis», its evolution and modern interpretation. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 83-88. doi 10.15574/SP.2020.106.83

В історичній послідовності викладено основні етапи розвитку дитячої ревматології з особливим ухилом на передумови виникнення терміну «ювенільний ревматоїдний артрит». Зазначено причини виокремлення цього захворювання з аналогічної патології суглобів у дорослих. Показано еволюцію номенклатури ювенільного ревматоїдного артриту, починаючи з 1946 року і до наших днів. Окремо розглядаються причини введення терміну «ювенільний ідіопатичний артрит». Викладено класифікаційні та термінологічні розбіжності щодо патології у різних країнах світу. Показано внесок визначних вчених та міжнародних організацій у вивчення цієї проблеми. Звертається увага на проблемні питання трактування номенклатури хронічних захворювань суглобів дітей в Україні і світі. Зроблено припущення, що вже найближчим часом буде запропоновано нову номенклатурну та класифікаційну платформу ювенільних артритів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, ревматологія, ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний ідіопатичний артрит.

### History of the term «juvenile rheumatoid arthritis», its evolution and modern interpretation

**A.B. Volosyanko, M.I. Reitmeyer, L.Ya. Ivanyshyn**

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

In the historical sequence, the main stages of the development of pediatric rheumatology with a particular bias on the prerequisites of the term «juvenile rheumatoid arthritis» are outlined. The reasons of isolation of this disease from the similar pathology of joints in adults are indicated. The evolution of the nomenclature of juvenile rheumatoid arthritis from 1946 to the present day is shown. The reasons for the introduction of the term «juvenile idiopathic arthritis» are discussed separately. The current classification and terminological differences of pathology in different countries of the world are outlined. The contribution of distinguished scientists and international organizations who are most involved in the study of this problem is pointed out. Attention is drawn to the problematic issues of interpretation of the problem of nomenclature of chronic diseases of joints of children in Ukraine and in the world. It is suggested that in the near future a new nomenclature and classification platform for juvenile arthritis will be proposed.

The authors declare no conflict of interest.

**Key words:** children, rheumatology, juvenile rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis.

### История термина «ювенильный ревматоидный артрит», его эволюция и современная трактовка

**А.Б. Волосянко, М.Й. Рейтмаєр, Л.Я. Іванишин**

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

В исторической последовательности изложены основные этапы развития детской ревматологии с особым уклоном на предпосылки возникновения термина «ювенильный ревматоидный артрит». Указаны причины выделения этого заболевания из аналогичного поражения суставов у взрослых. Показана эволюция номенклатуры ювенильного ревматоидного артрита, начиная с 1946 года и до наших дней. Отдельно рассматриваются причины введения термина «ювенильный идиопатический артрит». Изложены существующие на сегодня классификационные и терминологические расхождения относительно этой патологии в разных странах мира. Показан вклад выдающихся ученых и международных организаций в изучение этой проблемы. Обращается внимание на проблемные вопросы трактовки и номенклатуры хронических заболеваний суставов детей в Украине и мире. Высказано предположение, что уже в ближайшее время будет предложена новая номенклатурная и классификационная платформа ювенильных артритов.

Автори заявляють об отсутствиі конфлікту інтересів.

**Ключевые слова:** дети, ревматология, ювенильный ревматоидный артрит ювенильный идиопатический артрит.

**Ю**венільний ревматоїдний артрит (ЮРА) — самостійна нозологічна форма, хронічне аутоімунне системне запальне захворювання сполучної тканини, яке розпочалося у дитини до 16-літнього віку, із переважним ураженням суглобів у вигляді ерозивно-деструктивного прогресуючого поліартриту та наступною деформацією суглобів із можливим залученням у патологічний процес інших органів та систем [1]. Патоморфологічною основою хвороби є формування пануса (васкуляризованого хряща), який поступово виповнює порожнину суглоба, що в кінцевому підсумку призводить до виникнення

контрактур з повною чи частковою втратою функціональної активності опорно-рухового апарату.

У чинному наказі МОЗ України №832 від 22.10.2012 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» зазначено, що «ювенільний ревматоїдний артрит [ЮРА, M08.0] — системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в опорно-руховому апараті, в основі якого лежить дисфункція імунної системи, виражена автоагресія, що веде до

розвитку патологічних імунних реакцій. Початок захворювання — до 16 років. В той час в інших країнах використовують визначення ILAR [International League of Associations for Rheumatology [ILAR]] — ювенільний ідіопатичний артрит [ЮІА]» [5].

В історичному аспекті номенклатурна термінологія ревматоїдного ураження суглобів, як, власне, і сам факт виникнення дитячої ревматології, пройшли тривалий шлях свого становлення. Добре відомо, що ревматоїдоподібні захворювання існували ще у прадавніх людей. На це чітко і недвозначно вказують результати сучасних археологічних досліджень скелетних артефактів, що були зібрані практично на всіх материках Земної кулі [22]. Проте перший історично науково визнаний опис захворювання, яке ми зараз трактуємо як ревматоїдний артрит (РА), належить Августину Джейкобу Ландре-Бове (A.J. Landre-Beauvais). У 1800 р. він представив свою дисертаційну роботу, присвячену результатам спостереження за дев'ятьма пацієнтами хоспісу м. Парижа, у яких ураження суглобів не могли бути клінічно пояснені відомими на той час хворобами опорно-рухового апарату (наприклад, такими як подагра, ревматизм або остеоартрит). Вчений назвав цю патологію «астенічною подагрою» [25].

Наступна віха у розвитку уявлень про ревматоїдне ураження суглобів належить родині лондонських лікарів Гарродів. Батько, сер Альфред Гаррод (A.B. Garrod) у 1859 р. опублікував свій «Трактат про природу подагри та ревматичної подагри (The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout)» [19]. У ньому він вперше, на основі дослідження наявності сечової кислоти в крові і сечі напівкількісним методом, розмежував подагру та інші хронічні ураження суглобів. До речі, це був перший біохімічний клінічний тест в історії медицини.

Ще більш вагомий внесок у розвиток ревматологічної науки вклав його син, Арчибальд Гаррод (A.E. Garrod). Видана ним у 1890 р. книга «Трактат з ревматизму та ревматоїдного артрити (A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis)» стала по-справжньому революційною подією [20]. З одного боку, вперше в історії було введено в дію існуючу і до сьогодні назву РА, а з іншого, на основі детального вивчення археологічних знахідок, А. Гаррод молодший також вперше зробив висновок про стародавнє походження цієї хвороби [16].

Паралельно, з другої половини XIX століття, починають накопичуватися дані і про можливість хронічних захворювань суглобів у дітей. У 1864 р. французький лікар М. Корніл (M.V. Cornil) оприлюднив результати клінічного спостереження за 29-річною пацієнткою: він звернув увагу на те, що ознаки важкого запального процесу в суглобах у хворої виникли ще в дитячому віці [13]. Згодом М. Діамантбергер (M.S. Diamantberger), будучи помічником лікаря в шпиталі Ротшильда (м. Париж), спостерігав кілька випадків хронічного суглобового «ревматизму» у дітей. Оскільки на той час не було даних про можливість виникнення цього захворювання у підлітків, головний лікар цієї установи доручив йому вивчити та оцінити всі відомі на той час випадки [23]. М. Діамантбергер опрацював літературні дані про 34 випадки ураження суглобів у дитячому віці у Франції, Німеччині та Англії та проаналізував історії хвороби чотирьох своїх пацієнтів. Дослідження було завершено у 1890 р. і у вигляді дисертації «Новий ревматизм (деформівний поліартрит) у дітей (Rheumatisme nouveau (polyarthrite deformante) chez les enfants)» оприлюднені в 1891 р. [15]. Тоді вперше було акцентовано увагу на можливості ураження органів зору, хребта, скронево-нижньощелепних суглобів та переважання захворюваності в осіб жіночої статі.

Наприкінці XIX століття (1897 р.) величезний прорив у розвитку дитячої ревматології здійснив англієць сер Джордж Фредерік Стілл (G.F. Still). У своїй роботі «Про форму хронічних суглобових захворювань у дітей (On a form of chronic joint diseases in children)» він вперше описав не тільки клінічний перебіг особливої форми хронічного артрити з ознаками системних порушень (лихоманкою, збільшенням лімфатичних вузлів, печінки, селезінки), але й, будучи професійним патологоанатомом, детально охарактеризував морфологічні зміни суглобів з притаманною РА деструкцією хряща та контрактурами суглобів [36]. Як вважають історики, єдиним недоліком дослідження стала відсутність будь-яких даних про один з найвагоміших клінічних симптомів захворювання — специфічний висип на шкірі. Вочевидь, пояснення цьому доволі просте — на той час Д.Ф. Стілл у лікарні для хворих дітей м. Лондона займав посаду рядового реєстратора і, зазвичай, працював зранку, в той час як шкірні прояви хвороби виникають у вечірній (нічний) час. Втім, це не завадило йому стати

світовою знаменитістю: у 1903 р. він був обраний почесним членом Американського педіатричного товариства, а один з варіантів системного варіанту ЮРА і сьогодні носить назву хвороби Стілла (ХС) (шифр МКХ 10 — М.08.2).

Як і все нове, згадані значущі в історії ревматології термінологічні зміни сприймалися медичною спільнотою надто повільно. Знадобилося кілька десятків років, допоки британське міністерство охорони здоров'я у 1922 р. прийняло назву РА як офіційне позначення цієї хвороби, а Американська асоціація ревматизму (нині Американський коледж ревматології (ACR)) взагалі затвердила цей термін тільки у 1941 році.

Перша половина XX ст. ознаменувалася створенням (переважно у США) медичних закладів для діагностики та лікування хронічних ревматичних захворювань у дітей (Будинок Доброго Самарянина в Бостоні, Будинок Ірвінгтона в штаті Нью-Йорк і Ла-Рабіда в Чикаго) [33]. У Європі перше спеціалізоване відділення по догляду за дітьми із хронічною ревматичною патологією було створено у 1947 р. поблизу англійського с. Таплоу (Taplow). Згодом цей підрозділ став провідним науковим центром не тільки для англійських фахівців, але і стипендіатів із багатьох країн світу. Достатньо нагадати, що в ньому проходили підготовку та підвищували свою кваліфікацію такі провідні ревматологи AGR, як Д. Баум (J. Baum), Д. Кейсіді (J. Cassidy), Ч. Фінк (C. Fink), В. Хансон (V. Hanson), Р. Петті (R. Petty), Д. Шаллер (J. Schaller) та багато інших. З історичної точки зору створений в Таплоу науковий відділ зі своєю Радою медичних досліджень ревматизму на чолі із професором Е. Байвотерсом (E. Bywaters) відобразив перші міжнародні зусилля, спрямовані на вивчення дитячої ревматології [33]. До речі, перше спеціалізоване дитяче ревматологічне відділення на території колишнього Радянського Союзу, до якого на той час входила Україна, було відкрито в Москві тільки в 1958 р. Його очолила А.В. Долгополова. Пізніше, наприкінці 70-х років, вона стала одним із співавторів так званих Східно-Європейських діагностичних критеріїв ЮРА.

Знакова подія відбулася у 1940 р.: двоє американських лікарів Б. Комрі і Д.Л. Холландер (B. Comroe, J.L. Hollander) запропонували назву нової на той час лікарської спеціальності — ревматолог [26].

Безумовно, підвищена зацікавленість науковців та практикуючих лікарів до вивчення захворювань опорно-рухового апарату в середині XX століття не могла не позначитися і на розвитку дитячої ревматології. Саме у цей час, у 1946 р., хронічні запальні захворювання суглобів у дітей отримали свою оригінальну, хоча, як виглядає сьогодні, багато в чому об'єднану назву — ЮРА. Це сталося завдяки публікації американських вчених Ж. Косса та Р. Бутса (Koss J.A. and Boots R.H.) — «Ювенільний ревматоїдний артрит» (Juvenile Rheumatoid Arthritis), у якій автори вперше виокремили це захворювання з іншої нозологічної одиниці — РА, акцентувавши увагу на суттєвих розбіжностях перебігу даної патології у дорослих і дітей [14].

Однак до остаточного визнання дитячої ревматології як окремої галузі медицини було потрібно ще довгих 25 років. За цей період часу, насамперед завдяки постійному зростанню кількості педіатричних ревматологічних відділень, як у Північній Америці, так і в більшості країн Європи, все більше зростало розуміння необхідності створення високоспеціалізованих наукових центрів. Безумовний пріоритет у реалізації цієї ідеї належить американським вченим: у 1971 р. Американська асоціація ревматизму створила Підкомітет з питань з'ясування критеріїв класифікації ЮРА [33], а вже через два роки науковці цієї експертної групи опублікували перші результати своєї роботи [10].

Ще через три роки, у березні 1976, Американська асоціація ревматизму організувала і провела наукову конференцію з дитячих ревматичних захворювань у Парк-Сіті, США. За її підсумками були опубліковані узагальнені тези, які стали своєрідною квінтесенцією тодішніх наукових знань із дитячої ревматології у Сполучених Штатах [34]. Цікаво, що, за даними одного із засновників Підкомітету з питань з'ясування критеріїв класифікації ЮРА та організаторів конференції доктора Д. Шаллера (J. Schaller), на всій території країни фахівців цієї спеціальності в той час було не так і багато — не більше 30 осіб [33].

Початок об'єднання дитячих ревматологів у Європі датується 1977 роком. Саме тоді в м. Осло (Норвегія) відбувся спільний семінар фахівців Європейської протиревматичної ліги (EULAR) та Всесвітньої організації охорони здоров'я. Основною темою обговорення стали

питання номенклатури та класифікації артритів у дітей [38]. Було прийнято консенсусне рішення про введення в клінічну практику нового терміну — «ювенільний хронічний артрит» (ЮХА). Це була нова європейська назва практично всіх хронічних артритів, які виникали в осіб до досягнення ними 16 років.

Звісно, ця подія призвела до розбіжностей у трактуванні того чи іншого захворювання суглобів на Європейському і Американському континентах. Слід зазначити, що власне протиріччя у класифікаційних та діагностичних підходах між двома провідними ревматологічними школами — EULAR та ACR — було тільки два, проте важливі. Так, американці не ототожнювали термін ЮРА зі спондилоартритом, артритом з ентезитами, псоріатичним артритом, а європейці не визнавали ЮРА, негативного за ревматоїдним фактором (РФ) [31].

З метою подолання ситуації, що склалася, у 1992 р. в Атланті (США) зібралася група експертів для уточнення основних рекомендацій щодо уніфікації класифікаційних та діагностичних критеріїв артритів у дитинстві, а вже у 1993 р. у м. Барселона (Іспанія) під егідою Міжнародної Ліги асоціацій з ревматології (ІЛАР) робота у цьому напрямку була продовжена представниками з інших континентів, а не тільки зусиллями європейських та американських науковців. У 1994 р. на Першому засіданні цільового спеціалізованого комітету ІЛАР в Сантьяго (Чилі) був запропонований новий термін — «ювенільний ідіопатичний артрит» (ЮІА) та запропоновані його діагностичні критерії [18]. І хоча вони двічі переглядалися — у м. Дурбан (Південна Африка, 1997 р.) та, пізніше, у м. Едмонтон (Канада, 2001 р.), зрештою були рекомендовані до повсюдного проведення наукових досліджень та впровадження в клінічну практику. Важливо, що згідно з класифікацією ІЛАР (1997 р.), терміни ЮРА та ЮХА було повністю вилучено — практично всі артрити з хронічним перебігом у дітей були названі ЮІА.

У широкому розумінні термін «ЮІА» дуже узагальнюючий: він об'єднує у собі сім доволі гетерогенних нозологічних одиниць хронічних захворювань суглобів, які за своїм походженням, патогенезом, перебігом і прогнозом є надто різними [30]. Власне, в цю групу входить і ЮРА, який у даному випадку не має власної оригінальної назви і може входити до системного артрититу, негативного за РФ поліартриту,

позитивного за РФ поліартрититу та персистуючого чи прогресуючого олігоартрититу [21]. Такий розподіл хронічних артритів у дітей є далеко неоднозначним і наразі викликає чимало дискусій та запитань [2–4,6–9,11,14,17,21,24,27,29,37].

Втім, незалежно від терміну, яким користуються фахівці в різних країнах світу, на даний час існує чіткий міжнародний стандарт стосовно верифікації ЮІА, у т.ч. ЮРА. Він передбачає неухильне дотримання трьох основних вимог:

- діагноз встановлюється у дітей з болем, набряком, підвищенням місцевої температури, болючістю та/або зменшенням об'єму рухів в одному або декількох суглобах, що тривають понад шість тижнів;
- на даний час не існує жодного специфічного лабораторного чи імуносерологічного діагностичного тесту для ідентифікації ЮРА чи ЮІА (наприклад, підвищений рівень С-реактивного білка (С-РБ) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ); виявлення РФ, антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (аЦЦП), антитіл до циклічного цитрулінового віметину (аЦЦВ), антинуклеарних антитіл (АНА), людського лейкоцитарного антигену (HLA) підтипу В27 та багато інших), а їхні нормальні значення аж ніяк не виключають вірогідність такого діагнозу;
- ЮРА та ЮІА — діагнози виключення: у дебюті хвороби всі діагностичні зусилля необхідно спрямовувати на виключення інших потенційних факторів розвитку тривалого запального процесу в суглобах, насамперед онкологічних, інфекційних, ортопедичних.

Важливо підкреслити: загальноприйняті підходи стосовно ідентифікації ЮРА чи ЮІА не можуть підмінити доволі специфічних діагностичних критеріїв ЮРА в контексті виділення його як окремої нозологічної одиниці.

Безумовно, будь-яка новостворена класифікація не може бути ідеальною і повністю придатною до практичного використання. На сьогодні ціла низка потужних національних асоціацій ревматологів-педіатрів і авторитетних міжнародних організацій не припиняють дискусії стосовно номенклатури хронічних захворювань патології суглобів у дітей, їхньої класифікації, етіології, патогенезу, особливостей клінічних проявів, надійних та безпечних схем лікування, інших методів ефективного



впливу на якість життя хворих дітей. Серед таких структур особливо слід відмітити:

- організацію міжнародних досліджень у галузі дитячої та підліткової ревматології (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO). Вона заснована у 1996 р. 14 європейськими країнами. Пріоритетним завданням є міжнародні клінічні випробування стосовно оптимізації і стандартизації лікування дітей із дитячими ревматичними захворюваннями, оцінкою його ефективності та вивченням безпеки медикаментозної терапії;
- європейське товариство з дитячої та підліткової ревматології (Paediatric Rheumatology European Society, PRES). Метою його членів є поширення знань про ревматичні захворювання у дитячому та підлітковому віці, заохочення до проведення наукових досліджень у цій галузі, інформування шляхом видання матеріалів наукових конференцій, видання керівних настанов і стандартів належної клінічної практики для підготовки лікарів;
- у 2002 р. створена спільна американсько-канадська група — дослідницький альянс артрити і ревматології (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, CARRA). Основна мета — проведення широкомасштабних наукових досліджень з метою запобігання і лікування дитячих ревматичних захворювань шляхом збору інформації про дітей, підлітків і молодих дорослих, щоб зрозуміти основні характеристики та довгострокові наслідки цієї патології та з'ясувати ефективність і без-

печність протиревматичних препаратів, які використовуються на даний час.

Найбільш плідно останніми роками в напрямку діагностичного трактування хронічних захворювань суглобів у дітей працює експертна група фахівців PRINTO [32,35]. Очевидно, що вже найближчим часом буде запропоновано нову номенклатурну та класифікаційну платформу діагностики ЮА [28], яка буде поєднувати всі найкращі досягнення ACR, UELAR та ILAR. Перші кроки до цього вже здійснюються: у 2019 р. спільна група провідних фахівців найповажніших науково-практичних дитячих протиревматичних установ світу (окрім Австралії) закликала «гармонізувати ... процес із забезпечення нових обґрунтованих критеріїв, заснованих на доказах, для виявлення різних захворювань, що входять під парасольковий термін ЮІА. Метою є виявлення однорідних утворень та відмежування їх від тих розладів, які спостерігаються як у дітей, так і у дорослих, від тих, що спостерігаються лише у дітей [28]». Безперечно, ця теза повною мірою стосується і ЮРА.

Однак сьогодні дитячий ревматологічний світ у поглядах на ювенільні артрити (ЮА) розділився на три великі групи: у Північній Америці та Японії у внутрішній практиці активно продовжують використовувати класифікацію ACR, на європейському континенті — EULAR та ILAR, в інших країнах світу класифікації та терміни прийняті відповідно до національних рекомендацій залежно від місцевих усталених поглядів і традицій. Очевидно, остаточну крапку над «і» поставить час та науковий прогрес.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Berezhnyy VV, Marushko TV, Hlyadyelova NP, Herman OB. (2015). Dyferentsiyna diahnozyka reaktyvnoho i yuvenil'noho revmatoyidnoho artrytu u ditey. Zbirnyk naukovykh prats' spivrobotnykiv NMAPO imeni PL Shuryka. 24(3): 239–244 [Бережний ВВ, Марушко ТВ, Гляделова НП, Герман ОБ. (2015). Диференційна діагностика реактивного і ювенільного ревматоїдного артрити у дітей. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 24(3): 239–244].
2. Kovalenko VM, Omel'chenko LI, Yaremenko OB ta spivavt. (2016). Spadkoyemnist' ta efektyvnist' terapiyi yuvenil'noho idiopatychnoho artrytu: napryamky personifikovanoj terapiyi. Ukrayins'kyi revmatolohichnyy zhurnal. 2: 9–16. <http://lib.inmeds.com.ua:8080/jspui/handle/lib/1961> [Коваленко ВМ, Омельченко ЛІ, Яременко ОБ та співавт. (2016). Спадкоємність та ефективність терапії ювенільного ідіопатичного артрити: напрямки персоналізованої терапії. Український ревматологічний журнал. 2: 9–16. <http://lib.inmeds.com.ua:8080/jspui/handle/lib/1961>].
3. Kovalenko VM, Shuba NM, Yaremenko OB, Omel'chenko LI ta spivavt. (2016). Dyskusijni pytannya obgruntuvannya statusu diahnozu «yuvenil'nyy revmatoyidnyy artryt» v katehoriyi dorosloho naselennya u vypadkakh debyutu khvoroby v dytyachomu ta pidlitkovomu vitsi. Ukrayins'kyi revmatolohichnyy zhurnal. 63(1): 21–24. <http://ir.nmapo.edu.ua:8080/jspui/bitstream/lib/1959/1/> [Коваленко ВМ, Шуба НМ, Яременко ОБ, Омельченко ЛІ та співавт. (2016). Дискусійні питання обґрунтування статусу діагнозу «ювенільний ревматоїдний артрит» в категорії дорослого населення у випадках дебюту хвороби в дитячому та підлітковому віці. Український ревматологічний журнал. 63(1): 21–24. <http://ir.nmapo.edu.ua:8080/jspui/bitstream/lib/1959/1/>].
4. Marushko TV. (2011). Yuvenil'nyy revmatoyidnyy artryt v praktytsi likaryapediatra. Zdorov'ya Ukrainy. Tematychnyy nomer: 26–28 [Марушко ТВ. (2011). Ювенільний ревматоїдний артрит в практиці лікаря-педіатра. Здоров'я України. Тематичний номер: 26–28].
5. MOZ Ukrainy. (2012). Pro zatverdzhennya Unifikovanoho klinichnoho protokolu medychnoyi dopomohy dityam, khvorym na yuvenil'nyy artryt. Nakaz vid 22.10.2012 r. № 832 [https://zakononline.com.ua/documents/show/10186\\_\\_10186](https://zakononline.com.ua/documents/show/10186__10186) [МОЗ України. (2012). Про затвердження

- ня Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит. Наказ від 22.10.2012 р. № 832 [https://zakononline.com.ua/documents/show/10186\\_\\_\\_10186](https://zakononline.com.ua/documents/show/10186___10186).
6. Oshlyans'ka OA, Omel'chenko LI, Okhotnikova OM. (2017). Pomylky menedzhmentu yuvenil'nykh artrytiv. Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektoholohiya. 99(2): 67–78 [Ошлянська ОА, Омельченко ЛІ, Охотнікова ОМ. (2017). Помилки менеджменту ювенільних артритів. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 99(2): 67–78].
  7. Rev'yats'kyu Yu. (2013). Problemi pytannya farmatsevtichnoyiffdomohy khvorym na yuvenil'nyy revmatoyidnyy artryt. Zaporozhskyy medytynskyy zhurnal. 79 (4): 45–47. <http://journals.uran.ua/index.php/2306-45/article/viewFile/16838/14523> [Рев'яцький Ю. (2013). Проблеми питання фармацевтичної допомоги хворим на ювенільний ревматоїдний артрит. Запорозький медичний журнал. 79(4): 45–47. <http://journals.uran.ua/index.php/2306-45/article/viewFile/16838/14523>].
  8. Reytmayer MY. (2012). Yuvenil'nyy revmatoyidnyy artryt: suchasni terminologichni, klasyfikatsiyni ta diahnostychni rozbyzhnosti. Arkhiv klinichnoyi medytyny. 2: 91–94. [https://scholar.google.com.ua/scholar?hl=uk&as\\_sdt=0%2c5&q](https://scholar.google.com.ua/scholar?hl=uk&as_sdt=0%2c5&q) [Рейтмаєр МІ. (2012). Ювенільний ревматоїдний артрит: сучасні термінологічні, класифікаційні та діагностичні розбіжності. Архів клінічної медицини. 2: 91–94. [https://scholar.google.com.ua/scholar?hl=uk&as\\_sdt=0%2c5&q](https://scholar.google.com.ua/scholar?hl=uk&as_sdt=0%2c5&q)].
  9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 62 (9): 2569–2581. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.27584>
  10. Brewer E, Bass JC, Cassidy JT et al. (1972). Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. Bull Rheumatic Dis. 23: 712–719. <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=PASCAL733572203>
  11. Burgos-Vargas R. (2012). The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. Ped. Rheum. 14 (10). <https://link.springer.com/article/10.1186/1546-0096-10-14>
  12. Chernyshova OY, Konyshchenskaya AA, Vaizer NV, Balychevtseva IV. (2017). Juvenile arthritis: terminology, classification, diagnostic criteria, etiology, pathogenesis, modern aspects (review of the literature). Травма. 18 (4): 143–149. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.18.2017.109340>
  13. Cornil MV. 1864 [Report on the pathology of chronic articular rheumatism] Compte rendu Med Soc Bio Series (Paris). 4: 3–6. [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=%5BReport%20on%20the%20pathology%20of%20chronic%20articular%20rheumatism.%5D&journal=Compte%20rendu%20Med%20Soc%20Bio%20Series%20%28Paris%29&volume=4&pages=3-6&publication\\_year=1864&author=Cornil%20MV](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=%5BReport%20on%20the%20pathology%20of%20chronic%20articular%20rheumatism.%5D&journal=Compte%20rendu%20Med%20Soc%20Bio%20Series%20%28Paris%29&volume=4&pages=3-6&publication_year=1864&author=Cornil%20MV)
  14. Coss Jr JA, Boots RH. (1946). Juvenile Rheumatoid arthritis — a study of 56 cases with a note on skeletal changes. J Pediatr. 29: 143–56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20994705>
  15. Diamantberger MS. (1891) Rheumatisme nouveau (polyarthrite deformante) chez les enfants. Paris: Lecrosnier et Barre. <https://europepmc.org/article/med/19288119>
  16. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. (2011). Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. Hand Clinics. 27: 1–10. [https://www.hand.theclinics.com/article/S0749-0712\(10\)00086-7/abstract](https://www.hand.theclinics.com/article/S0749-0712(10)00086-7/abstract)
  17. Ferrell EG, Ponder LA, Lauren S et al. (2014). Limitations in the Classification of Childhood-onset Rheumatoid Arthritis. J Rheum. 41 (3): 547–553. <http://www.jrheum.org/content/41/3/547>
  18. Fink CW and the ILAR (1995). Task Force for Classification Criteria. A proposal for the development of classification criteria for the idiopathic arthritides of childhood. J Rheum. 22: 1566–1569.
  19. Garrod AB. (1859). Treatise on Nature of Gout and Rheumatic Gout. London: Walton and Maberly.
  20. Garrod AE. (1890). Treatise on rheumatism and rheumatoid arthritis. London: Charles Griffin and the Company. [https://archive.org/stream/treatiseonrheuma00garr/treatiseonrheuma00garr\\_djvu.txt](https://archive.org/stream/treatiseonrheuma00garr/treatiseonrheuma00garr_djvu.txt)
  21. Guillaume-Czitrom S, Sibilia J, Nordal E. (2017). Growing up with chronic arthritis: the confusing matter of classification. RMD Open. 3(1):e000417. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000417>
  22. Iglesias-Gamarra A, Quintana G, Restrepo S, Jose F (2006). Prehistoria, historia y arte de la Reumatología Inicios de las palabras reuma, artritis reumatoide, artritis juvenil, gota y espondilitis anquilosante. Revista Colombiana de Cardiología. 13 (1): 21–47. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcrc/v13n1/v13n1a03.pdf>
  23. Kaiser H. (2009). Mayer S. Diamantberger (1864–1944). Erstbeschreiber der juvenilen chronischen Arthritis. Zeitschrift für Rheumatologie. 68: 264–270. <https://europepmc.org/article/med/19288119>
  24. Konyshchenskaya AA, Vaizer NV, Shelestova LP. (2017). Clinical characteristics of juvenile rheumatoid arthritis debut and course. Likars'ka sprava. 5–6: 143–149. <https://likarsprava.com/index.php/journal/issue/view/42>
  25. Landre-Beauvais AJ. (2001). The First Description of Rheumatoid Arthritis. Unabridged Text of the Doctoral Dissertation Presented in 1800. Joint Bone Spine. 68(2): 130–142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11324929>
  26. Malaviya AN. (2003). The Feng Pao Hsiu lecture. J Rheum. 6: 68–76. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.0219-0494.2003.00028.x>
  27. Martini A. (2012). It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. Ann Rheum Dis. 71: 1437–1439. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201388>
  28. Martini A, Ravelli A, Avcin T and for the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) et al. (2019). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheum. 46(2): 190–197. <http://www.jrheum.org/content/46/2/190.abstract>
  29. Merino R, de Inocencio J, Garcia—Consuegra J. (2005). Evaluation of revised International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children (Edmonton 2001). J Rheum. 32(3): 559–561. <http://www.jrheum.org/content/32/3/559.short>
  30. Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. (1998). Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. J Rheum. 25: 1991–1994. <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=2415474>
  31. Prieur AM. (1996). L'arthrite (chronique) juvenile n'est pas l'arthrite rhumatoide juvenile. Revue du rhumatisme (Ed. française). 63(1): 1–5. <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=3005347>
  32. Rumsey DG, Laxer RM. (2020). The Challenges and Opportunities of Classifying Childhood Arthritis. Curr Rheumatol Rep. 22(4). <https://doi.org/10.1007/s11926-020-0880-3>
  33. Schaller JG. (2005). History of children's rheumatology. Pediatric Res. 58(5): 997–1007. <https://www.nature.com/articles/pr2005810>
  34. Schaller JG, Hanson V. (1976). Proceedings of the first ARA conference on the rheumatic diseases of childhood, Park City, 23–25 Mar. Arthr Rheum. 20 (1): 145–628.
  35. Song HM. (2020). Keeping up with the progress in the diagnosis and management of pediatric rheumatic disease. World Journal of Pediatrics. 16: 1–4 <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00340-w>
  36. Still GF. (1897). On a form of chronic joint diseases in children. Med Chir Trans. 80: 47–59. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2036674/>
  37. Tsitsami E, Bozzola E, Magni-Manzoni S et al. (2003). Positive family history of psoriasis does not affect the clinical expression and course of juvenile idiopathic arthritis patients with oligoarthritis. Artr Care Res. 49(4): 488–493. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.11191>
  38. Wood PH. (1978). Special meeting on nomenclature and classification of arthritis in children: proposed criteria for controlled clinical studies. Scand J Rheum. 11: 187–192. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10009633823/#cit>

## Відомості про авторів:

**Волосянко Андрій Богданович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0003-2306-9804>  
**Рейтмаєр Михайло Йосипович** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0002-9737-410X>  
**Іванишин Леся Ярославівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <http://orcid.org/0000-0003-2350-3375>

Стаття надійшла до редакції 23.11.2019 р.; прийнята до друку 10.03.2020 р.

УДК 618.988-053.2-08:615.2

**О.Я. Міщенко**

## Можливості підвищення ефективності фармакотерапії гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):89-92; doi 10.15574/SP.2020.106.89

**For citation:** Mishchenko O.Ya. (2020). Opportunities for increasing effectiveness of pharmacotherapy of acute respiratory viral infections in children. Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106): 89-92. doi 10.15574/SP.2020.106.89

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) посідають провідне місце у структурі дитячої захворюваності. ГРВІ характеризуються швидкістю і легкістю передачі збудників, високою контагіозністю і мінливістю, тому їх лікування належить до складних клінічних завдань. Медико-соціальна значущість ГРВІ обумовлена розвитком серйозних ускладнень і значними витратами на лікування.

Лікарські засоби для лікування ГРВІ повинні мати здатність елімінувати збудника, стимулювати резистентність організму, коригувати функціональні порушення, що виникають на тлі захворювання, володіти протизапальною і дезінтоксикаційною дією, добрим профілем безпеки. Цим вимогам відповідає препарат на основі екстракту липи Малипін. Доведена клінічна ефективність, хороший профіль безпеки, приємні органолептичні характеристики, віковий діапазон призначення дозволяють рекомендувати його для комплексного лікування ГРВІ у дітей старшого віку, у тому числі з рекурентними респіраторними захворюваннями, з метою підвищення ефективності етіопатогенетичної терапії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гострі респіраторні вірусні інфекції, діти, лікування, препарат на основі екстракту липи.

### Opportunities for increasing effectiveness of pharmacotherapy of acute respiratory viral infections in children

*O.Ya. Mishchenko*

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

Acute respiratory viral infections (ARVI) occupy a leading place in the structure of childhood morbidity. ARVIs are characterized by the speed and ease of transmission of pathogens, high contagiousness and variability, which makes their treatment one of the complex clinical tasks. Medical and social significance of acute respiratory viral infections is associated with the development of serious complications and significant treatment costs.

Medicines for ARVIs treatment should have the ability to eliminate the pathogen, stimulate body's resistance, correct functional disorders occurring against the background of the disease, have anti-inflammatory and detoxification effects, as well as a good safety profile. The drug Malipin based on linden extract meets these requirements. Proven clinical efficacy, good safety profile, pleasant organoleptic characteristics, and age range for prescription allow to recommend it for the complex treatment of ARVIs in children from one year of age, including those with recurrent respiratory diseases, in order to increase the effectiveness of etiopathogenetic therapy.

**Key words:** acute respiratory viral infections, children, treatment, drug based on linden extract.

### Возможности повышения эффективности фармакотерапии острых респираторных вирусных инфекций у детей

*О.Я. Мищенко*

Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают главное место в структуре детской заболеваемости. ОРВИ характеризуются скоростью и легкостью передачи возбудителей, высокой контагиозностью и изменчивостью, поэтому их лечение относится к сложным клиническим задачам. Медико-социальная значимость ОРВИ обусловлена развитием серьезных осложнений и значительными тратами на лечение.

Лекарственные средства для лечения ОРВИ должны обладать свойствами элиминировать возбудителя, стимулировать резистентность организма, корректировать функциональные нарушения, возникающие на фоне заболевания, обладать противовоспалительным и детоксикационным действием, хорошим профилем безопасности. Этим требованиям отвечает препарат на основе экстракта липы Малипин. Доказанная клиническая эффективность, хороший профиль безопасности, приятные органолептические характеристики, возрастной диапазон назначения позволяют рекомендовать его для комплексного лечения ОРВИ у детей старшего возраста, в том числе с рекуррентными респираторными заболеваниями, с целью повышения эффективности этиопатогенетической терапии.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, дети, лечение, препарат на основе экстракта липы.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) посідають провідне місце у структурі дитячої інфекційної патології. ГРВІ — це велика група захворювань вірусної етіології, які передаються повітряно-крапельним шляхом і супроводжуються ураженням верхніх дихальних шляхів, включаючи порожнину середнього вуха і параназальні синуси. Ці інфекції короточасні, їхніми типовими проявами є ринорея, загальна слабкість, гіпертер-

мія, біль у горлі, кашель, біль у м'язах та суглобах [5,11,14].

Найвища частота респіраторних інфекцій реєструється серед дітей. Відомо, що діти хворіють на ГРВІ у 3–4 рази частіше, ніж дорослі [10]. У них ці захворювання становлять понад 60% вперше зареєстрованої патології, особливо часто у хворих на туберкульоз дітей молодшого віку, в тому числі з хронічними інфекціями, з алергічною схильністю і різною патологією

ЛОР-органів [15]. Деякі ГРВІ перебігають важко, і летальність становить 30% у загальній структурі дитячої смертності. У дітей з різною хронічною патологією навіть неважка респіраторна інфекція може стати причиною загострення хронічного захворювання. На практиці ГРВІ є найчастішою причиною загострення бронхіальної астми. Вважається, що вірусна інфекція здатна реалізувати приховані біологічні дефекти і таким чином викликати розвиток бронхіальної астми [9].

Висока частота ГРВІ у дитячому віці обумовлена різноманітністю інфекційних агентів [15]. На даний час відомо понад 200 збудників цих інфекцій. Основними збудниками ГРВІ є віруси грипу А, В, С, аденовіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус парагрипу, риновіруси, коронавіруси, віруси ЕСНО і вірус Коксаки В, ентеровіруси, герпесвіруси, реовірус [11]. За даними багатьох дослідників, найбільша кількість випадків захворювання пов'язана з риновірусом — до 35% випадків, зі зростанням в осінній період до 70–80%. У 20–30% випадків етіологія ГРВІ залишається нез'ясованою. Віруси, що асоціюються із захворюваннями респіраторного тракту, характеризуються наявністю великої кількості серотипів, що проявляється різноманітністю клінічної картини і обумовлює труднощі проведення етіотропної терапії та специфічної профілактики [4,5,11,14].

ГРВІ характеризуються швидкістю і легкістю передачі збудників (повітряно-крапельний шлях), високою контагіозністю і мінливістю. Щорічно діти переносять кілька інфекцій, переважно в легкій і субклінічній формі, які не вимагають лікування і не залишають жодних наслідків. Частка вірусних інфекцій становить близько 90% захворюваності усіма інфекційними хворобами [6,7,14].

Медико-соціальна значущість ГРВІ обумовлена розвитком серйозних ускладнень і значними економічними витратами на лікування.

Незважаючи на широкий асортимент засобів етіопатогенетичної терапії, лікування ГРВІ належить до складних клінічних завдань. Це пов'язано з поліетіологічністю збудників, високою контагіозністю і мінливістю їхніх антигенних властивостей, формуванням резистентності до лікарських препаратів, обмеженими можливостями специфічної профілактики.

Легкий (повітряно-крапельний, контактнo-побутовий) шлях передачі, висока сприйнятливність населення обумовлюють стрімке поширення ГРВІ [11,14]. Багаторазові спалахи ГРВІ

під час сезонного підвищення захворюваності пов'язані з відсутністю перехресного імунітету між збудниками окремих груп і між окремими серотипами одного вірусу. Переміщення ділянок генома всередині одного підтипу вірусу грипу (геномний дрейф) та антигенна трансформація призводять до того, що один і той самий підтип вірусу сприймається імунною системою як новий, у результаті чого виникають спалахи захворювання під час епідемій і в між-епідемічний період. Крім того, спалах захворюваності на ГРВІ може бути пов'язаний зі стійкістю вірусів у навколишньому середовищі (від 1–8 годин до 7 діб), хронічним вірусоносійством (персистенцією), значення якого поки що доведено тільки для аденовірусної інфекції [11,14].

При потрапленні вірусу в організм починається його реплікація з ураженням епітелію дихальних шляхів. Слизова оболонка носоглотки, до якої більшість вірусів має тропність, є «вхідними воротами» для ГРВІ. Для частини вірусів характерна вибірковість до деяких типів епітелію, що пов'язано з певними рецепторно-лігандними взаємодіями. Вірус грипу потрапляє в організм людини через дихальні шляхи разом з краплями вологи і частинками пилу, при цьому виявлена пряма залежність між величиною крапель і частинок і глибиною проникнення вірусу в дихальні шляхи. Спостерігається швидка реплікація вірусу: через 8 годин після потраплення однієї вірусної частки їх кількість становить 10 тис. [6,14]. Далі відбувається генералізація процесу, наростає вірусемія, мають місце пошкодження клітин ендотелію судин, що призводить до підвищення їх проникності, розвиток системної клітинної імунної відповіді, стимуляція серологічного захисту. Встановлено, що при грипі велике значення у формуванні противірусного захисту клітин належить дс-РНК-залежній протеїнкіназі та індукції інтерферону 1 типу різними субпопуляціями лімфоцитів (наприклад, лімфоцитів CD8+). Дисбаланс в імунній системі, зниження функціональної активності різних її складових асоціюються з виникненням вторинних бактеріальних ускладнень при ГРВІ. На думку деяких авторів, механізми імунного захисту при ГРВІ повністю ще не розкриті. Дані про характер цитокінової відповіді при ГРВІ недостатні і суперечливі, що не дозволяє оцінити останній при інфікуванні різними респіраторними вірусами. Завершальними стадіями патології є ліквідація інфекційного процесу і репарація тканин [6,11].



Загальні принципи лікування ГРВІ включають застосування хіміопрепаратів етіотропної (протівірусної) дії, засобів для імунотропної, патогенетичної і симптоматичної терапії, антибактеріальних препаратів широкого спектра дії для профілактики і лікування постгрипозних бактеріальних ускладнень. Базисна терапія проводиться до зникнення клінічних симптомів, синдромальна — до ліквідації життєзагрозливих синдромів [6,8,13,14].

Основні принципи лікування пацієнтів з ГРВІ зводяться до дотримання ліжкового режиму (при легкому або середньоважкому перебігу захворювання можливе лікування в домашніх умовах); раціонального харчування; призначення протівірусних засобів; при інтоксикаційному синдромі — вживання великої кількості рідини у вигляді морсу, чаю, фруктових соків. За необхідності проводять внутрішньовенну дезінтоксикаційну терапію кристалоїдними розчинами, призначають вітаміни С, Р, антигістамінні препарати II–III покоління, бронхосекретолітичні засоби. При виникненні таких ускладнень, як круп, пневмонія, отит, синусит, інфекція сечовивідних шляхів (особливо у дітей раннього віку), проводять антибактеріальну терапію. У разі розвитку важких бактеріальних ускладнень антибіотики застосовують парентерально [2,11].

Лікарські засоби для лікування ГРВІ повинні мати здатність елімінувати збудника, стимулювати резистентність організму, коригувати функціональні порушення, що виникають на тлі захворювання, володіти протизапальною і дезінтоксикаційною дією, добрим профілем безпеки [2,6,14].

У педіатричній практиці застосування лікарських засобів з добрим профілем безпеки має значні переваги. Саме таким вимогам відповідають засоби рослинного походження з політропними фармакологічними властивостями. Одним з таких препаратів є сироп «Маліпін» виробництва фармацевтичної компанії Vishpha.

Маліпін — натуральний рослинний препарат на основі екстракту липи, що не має аналогів на фармацевтичному українському ринку, випускається без рецепта. Препарат «Маліпін» у формі сиропу є густою рідиною коричнево-оранжевого кольору з ароматом і смаком малини. Діючою речовиною препарату «Маліпін» є сухий екстракт липи (*Tiliae inflorescentiae extractum siccum*): у 125 г сиропу міститься 1,86 г екстракту.

Маліпін містить біологічно активні речовини, серед яких біофлавоноїди, гіркі і дубильні речовини, вітамін С, ефірні масла, фітонциди [3].

Препарат виявляє політропну дію: протизапальну, протівірусну, антибактеріальну, імунотропну, муколітичну та цитопротекторну [3] та підвищує ефективність базисної терапії [1].

Важливою особливістю цього препарату є його ефективність у лікуванні ГРВІ у дітей віком від 1 до 6 років у складі базисної терапії, що доведено результатами рандомізованого відкритого дослідження за участю 166 респондентів [12]. Оцінка ефективності лікування пацієнтів здійснювалася за такими критеріями:

- термін, впродовж якого нормалізувалася температура тіла (менше 37° С);
- термін, впродовж якого зник больовий синдром;
- термін, впродовж якого припинилися виділення з носа і закладеність носа;
- термін, впродовж якого зник кашель.

Було встановлено, що застосування лікарського засобу «Маліпін» в дозі 1 ч. ложка (5 мл) сиропу 3–4 рази на добу за впливом на клінічні прояви ГРВІ (температура тіла, больовий синдром — головний біль, біль у горлі, закладеність носа, кашель) перевищує ефективність базисної терапії (симптоматичні засоби, фізіотерапевтичні методи, за необхідності — антибактеріальні препарати).

Крім того, результати імунологічного обстеження показали, що на час одужання у дітей, які лікувалися препаратом «Маліпін», спостерігалася чітка тенденція до збільшення IgG та фагоцитарного індексу порівняно з вихідним рівнем та зниження рівня циркулюючих імунних комплексів у понад двічі. Така спрямованість імунологічних показників була виразнішою порівняно з базисною терапією [12].

Позитивна динаміка клініко-лабораторних проявів захворювання супроводжувалася відсутністю будь-яких істотних побічних реакцій препарату [12].

Отже, у хворих на ГРВІ додавання препарату «Маліпін» до базової терапії призводить до швидшого одужання порівняно з лікуванням тільки базовою терапією. Терапія ГРВІ у пацієнтів, які приймали сироп «Маліпін», була ефективною у 97,5%, тоді як базисна терапія — у 79,5% пацієнтів [12].

Сироп «Маліпін» — ефективний і безпечний допоміжний засіб у лікуванні ГРВІ у дітей та дорослих [1]. Рекомендована доза дітям віком 1–3 роки — по 5 мл сиропу 2–3 рази на

добу, дітям віком від 3 років — по 5 мл сиропу 4–5 разів на добу, дорослим — по 10 мл сиропу 3–4 рази на добу.

Маліпін протипоказаний при підвищеній чутливості до компонентів препарату, полінозі. Не слід призначати Маліпін пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю фруктози, порушенням всмоктування глюкози, галактози або дефіцитом сахарози, ізомальтози. Сироп містить цукор (10 мл сиропу містить 8 г сахарози), тому препарат не рекомендується застосовувати у хворих на цукровий діабет.

Добрі органолептичні характеристики сиропу «Маліпін» та наявність цитопротек-

торних властивостей дозволяють рекомендувати його і в складі дезінтоксикаційної терапії ГРВІ у поєднанні з теплими напоями, що є більш комплаєнтним для пацієнта порівняно зі звичайним липовим чаєм.

Доведена клінічна ефективність, хороший профіль безпеки, приємні органолептичні характеристики Маліпіну, віковий діапазон призначення дозволяють рекомендувати його для комплексного лікування ГРВІ у дітей старше одного року, у тому числі з рекурентними респіраторними захворюваннями, з метою підвищення ефективності етіопатогенетичної терапії.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Gladelova NP, Kozachuk VG. (2020). Phytotherapeutic medicines in the treatment of acute respiratory infections in children MODERN PEDIATRICS.UKRAINE. 1(105): 82–88 [Гляделова НП, Козачук ВГ. (2020). Фітотерапевтичні препарати у терапії гострих респіраторних інфекцій у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 1(105): 1–7]. DOI 10.15574/SP.2020.105.82
- Erofeeva MK, Pozdnyakova MG, Maksakova VL. (2011). Aktualnyye voprosy profilaktiki grippa i drugih ORVI. RMZh. 32(19): 2091–2096 [Ерофеева МК, Позднякова МГ, Максакова ВЛ. (2011). Актуальные вопросы профилактики гриппа и других ОРВИ. РМЖ.32(19): 2091–2096].
- Instruktsiia do zastosuvannia preparatu malipin [Інструкція до застосування препарату маліпін] <https://compendium.com.ua/dec/265568/>
- Kazyukova TV i dr. (2011). Semeynaya profilaktika grippa i ostrykh respiratornykh infektsiy v period podyema sezonnoy zaboilevayemosti. RMZh. 2(19): 118–123 [Казюкова ТВ і др. (2011). Семейная профилактика гриппа и острых респираторных инфекций в период подъема сезонной заболеваемости. РМЖ.2(19): 118–123].
- Karetkina GN. (2009). Primeneniye induktorov interferona dlya lecheniya i profilaktiki grippa i drugih ORVI. Lechashchii vrach. 9 [Кареткина ГН. (2009). Применение индукторов интерферона для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ. Лечащий врач. 9]. <http://www.lvrach.ru/2009/10/10861672/>
- Kiselev OI, Romantsov MG, Sologub TV. (2011). Etiopatogeneticheskaya farmakoterapiya ORVI i grippa. Lechashchii vrach. 2: 92–96 [Киселев ОИ, Романцов МГ, Сологуб ТВ. (2011). Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа. Лечащий врач. 2: 92–96].
- Markova TP. (2010). Profilaktika i lecheniye respiratornykh infektsiy. RMZh. 2(18): 77–81 [Маркова ТП. (2010). Профилактика и лечение респираторных инфекций. РМЖ. 2(18): 77–81].
- MOZ Ukrainy. (2014). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry hrypi ta hostrykh respiratornykh infektsiiakh. Nakaz MOZ Ukrainy vid 16.07.2014 №499 [МОЗ України. (2014). Про затвердження та впровадження медикотехнологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях. Наказ МОЗ України від 16.07.2014 №499]. <http://www.dec.gov.ua/>
- Mustafayev DM. (2013). Aktualnyye voprosy lecheniya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy. Klinitsist. 3–4: 109–116 [Мустафеев ДМ. (2013). Актуальные вопросы лечения острых респираторных вирусных инфекций. Клиницист. 3–4: 109–116].
- Nisevich LL, Volkov KS, Alekseyeva AA i dr. (2015). Podkhody k terapii ostrykh respiratornykh infektsiy i grippa pri sezonnom uvelichenii zaboilevayemosti. Voprosy sovremennoy pediatrii. 14(1): 64–69 [Нисевич ЛЛ, Волков КС, Алексеева АА и др. (2015). Подходы к терапии острых респираторных инфекций и гриппа при сезонном увеличении заболеваемости. Вопросы современной педиатрии. 14(1): 64–69].
- Pechinka AM, Dzeman MI. (2010). Hostri respiratorni zakhvoriuvannia: pytannia klinichnoi diahnostyky ta likuvannia (lektsiia). Ukr med chasopys. 5(79): 94–103 [Печінка АМ, Дзєман МІ. (2010). Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування (лекція). Укр. мед. часопис. 5(79): 94–103].
- Randomizirovannoye, otkrytoye issledovaniye po izucheniyu effektivnosti i perenosimosti lekarstvennogo sredstva MALIPIN (LIPOMAL). sirop (OOO Aflofarm Farmatsiya Polska. Polsha) v kompleksnom lechenii patsiyentov v vozraste ot 1 do 6 let s ostrymi respiratornymi virusnymi infektsiyami v sravnenii s gruppoy patsiyentov. poluchayushchikh tolko bazisnuyu terapiyu. Klinicheskiy otchet FFAP/MAL/01 Malipin [Рандомизированное, открытое исследование по изучению эффективности и переносимости лекарственного средства МАЛИПИН (LIPOMAL). сироп (ООО Афлофарм Фармация Польша, Польша) в комплексном лечении пациентов в возрасте от 1 до 6 лет с острыми респираторными вирусными инфекциями в сравнении с группой пациентов, получающих только базисную терапию. Клинический отчет FFAP/MAL/01 Малипин (2014)].
- Romantsov MG, Ershov FI. (2007). Sovremennyy vzglyad na lecheniye i profilaktiku grippa i ostroy respiratornoy virusnoy infektsii. Spravochnik poliklinicheskogo vracha 11: 14–16 [Романцов МГ, Ершов ФИ. (2007). Современный взгляд на лечение и профилактику гриппа и острой респираторной вирусной инфекции. Справочник поликлинического врача. 11: 14–16].
- Sadovnikova II. (2011). Sezonnyye nepriyatnosti i puti ikh preodoleniya. RMZh.31(19): 1954–1958 [Садовникова ИИ. (2011). Сезонные неприятности и пути их преодоления. РМЖ.31(19): 1954–1958].
- Uchaykin VF. (2001). Diagnostika. lecheniye i profilaktika grippa i ostrykh respiratornykh zaboilevaniy u detey. Posobiye dlya vrachev. Moskva: 16 [Учайкин ВФ. (2001). Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. Пособие для врачей. Москва: 16].

## Відомості про авторів:

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

Стаття надійшла до редакції 28.02.2020 р.; прийнята до друку 18.03.2020 р.

УДК 616.12-007.2:616.131-007.21]-053.1-036

А.А. Мальська<sup>1</sup>, О.Б. Куриляк<sup>2</sup>

## Рідкісний випадок Тетради Фалло із відсутністю клапана легеневої артерії

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна<sup>2</sup>КНП ЛОР «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»», Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):93-99; doi 10.15574/SP.2020.106.93

**For citation:** Malska A, Kurilyak O. (2020). A rare case of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 93–99. doi 10.15574/SP.2020.106.93

Тетрада Фалло (ТФ) — найбільш поширена ціанотична вроджена вада серця (ВВС), яка зустрічається у 10–15% випадків. Тетрада Фалло із відсутністю клапана легеневої артерії (ЛА) — це найбільш рідкісний варіант класичної ТФ, що зустрічається із частотою 2%. Клінічно ця вада проявляється ціанозом різного ступеня та респіраторними розладами, що варіюють від незначної до виразної дихальної недостатності. Ехокардіографічно ТФ із відсутністю клапана ЛА характеризується масивною аневризматичною дилатацією гілок ЛА. Стулки клапана повністю відсутні або мають нерівні краї та рудиментарну клапанну тканину.

**Клінічний випадок.** Наведено клінічний випадок ТФ із відсутністю клапана ЛА, яка не мала клінічних проявів з боку серцево-судинної системи, у поєднанні із рідкісним генетичним синдромом Шміда—Фраккаро. Дитина була скерована на обстеження у зв'язку із наявністю множинних вад розвитку, таких як атрезія ануса та аномалії фаланг пальців верхніх кінцівок. Ваду серця було виявлено випадково. Дихальна недостатність почала наростати з часом. Це шостий клінічний випадок ТФ із відсутністю клапана ЛА за 20 років, що спостерігався у ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ».

**Висновки.** Особливістю даного клінічного випадку є поєднання рідкісного варіанту анатомії ВВС — ТФ з відсутністю клапана ЛА (аневризми правої гілки легеневої артерії та агенезія лівої) з генетичною патологією — синдромом Шміда—Фраккаро. Відсутність клінічних проявів ВВС відразу після народження пояснюється середнім ступенем стенозу та наявністю ліво-правого шунта, який був спричинений підвищеним опором легеневих судин. Наявність відкритої артеріальної протоки, чого зазвичай не спостерігається, є поганим прогностичним маркером. Обструкція дихальних шляхів дилатованими гілками ЛА наростала, зумовлювала основні клінічні прояви даної патології, що стало причиною смерті пацієнта.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, новонароджений, діагностика, Тетрада Фалло, відсутність клапана легеневої артерії, вроджена вада серця.

### A rare case of tetralogy of Fallot with absent Pulmonary valve

Andriana Malska<sup>1</sup>, Olga Kurilyak<sup>2</sup><sup>1</sup>Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ukraine<sup>2</sup>CNE of Lviv Regional Council «Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OHMATDYT»», Ukraine

Tetralogy of Fallot (ToF) is the most common cyanotic congenital heart defect (CHD), which occurs in 10–15% of cases. ToF with absent pulmonary valve (PV) is the rarest form of classic ToF, which encounters 2 % frequency rate. Clinically, this defect manifests in varying degrees of severity of cyanosis and respiratory disorders ranging from minor to severe respiratory failure. Echocardiographically, ToF with absent PV valve is characterized by massive aneurysmal dilation of the pulmonary arteries. Cusps of the valve are completely absent or have uneven edges and rudimentary valve tissue.

**Case report.** The rare clinical case of ToF with absent pulmonary valve combined with Schmidt—Fricaro genetic syndrome is discussed in this article. Heart defect was discovered accidentally, as the child did not have any cardiac symptoms but presented with the following congenital anomalies: rectal atresia and upper extremity finger anomalies. Respiratory failure began to develop and increase over time. This is the sixth clinical case of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve observed in a twenty-year period at the Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OHMATDYT».

**Conclusions.** The main feature of this clinical case is the combination of a rare anatomy of congenital heart disease — Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve (aneurysm of the right pulmonary artery and agenesis of the left) with a Schmid-Frakkaro genetic syndrome. Clinical manifestations of congenital heart disease were absent immediately after birth, due to the moderate stenosis and the presence of a left-to-right shunt, which was caused by increased resistance of the pulmonary arteries. The open ductus arteriosus was present in this case, which is a bad prognostic marker, and is usually absent. Progressive airway obstruction by the dilated pulmonary arteries determined the main clinical symptoms in this case and was a cause of death in this patient.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the child's parents was obtained from the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** children, newborn, diagnosis, Tetralogy of Fallot, absent pulmonary valve, congenital heart defect.

### Редкий случай Тетрады Фалло с отсутствием клапана легочной артерии

А.А. Мальская<sup>1</sup>, О.Б. Куриляк<sup>2</sup><sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина<sup>2</sup>КНП ЛОР «Львовская областная детская клиническая больница «ОХМАТДЕТ»», Украина

Тетрада Фалло (ТФ) — наиболее распространённый цианотический врожденный порок сердца (ВПС), который встречается в 10–15% случаев. Тетрада Фалло с отсутствием клапана легочной артерии (ЛА) — это наиболее редкий вариант классической ТФ, который встречается с частотой 2%. Клинически этот недостаток проявляется цианозом различной степени и респираторными расстройствами, которые варьируют от незначительной до выраженной дыхательной недостаточности. Эхокардиографично ТФ с отсутствием клапана ЛА характеризуется массивной аневризматической дилатацией ветвей ЛА. Створки клапана полностью отсутствуют или имеют неровные края и рудиментарную клапанную ткань.

**Клинический случай.** Представлен клинический случай ТФ с отсутствием клапана ЛА в комбинации с редким генетическим синдромом Шмида—Фраккаро, который не имел клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Ребенок был направлен на обследование в связи с наличием множественных пороков развития, таких как атрезия ануса и аномалии фаланг пальцев верхних конечностей. Порок сердца был обнаружен случайно. Дыхательная недостаточность начала нарастать со временем. Это шестой клинический случай ТФ с отсутствием клапана ЛА, наблюдавшийся за 20 лет в ЛОДКБ «ОХМАТДЕТ».

**Висновки.** Особенностью данного клинического случая является сочетание редкого варианта анатомии ВПС — ТФ с отсутствием клапана ЛА артерии (аневризма правой ветви ЛА и агенезия левой) с генетической патологией — синдромом Шмида–Фраккаро. Отсутствие клинических проявлений ВПС сразу после рождения объясняется средней степенью стеноза и наличием лево-правого шунта, который был вызван повышенным сопротивлением легочных сосудов. Наличие открытого артериального протока, чего обычно не наблюдается, является плохим прогностическим маркером. Обструкция дыхательных путей дилатированными ветвями ЛА нарастала, предопределяла основные клинические проявления данной патологии и стала причиной смерти пациента.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, новорожденный, диагностика, тетрада Фалло, отсутствие клапана легочной артерии, врожденный порок сердца.

## Вступ

**Т**етрада Фалло (ТФ) — найбільш поширена ціанотична вроджена вада серця (ВВС), яка зустрічається у 10–15% випадків. Тетрада Фалло із відсутністю клапана легеневої артерії (ЛА) — це найбільш рідкісний варіант класичної ТФ, що зустрічається із частотою 2%. Клінічно ця вада проявляється ціанозом, який може бути незначним або відсутнім, респіраторні симптоми варіюють від виразної дихальної недостатності до майже повної її відсутності. Ця вада характеризується масивною аневризматичною дилатацією гілок ЛА. Стулки клапана повністю відсутні або мають нерівні краї та рудиментарну клапанну тканину. Понад 75% новонароджених із важкими ускладненнями з боку дихальної системи помирають без оперативного лікування у грудному віці. Післяопераційна летальність зумовлена ускладненнями з боку дихальної системи та становить 20–40%.

## Клінічний випадок

З пологового будинку у відділення реанімації новонароджених переведена дівчинка із діагнозом: «Деформація вушних раковин, макроглюсія, аномалія розвитку пальців на обох кистях, атрезія ануса, ректо-вагінальна

нориця». Дівчинка народилася від III вагітності, II положів з масою 2900 г, зростом 52 см, окружністю грудної клітки 33 см та голови — 32 см у терміні гестації 38 тижнів. Перебіг вагітності без особливостей. Оцінка за шкалою Апгар 7/8 балів.

Через три години після переведення у відділення стан дитини значно погіршився: наросла дихальна недостатність, задишка, стогнуче дихання, з'явилися пінисті виділення з рота, зригування, зниження сатурації. У зв'язку з цим дитина була переведена на штучну вентиляцію легень (ШВЛ) та налагоджено інфузію альпростану, антибіотика, сечогінних препаратів та інфузійно-коригувальну терапію.

З анамнезу відомо, що перша дитина в родині народилася здоровою, а друга вагітність зазмерла. Жіночу консультацію мати відвідувала згідно з протоколом, на обліку перебувала з 12-го тижня вагітності. Перебіг даної вагітності був без особливостей. Навколоплідні води чисті, фактори ризику, такі як паління, вживання алкоголю чи шкідливості на роботі, мати заперечує. Аналізи на RW, антитіла до гепатиту, TORCH інфекцій та ВІЛ негативні.

**При огляді:** дитина млява, потребує подачі кисню ( $SpO_2$  — 90–92%). Шкірні покриви блідо-рожеві, визначався періоральний ціаноз,



**Рис. 1.** Аномалія розвитку перших пальців на обох кистях (додаткова фаланга)



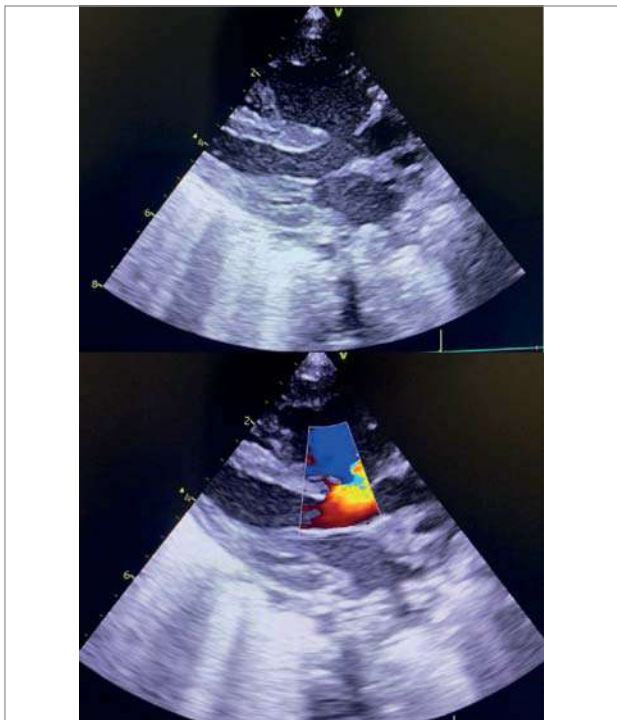
**Рис. 2.** Рентгенографія грудної клітки



слизові оболонки вологі. Велике тім'ячко 0,5x0,5 см на рівні кісток черепа, шви коаптовані, визначалася деформація вушних раковин, аномалія розвитку перших пальців на обох кистях (рис. 1). Фізіологічні рефлекси викликалися, м'язовий тонус знижений, очні симптоми фотореакції збережені. Дихання спонтанне. Аускультативно дихання проводилося з обох сторін, по лівому краю груднини визначався систолічний шум 4/6. При пальпації визначався м'який живіт, печінка виступала на 3 см з-під краю реберної дуги, перистальтика млява, сечопуск вільний.

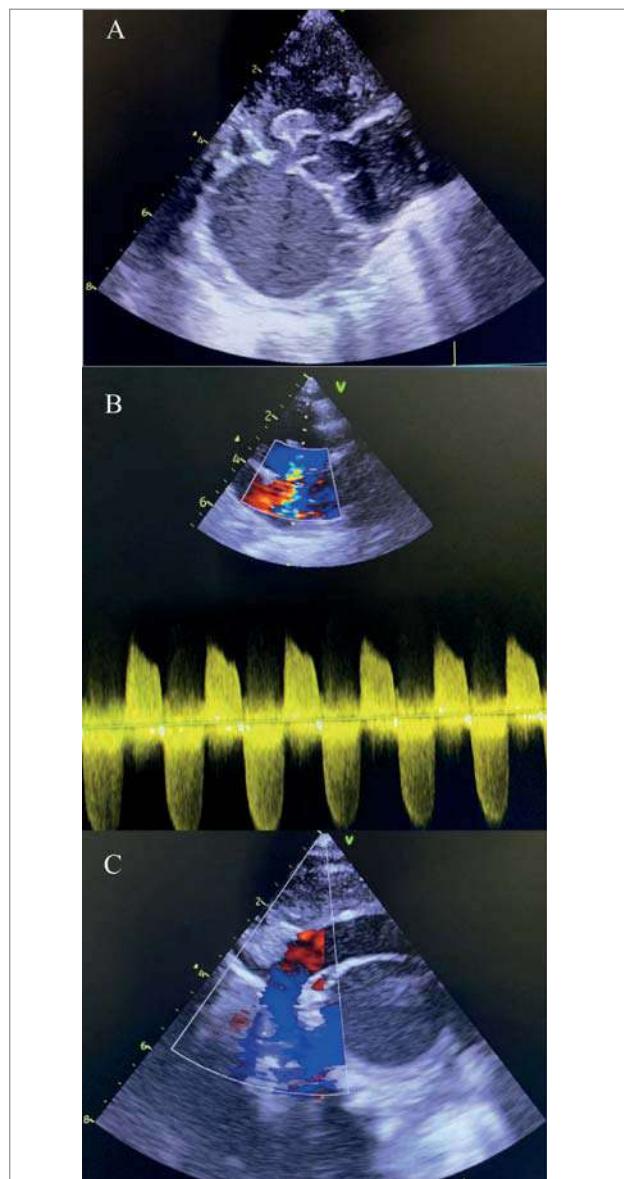
**Дані параклінічних обстежень:** на рентгенограмі візуалізувалася кардіомегалія, тінь серця частково затіняє ліву плевральну порожнину з аневризматично розширеними центральними легневими артеріями із нормальною периферичною васкуляризацією КТІ 60% (рис. 2).

Під час ультразвукового обстеження внутрішніх органів та на нейросонографії патології не виявлено. Ехокардіографічно діагностовано ВВС: ТФ (рис. 3) із відсутністю клапана ЛА, аневризмою правої гілки ЛА — 2,5 см, ліва гілка не візуалізувалася (рис. 4). Гіпоплазія кільця ЛА (діаметр ЛА 0,4 см), стеноз та недостатність клапана ЛА 2,5+ із градієнтом тиску 50 мм рт. ст., декстрапозиція аорти 50%, дефект міжшлуночкової перегородки — 4 мм, ВАП — 2 мм, ВОВ — 4 мм. Скоротливість міокарда добра, ФВ — 68%.



**Рис. 3.** Ехокардіографія. Довга парастернальна вісь. Дефект міжшлуночкової перегородки, перехресний кровотік. Аорта-вершиця

На комп'ютерній томографії візуалізовано гіпоплазію та стеноз стовбура ЛА (рис. 5). Права гілка діаметром до 5 мм, з нечітким просвітом. Дистальніше розташована аневризма правої гілки ЛА розміром до 23x31 мм, на проміжку до 26 мм. Спостерігається агенезія лівої гілки ЛА. Визначається декстрапозиція аорти. Дефект міжшлуночкової перегородки на рівні базальних сегментів до 8 мм. У сегменті 3 нижнього відділу грудної аорти в ліву легеню відходить додаткова судина, діаметром до 6 мм, зі звивистим ходом в проксимальному відділі та нерівномірним розширенням до 7 мм. Безименна вена діаметром 4 мм проходить під



**Рис. 4.** Ехокардіографія. Коротка парастернальна вісь. Клапан легеневої артерії, аневризматичне розширення правої гілки легеневої артерії (А). Потік недостатності та стенозу на клапані легеневої артерії (В). Супрастернальна позиція — низхідна аорта, артеріальна протока та аневризматично розширена права ніжка легеневої артерії (С)

дугою аорти. Визначається гіпертрофія стінки правого шлуночка — товщиною до 6 мм. Пневматизація легень строката. Компресія правого кореня аневризмою правої гілки ЛА. Висновок: «Вроджена вада серця — тетрада Фалло, аневризма правої гілки легеневої артерії. Агенезія лівої, дефект міжшлуночкової перегородки. Лівобічна секвестрація легені (системне артеріальне кровопостачання). Компресія правого кореня аневризмою правої гілки легеневої артерії, максимально проміжного бронха».

**Під час консультації хірурга** діагностовано атрезію ануса та ректо-вагінальну норицю.

**Висновок генетика:** пробанд жіночої статі має вроджені вади розвитку: ВВС (ТФ із відсутністю клапану ЛА), вада розвитку травного тракту — атрезія ануса, деформовані вушні раковини (періаурикулярні шкірні вирости), п'ятий палець обох рук має по три фаланги, плоске перенісся, мікрогнатія. Фенотипово поставлено діагноз: «Синдром Шміда—Фраккаро». Для верифікації діагнозу необхідне виділення ДНК, ген міститься на 22pter→q11 хромосомі, проте дане дослідження не проводилось у зв'язку із високою вартістю дослідження.

Дитина консультована кардіохірургами трьох київських спеціалізованих кардіоцентрів, у хірургічному лікуванні було відмовлено. У подальшому утримувалась дихальна недостатність, дитина знаходилась на ШВЛ (епізодично застосовувалась високочастотна ШВЛ), проводилась неодноразова санаційна бронхоскопія, дитина отримувала медикаментозну симптоматичну терапію. У зв'язку з неможливістю проведення радикальної хірургічної корекції ВВС, стан дитини стабілізувати не вдалося, і у віці трьох місяців вона померла.

На секції (рис. 6) виявлено виразну компресію правого кореня аневризмою (розмір 23х31 см) правої гілки ЛА.

### Обговорення

Тетрада Фалло із відсутністю клапану ЛА — це надзвичайно рідкісна форма ТФ, що характеризується наявністю залишкової клапанної тканини чи повною її відсутністю та, як правило, гіпоплазованим кільцем ЛА. Відсутність тканини клапану ЛА зумовлює його важку недостатність та призводить до обширної дилатації проксимальних гілок ЛА, що стискають трахеобронхіальне дерево.

Як уже зазначалося, ТФ із відсутністю клапану ЛА — це найбільш рідкісний варіант клапичної ТФ, що зустрічається із частотою 2%.

Це шостий клінічний випадок у Львівській обласній дитячій клінічній лікарні «ОХМАТДИТ» за 20 років.

Етіологія цієї вади у більшості випадків не визначається. Описані випадки поєднання даної вади із порушеннями у 6 та 7 хромосомі та із синдромом Ді-Джорджі (25%) [5].

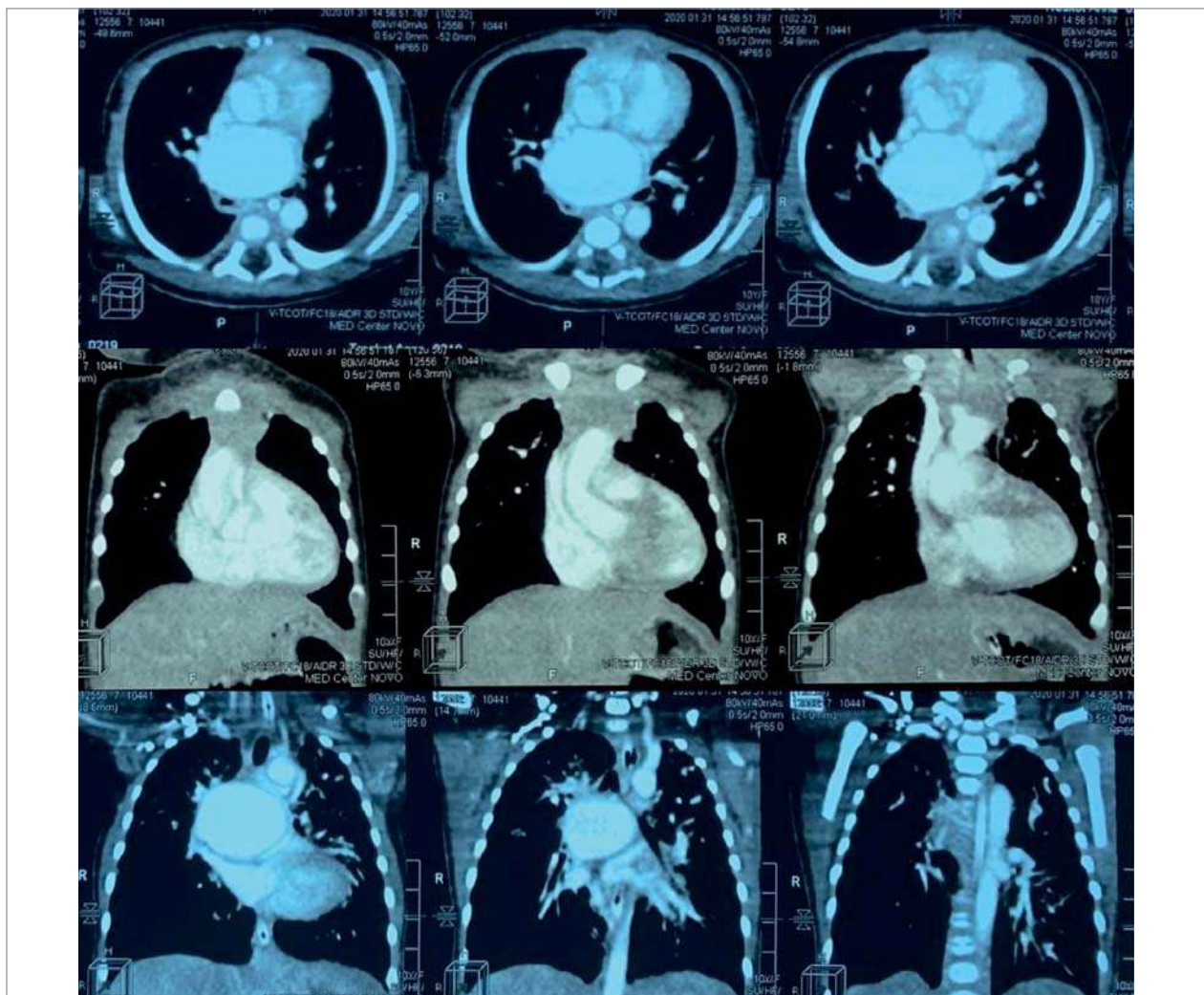
Часто ТФ із відсутністю клапану ЛА поєднується із відсутністю артеріальної протоки, вперше це було описано G.C. Emmanoulides та співавт. у праці «Агенезія артеріальної протоки у дітей із Тетрадою Фалло із відсутнім клапаном ЛА» [3]. Саме вони описали патогенетичний зв'язок між відсутністю артеріальної протоки та розширенням ЛА та відсутністю її клапану. Науковці відстоювали теорію, яка ґрунтувалася на тому, що майже уся кров, яка потрапляє до ЛА, не скидається через артеріальну протоку, як звичайно, а повертається до правого шлуночка через дещо стенозоване кільце ЛА, відтак посилює дилатацію гілок легених артерій та спричиняє порушення розвитку клапану ЛА [3]. Ця кров скидається через дефект міжшлуночкової перегородки та впадає у низькорезистентний плацентарний кровотік через лівий шлуночок. Однак така теорія остаточно не доведена, оскільки у деяких випадках, у тому числі у наведеному, артеріальна протока наявна [4].

М. Rabinovitch та інші науковці описують вроджену слабкість легених артерій, проте гістологічні дані цього не підтверджують [7]. Деякі автори вважають, що описані зміни є наслідком посиленого стресу, подібного до змін, що відбуваються при артеріальній легеновій артеріопатії, однак таких змін не було знайдено у периферичних легених артеріях.

У тому випадку, коли міжшлуночкова перегородка є інтактною, уражається не тільки правий шлуночок, це може бути також патогенетичним механізмом формування атрезії трикуспідального клапану, у поєднанні із відсутністю клапану ЛА з інтактною міжшлуночковою перегородкою [10].

Клінічно у дитини може бути виражений ціаноз до того часу, поки не зменшиться периферичний опір легених судин, після цього виразність ціанозу залежить від ступеня стенозу клапану ЛА. Ширше кільце ЛА призводить до менш виразного стенозу, відтак внутрішньосерцевий шунт може бути ліво-правим та спричиняти мінімальний ціаноз. Пацієнти з більш виразною гіпоплазією кільця мають схожу клініку із дітьми зі звичайною ТФ.





**Рис.5.** Комп'ютерна томографія. Аневризма правої гілки легеневої артерії



**Рис.6.** Аневризма правої гілки легеневої артерії на секції

Серцева недостатність виникає як наслідок великого ліво-правого шунта. Це сприяє розширенню лівого передсердя, який разом із дилатованими легеневидами артеріями призводить до ризику розвитку обструкції дихальних шляхів. Наявність виразної трикуспідальної недостатності підвищує ризик розвитку серцевої недостатності.

Клінічні прояви ТФ із відсутністю клапана ЛА з'являються відразу після народження. Їх можна розділити на дві основні групи: із важ-

кими респіраторними проблемами, лікування яких не дає ефекту протягом першого року життя, та ті, що мають важкі дихальні порушення відразу після народження.

Виникнення ціанозу пояснюється високою резистентністю легених судин. Ціаноз, як правило, не посилюється, як у випадку із класичною ТФ. Як тільки опір легених судин знижується, ціаноз стає менш виразним, оскільки посилюється ліво-правий шунт.

При огляді визначається ціаноз середнього ступеня, у даному випадку його не було. Виразний ціаноз пояснюється двома причинами: високою концентрацією гемоглобіну та високим опором легеневи́х судин. Стеноз домінує у пацієнтів з виразною гіпоплазією легеневого кільця.

Застійна серцева недостатність проявляється тахікардією, тахіпноє, гепатомегалією та карідомегалією із посиленням легеневи́м кровообігом, що проявляється після того, як знижується опір легеневи́х судин.

Шум при даній ваді — систоло-діастолічний, найкраще вислуховується в ділянці ЛА. Він є жорстким та проводиться над усією ділянкою легень. Визначається коротка пауза між систолічним та діастолічними компонентами, що допомагає відрізнити його від характерного систоло-діастолічного шуму відкритої артеріальної протоки.

На ЕКГ визначається гіпертрофія правого шлуночка та відхилення електричної вісі серця вправо, що притаманно класичній ТФ. Інколи може визначатися гіпертрофія правого передсердя.

Визначальним для діагностики є МРТ, яка дозволяє оцінити розмір легеневи́х артерій, симетрію аерації легень, вторинної до обструкції, наповненість легень повітрям. Також можна визначити об'єм легень [2].

На рентгенограмі візуалізуються аневризматично розширені центральні легеневи́ артерії із нормальною периферичною васкуляризацією. Визначається кардіомегалія, що виникає внаслідок розширення правого шлуночка.

Ехокардіографічно діагностуються ознаки ТФ: дефект міжшлуночкової перегородки, декстрапозиція аорти та гіпертрофія правого шлуночка. Перегородка зміщена дореду, на відміну від інфундибулярної частини правого шлуночка. Легене́ве кільце гіпоплазоване, стулки клапана ЛА не визначаються.

Стовбур ЛА та проксимальні праві та ліві легеневи́ артерії дилатовані пропорційно до ступеня недостатності клапана ЛА. Правий шлуночок теж значно розширений. Візуалізується парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки.

Визначають чотири ключові ехокардіографічні ознаки ТФ із відсутністю клапана ЛА [9]:

- відсутній клапан ЛА, дисплазія клапана або наявні рудиментарні структури клапанного апарату;
- поєднання стенозу та недостатності легеневого кільця;

- значне аневризматичне розширення легеневи́х артерій;
- підвищений тиск у ЛА.

Допплерехокардіографія демонструє турбулентність через вихідний тракт правого шлуночка. Зворотний потік через ЛА візуалізується добре, але артеріальна протока наявна рідко. Потік через міжшлуночкову перегородку не є турбулентним, оскільки дефект є великим, нерестриктивним та, як правило, перехресним.

Ускладнення з боку легеневої патології найчастіше є причиною смерті пацієнтів із ТФ без клапана ЛА. Найчастіше розвивається емфізема, ателектаз; небезпеку для дитини становлять вірусні інфекції, особливо респіраторно-синцитіальний вірус.

Немовлятам, у яких розвивається респіраторний ацидоз із затримкою  $pCO_2$ , показана механічна вентиляція легень. Однак, як тільки дитина стає залежною від вентиляції під позитивним тиском, відлучення від дихальної підтримки може бути вкрай проблематичним. Застосування ШВЛ рекомендується виключно на низьких параметрах.

Немовлята у критичному стані вимагають невідкладної хірургічної допомоги, а у дітей із незначно вираженою клінікою оперативне втручання відкладають на пізніші терміни.

Хірургічна техніка залежить від індивідуальної анатомії пацієнта та ступеня дилатації гілок ЛА. Хірургічна корекція полягає у вишиванні кондугіту від правого шлуночка до ЛА або «вставлення» клапана ЛА [8].

З метою усунення бронхіальної компресії необхідне висічення основної, правої та лівої легеневи́х артерій, однак це не завжди ефективно, оскільки проблема може бути на рівні артеріол [1].

Післяопераційна летальність залежить від важкості обструкції дихальних шляхів. Передопераційна інтубація та вентиляція є поганими прогностичними маркерами у післяопераційному періоді.

Немає специфічного медикаментозного лікування ТФ із відсутністю клапана. Класична терапія серцевої недостатності, як правило, не забезпечує позитивного ефекту.

S.B. Yeager та співавт. роблять припущення, що ТФ з відсутністю клапана ЛА із великою артеріальною протокою швидше призведе до смерті плода, оскільки за таких умов порушується функція обох шлуночків, і тільки плоди із рестриктивною чи відсутньою артеріальною протокою доживають до останніх термінів гестації [10].



Прогноз у дітей із ТФ з відсутністю клапана ЛА залежить від ступеня обструкції трахеобронхіального дерева дилатованими гілками ЛА. Діти, у яких розвиваються важкі дихальні розлади відразу після народження, мають високий ризик ранньої смерті. У немовлят, що вимагають хірургічного лікування відразу після народження, набагато гірший прогноз, ніж у тих, кому провели операцію пізніше [6].

Рівень смертності у таких дітей є набагато вищим, ніж у дітей зі звичайною формою ТФ, у зв'язку із високим ризиком розвитку гіпоксемії, серцевої недостатності, дихальної недостатності та поєднання цих патологій.

Пацієнти із менш та більш виразним стенозом клапана ЛА мають схожий прогноз із дітьми з класичною ТФ, а от діти із широким кільцем та значною недостатністю клапана ЛА мають вищий ризик розвитку важких ускладнень та смерті. У пацієнтів із важкою обструкцією бронхів симптоми проявляються ще у неонатальному періоді; як тільки бронхи збільшуються та зміцнюються, симптоми можуть зменшуватися, однак це виникає після 9-місячного віку.

## Висновки

Особливістю даного клінічного випадку є поєднання рідкісного варіанту анатомії вродженої вади серця — ТФ з відсутністю клапана ЛА (аневризми правої гілки ЛА та агенезія лівої) з генетичною патологією — синдромом Шміда—Фраккаро.

Клінічних проявів ВВС відразу після народження не було, що пояснюється середнім ступенем стенозу та наявністю ліво-правого шунта, який був спричинений підвищеним опором легеневих судин.

У дитини визначалася відкрита артеріальна протока, чого, як правило, не спостерігається, що є поганим прогностичним маркером.

Обструкція дихальних шляхів дилатованими гілками ЛА наростала, зумовлювала основні клінічні прояви даної патології та стала причиною смерті пацієнта.

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

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alsoufi B, Williams WG, Hua Z et al. (2007, Mar). Surgical outcomes in the treatment of patients with tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve. *Eur J Cardiothorac Surg.* 31(3): 354–9.
2. Chelliah A, Berger JT, Blask A, Donofrio MT. (2013, Feb 12). Clinical utility of fetal magnetic resonance imaging in tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve. *Circulation.* 127(6): 757–9.
3. Emmanouilides GC, Thanopoulos B, Siassi B, Fishbein M. (1976, Mar 4). Agenesis of ductus arteriosus associated with the syndrome of tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve. *Am J Cardiol.* 37(3): 403–9.
4. Ettedgui JA, Sharland GK, Chita SK et al. (1990, Jul 15). Absent pulmonary valve syndrome with ventricular septal defect: role of the arterial duct. *Am J Cardiol.* 66(2): 233–4.
5. Galindo A, Gutierrez-Larraya F, Martinez JM et al. (2006, Jun 23). Prenatal diagnosis and outcome for fetuses with congenital absence of the pulmonary valve. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 28(1): 32–39.
6. Kawazu Y, Inamura N, Ishii R et al. (2015, Apr). Prognosis in tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve. *Pediatr Int.* 57(2): 210–6.
7. Rabinovitch M, Grady S, David I et al. (1982, Oct.). Compression of intrapulmonary bronchi by abnormally branching pulmonary arteries associated with absent pulmonary valves. *Am J Cardiol.* 50(4): 804–13.
8. Shahid F, Siddiqui MT, Amanullah MM. (2015, May). Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve syndrome; appropriate surgical strategies. *J Pak Med Assoc.* 65(5): 467–72.
9. Wu W, Pang K, Lin Q et al. (2015, Oct). Echocardiography in the diagnosis of patients with absent pulmonary valve syndrome: a review study of 12 years. *Int J Cardiovasc Imaging.* 31(7): 1353–9.
10. Yeager SB, Van Der Velde ME, Waters BL, Sanders SP. (2002, Aug). Prenatal role of the ductus arteriosus in absent pulmonary valve syndrome. *Echocardiography.* 19(6): 489–93.

## Відомості про авторів:

**Мальська Андріана Андріївна** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а; тел. +38 032 2600188. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>

**Куриляк Ольга Борисівна** — к.мед.н., обласний дитячий кардіолог, КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ»». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>

Стаття надійшла до редакції 25.11.2019 р.; прийнята до друку 01.03.2020 р.

УДК 616.831-004.4

**В.М. Дудник<sup>1</sup>, Г.Ю. Звенігородська<sup>1</sup>, І.І. Андрікевич<sup>1</sup>,  
Г.І. Мантак<sup>1</sup>, Г.С. Гумінська<sup>2</sup>, Т.П. Степанкевич<sup>2</sup>**

## Туберозний склероз: клінічний випадок у практиці дитячого нефролога

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

<sup>2</sup>КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):100-103; doi 10.15574/SP.2020.106.100

**For citation:** Dudnyk V, Zvenigorodskaya G, Andrikevych I, Mantak H et al. (2020). Tuberous sclerosis: a clinical case in practice of pediatric nephrologist. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 100-103. doi 10.15574/SP.2020.106.100

Туберозний склероз — генетичне захворювання з мультиорганичним ураженням та утворенням доброякісних пухлин. Діагностичні труднощі пов'язані з варіабельністю проявів.

**Клінічний випадок.** Наведено власне клінічне спостереження дитини, хворої на туберозний склероз з переважним ураженням нирок, печінки, центральної нервової системи і шкіри.

Інформованість лікарів про первинні і вторинні критерії діагностики, застосування додаткових інструментальних методів і медико-генетичне консультування сприяють ранній діагностиці захворювання та запобігають розвитку ускладнень.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** туберозний склероз, пухлини, діти, критерії діагностики.

### Tuberous sclerosis: a clinical case in practice of pediatric nephrologist

*V. Dudnyk<sup>1</sup>, G. Zvenigorodskaya<sup>1</sup>, I. Andrikevych<sup>1</sup>, H. Mantak<sup>1</sup>, H. Guminska<sup>2</sup>, T. Stepankevych<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

<sup>2</sup>Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Tuberous sclerosis is a genetic disease with multiple organs involvement and the formation of benign tumors. Diagnostic difficulties are associated with variability of clinical manifestations.

**Clinical case.** The own clinical observation of a patient with tuberous sclerosis with predominant lesions of the kidneys, liver, central nervous system and skin is presented. Physicians' awareness of primary and secondary diagnostic criteria, the use of additional instrumental methods, and genetic counseling contribute to the early diagnosis of the disease and prevent the development of complications.

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

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** tuberous sclerosis, tumors, children, diagnostic criteria.

### Туберозный склероз: клинический случай в практике детского нефролога

*В.М. Дудник<sup>1</sup>, А.Ю. Звенигородская<sup>1</sup>, И.И. Андрикевич<sup>1</sup>, Г.И. Мантак<sup>1</sup>, Г.С. Гуминская<sup>2</sup>, Т.П. Степанкевич<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

<sup>2</sup>КНП «Винницкая областная детская клиническая больница», г. Винница, Украина

Туберозный склероз — генетическое заболевание с мультиорганным поражением и образованием доброкачественных опухолей. Диагностические сложности связаны с вариабельностью проявлений.

**Клинический случай.** Представлено собственное клиническое наблюдение ребенка, больного туберозным склерозом с преимущественным поражением почек, печени, центральной нервной системы и кожи.

Информированность врачей о первичных и вторичных критериях диагностики, применение дополнительных инструментальных методов и медико-генетическое консультирование способствуют ранней диагностике заболевания и предотвращению его осложнений.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** туберозный склероз, опухоли, дети, критерии диагностики.

Туберозний склерозний комплекс (ТСК), або туберозний склероз, є клінічно варіабельною хворобою, що може вражати будь-який орган тіла людини. Вперше він був описаний фон Реклінхаузенем у 1862 р. Найбільш поширеними ознаками ТСК є доброякісні пухлини шкіри, мозку, нирок, легень і серця, які призводять до зниження або втрати їх функцій. Маніфестація захворювання в різних органах і системах може значно відрізнятися навіть у родичів. Частота даної патології у популяції варіює від 1:6000 до 1:10000 живих новонароджених [5].

Туберозний склероз належить до генетичних захворювань, його спричиняє мутація генів TSC1 (розташований у 9 хромосомі) та TSC2 (розташований у 16 хромосомі), які рекомендовано до визначення при генетичному дослідженні. Гамартин і туберин є білками, які кодуються TSC1 і TSC2 відповідно. Похідні гамартину і туберину є природними супресорами пухлинного росту, інгібуючи mTOR-кіназу, яка бере участь у проліферації і міграції нейронів, збільшенні клітин, що лежить в основі патогенезу даного захворювання [11].

Класично ТСК включав триаду симптомів — епілепсію, розумову відсталість та ангіофіброми обличчя. Із розвитком науки, генетичних досліджень, методів нейровізуалізації стало зрозуміло, що цьому захворюванню притаманний поліморфізм клінічних проявів. Основні критерії та рекомендації щодо ведення пацієнтів із туберозним склерозом були переглянуті та доповнені у 2012 р. на 2-й Міжнародній Консенсусній конференції з туберозного склерозу у Вашингтоні (TSC Clinical Consensus Conference) [12].

Великі критерії ТСК включають:

- ангіофіброми обличчя (більше 3) або фіброзні бляшки на голові;
- гіпопигментні плями (більше 3, не менше 5 мм у діаметрі);
- ділянка «шагреневої шкіри»;
- множинні гамартоми сітківки;
- кортикальна дисплазія, коркові утворення і міграційні тракти в білій речовині головного мозку;
- субependимальні вузли;
- субependимальна гігантоклітинна астроцитоза;
- рабдоміоми серця;
- лімфангіолейоміоматоз;
- множинні ангіоміоліптоми (не менше 2-х);
- нетравматичні навколонігтьові фіброми (не менше 2-х).

Малі ознаки ТСК:

- плями типу «конфеті» на шкірі;
- поглиблення в емалі зубів (більше 3-х);
- фіброми в порожнині рота (більше 2-х);
- ахроматичні ділянки сітківки;
- множинні кісти нирок;
- гамартоми внутрішніх органів.

Клінічні критерії використовуються як додаткові при генетично встановленому ТСК, а також самостійно за наявності двох великих або одного в поєднанні із двома і більше малими ознаками [1,12].

Слід зазначити, що підтверджена патогенна мутація TSC1 або TSC2 є найголовнішим критерієм, достатнім для постановки діагнозу ТСК [1].

Дерматологічні зміни найчастіше представлені гіпопигментними плямами (у кількості більше 3-х, не менше 5 мм у діаметрі), які зустрічаються у 90% хворих на ТСК. Як правило, гіпопигментні плями з'являються одразу після народження і можуть бути дебютним симптомом ТСК. Ділянки гіпомеланозу волосся також було включено до даного критерію [9].

Ангіофіброми обличчя зустрічаються приблизно у 75% пацієнтів із ТСК, що виникають у віці 2–5 років на носі і щоках, по типу «метелика». Патогномонічними критеріями є також фіброзні бляшки на лобі і волосистій частині голови, які можуть бути виявлені у чверті хворих.

У половини хворих із ТСК будуть виявлені асиметричні ділянки «шагреневої шкіри», що розташовуються в ділянці спини, попереку і нагадують шкірку апельсина. Плями типу «конфеті» на шкірі являють собою множинні гіпопигментні плями розміром 1–3 мм, які переважно локалізуються на кінцівках.

У більшості пацієнтів відмічаються в ротовій порожнині фіброми (більше 2-х) та заглибини в емалі зубів (у кількості більше 3-х) [7,13]. До офтальмологічних ознак ТСК відносять множинні гамартоми сітківки та ахроматичні ділянки сітківки. Гамартоми сітківки мають схожі гістологічні ознаки із пухлинами ЦНС при туберозному склерозі. Дані пошкодження сітківки не впливають на зір і є достовірними маркерами хвороби.

Найвагомішими для прогнозу захворювання і життя при ТСК є залучення ЦНС, яке зустрічається у більшості пацієнтів із туберозним склерозом [14]. Ураження ЦНС представлене змінами структури речовини мозку (кортикальна дисплазія, коркові утворення і міграційні тракти в білій речовині головного мозку, субependимальні вузли, субependимальна гігантоклітинна астроцитоза), епілепсією та нейропсихічними розладами, асоційованими із ТСК. Субependимальна гігантоклітинна астроцитоза діагностується у 5–15% хворих переважно у дитячому і підлітковому віці [2,4].

Рабдоміоми серця — це доброякісні пухлини серця, які здебільшого асоційовані з ТСК. Пухлини найчастіше локалізовані у шлуночках серця та можуть зумовити обструкцію вихідного тракту, можуть бути діагновані пренатально [6].

Лімфангіолейоміоматоз легень належить до великих критеріїв ТСК, являє собою інфільтрати гладкої мускулатури в інтерстиції обох легень, частіше зустрічається у жінок і клінічно характеризується прогресуючою задишкою та рецидивними пневмотораксами [10].

Ангіоміоліптоми нирок являють собою доброякісні пухлини із судин, гладкої мускулатури та жирової тканини і виявляються у 80% пацієнтів із ТСК. Ангіоміоліптоми нирок можуть ускладнитися нирковою кровотечею та



Рис. 1. Ангіофіброми



Рис. 2. Гіпопігментні плями

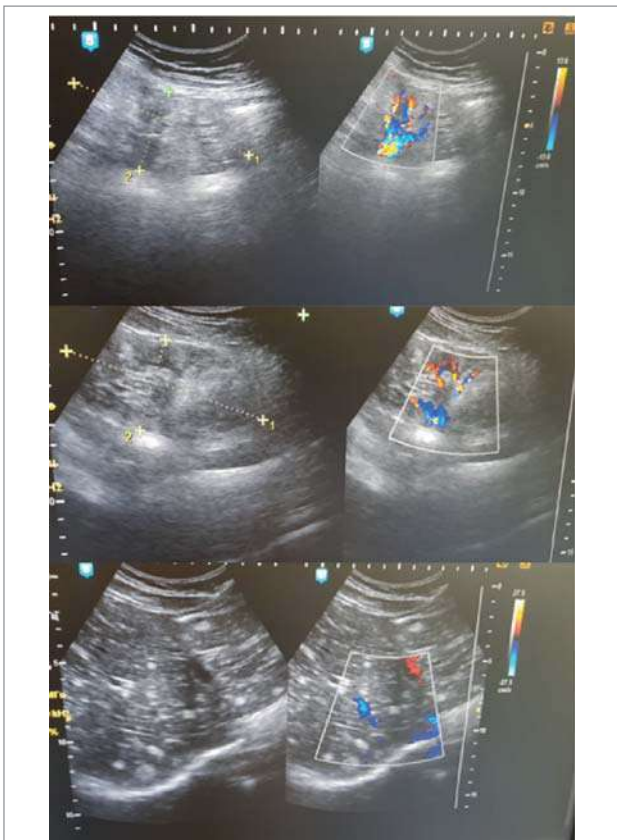


Рис.3. Ангіоміоліптоми нирок і печінки

з часом — зниженням функції нирок з потребою у нирковозамісній терапії. Крім ангіоміоліпом нирок у хворих на ТСК можуть бути множинні кісти нирок. Ураження системи ШКТ при ТСК представлено ангіоміоліптомами печінки та поліпами кишечника і мають місце у 10–25% випадків [3,8].

Таким чином, варіабельність дебюту симптомів, виразний клінічний поліморфізм, необхідність специфічних обстежень приз-

водять до труднощів діагностики та вимагають мультидисциплінарного підходу в постановці діагнозу туберозного склерозу.

### Клінічний випадок

У педіатричне відділення звернулася дівчина віком 16 років зі скаргами на появу болю у попереку ниючого характеру, періодичне підвищення артеріального тиску. Дані скарги турбують кілька місяців.

З анамнезу відомо, що дівчина з 1,5-річного віку страждає на епілепсію (дебют — тоніко-клонічні скорочення кінцівок). Тривалий час отримувала протисудомні препарати, клінічна ремісія з 4-х років. Спостерігалася виключно неврологами, обстежень інших органів і систем не проводилося. З раннього віку відмічається прогресуюча двобічна сенсоневральна приглухуватість. Зі шкільного віку — когнітивні порушення. У зв'язку з погіршенням когнітивного статусу в 15 років дівчині проведена МРТ головного мозку та діагностовано субепіндимальні гігантоклітинні астроцитомі бокових шлуночків, а також УЗД внутрішніх органів, де виявлені зміни в нирках і печінці. Хвора почала отримувати патогенетичну терапію еверолимусом 5 мг/д. Спадковий анамнез — у батька є схожі утворення на шкірі та внутрішніх органах, не обстежувався.

При об'єктивному огляді на шкірі обличчя та шиї виявлені дрібні шкірні утворення (фіброзні бляшки, ангіофіброми) (рис. 1), а на шкірі кінцівок, передній черевній стінці, ділянці попереку розташовані множинні гіпопігментні плями розміром 1–3 мм за типом «конфеті» та плями розміром 5 мм, що виникли з народження (рис. 2). При огляді ротової порожнини виявлені фіброми ясен. При дослідженні вітальних функцій діагностовано підвищений артеріальний тиск (140/80 мм рт. ст.).

Найвагомішими у діагностиці даної хвороби є методи візуалізації. На МРТ головного мозку ознаки субепіндимальних гігантоклітинних астроцитом бокових шлуночків головного мозку.

УЗД нирок — виразна дифузна неоднорідність перенхіми обох нирок за рахунок множинних включень — ангіоміоліпом, розмірами 10х6 см максимально справа та до 5 см у діаметрі зліва. УЗД печінки — структура неоднорідна за рахунок множинних включень із чіткими контурами від 0,5 до 2 см у діаметрі (ангіоміоліптоми) (рис. 3).

ЕхоКГ — змін не виявлено.

У результаті проведеного обстеження, даних анамнезу у пацієнтки виявлено діагностичні кри-



терії туберозного склерозу: ангіофіброми обличчя, гіпопигментні плями, субependімальна гігантоклітинна астроцитоматоз бокових шлуночків головного мозку та множинні ангіоміоліптоми, плями типу «конфеті» на шкірі та фіброми в порожнині рота.

Дівчині встановлено діагноз: «Туберозний склероз, субependімальна гігантоклітинна астроцитоматоз, множинні ангіоміоліптоми нирок, печінки. Когнітивні порушення». За життєвими показаннями пацієнтці призначено патогенетичну терапію еверолімусом (замінений в подальшому на сіролімус), інгібітор mTORC1 для перорального прийому. Еверолімус — сильнодіючий інгібітор росту та проліферації пухлинних клітин, клітин ендотелію, фібробластів та гладком'язових клітин кровоносних судин, пригнічує активність комплексу mTOR1. Показанням до призначення еверолімусу є наявність субependімальної гігантоклітинної астроцитомати та ниркових ангіоміоліптом великих розмірів.

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

Хвора потребує тривалого моніторингу та контролю показників життєво важливих

органів з метою зниження захворюваності та смертності при ТСК. Рекомендовано контролювати артеріальний тиск (призначено іАПФ — еналаприл 10 мг/д з гіпотензивною та ренопротекторною метою), ШКФ, УЗД внутрішніх органів та МРТ черевної порожнини та головного мозку раз на 1–3 роки, спостереження командою спеціалістів (медичний генетик, нефролог, невролог, кардіолог, дерматолог).

### Висновки

ТСК — рідкісне генетичне захворювання з поліорганим ураженням множинними доброякісними пухлинами, які поступово порушують функцію органів.

Лікарі усіх спеціальностей повинні знати основні симптоми захворювання, великі і малі діагностичні критерії з метою своєчасної діагностики та лікування. Вчасно поставлений діагноз та якісний контроль запобігають ускладненням та допомагають пацієнту стати повносправним членом суспільства. Саме мультидисциплінарний підхід, включаючи медико-генетичне консультування, є основним напрямком ведення хворих на ТСК.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Amin S, Kingswood JC, Bolton PF et al. (2019). The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. *An International Journal of Medicine*. 5: 171–182.
2. Amin S, Lux A, Calder N et al. (2017). Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol*. 59: 612–617.
3. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. (2013). Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 381: 817–24.
4. Cao Y et al. (2017). Radiological appearance of tuberous sclerosis complex: a case report and review of literature. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 10;5: 8282–8287.
5. Cheng TS. (2012). Tuberous sclerosis complex: An update. *Hong Kong J Dermatol Venereol*. 20: 61–65.
6. Demir HA, Ekici F, Yazal Erdem A et al. (2012). Everolimus: a challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma. *Pediatrics*. 130: e243–7.
7. Harutunian K, Figueiredo R, Gay-Escoda C. (2011). Tuberous sclerosis complex with oral manifestations: A case report and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 16: e478–81.
8. Jankar AN, Palange PB, Purandare VC. (2014). Tuberous sclerosis — A case report. *Int J Biomed Res*. 5: 649–50.
9. Koenig MK, Bell CS, Hebert AA et al. (2018). Efficacy and safety of topical rapamycin in patients with facial angiofibromas secondary to tuberous sclerosis complex: the TREATMENT randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 154: 773–80.
10. McCormack FX, Inoue Y, Moss J et al. (2011). Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 364: 1595–606.
11. Milunsky AI, Ito M, Maher TA et al. (2009). Prenatal molecular diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Am J Obstet Gynecol*. 200;321: e1–6.
12. Northrup H, Krueger DA. (2013). Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 49: 243–54.
13. Sarkar S et al. (2016). Tuberous sclerosis complex: A case report. *Contemporary Clinical Dentistry*. 7;2: 236–239.
14. Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L et al. (2015). Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND checklist. *Pediatr Neurol*. 52(1): 25–35.

### Відомості про авторів:

**Дудник Вероніка Михайлівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>  
**Звенигородська Ганна Юріївна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-0111-6051>  
**Андрікевич Ірина Іванівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-4954-6800>  
**Мантак Галина Іванівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-1083-7122>  
**Гумінська Галина Станіславівна** — зав. педіатричного відділення №1 КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 108.  
**Степанкевич Тетяна Павлівна** — лікар-нефролог КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 108.

Стаття надійшла до редакції 04.11.2019 р.; прийнята до друку 20.02.2020 р.

*І.С. Лісецька*

## Роль студентського наукового гуртка у підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):104-108; doi 10.15574/SP.2020.106.104

**For citation:** Lisecka IS. (2020). The role of the student scientific circle in the preparation of future highly qualified specialists. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 104-108. doi 10.15574/SP.2020.106.104

Важливим етапом у формуванні майбутнього спеціаліста є самостійна робота студента, зокрема залучення найкращих представників до науково-дослідної роботи (НДР). До НДР студенти залучаються через студентський науковий гурток (СНГ). Заняття в СНГ залишаються найвищим рівнем професійної підготовки студентів у здобутті вмінь і навичок, котрі базуються на суб'єктивній творчості.

**Мета:** оцінити роль функціонування СНГ у вищому медичному навчальному закладі на кафедрі дитячої стоматології в підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів.

Важливим засобом організації навчальної роботи студентів для глибокого вивчення різних аспектів дитячої стоматології є їхня науково-дослідницька діяльність при виконанні самостійної роботи, у процесі якої викладачами виявляються ініціативні та зацікавлені студенти, які продовжують дослідження у рамках діяльності СНГ кафедри, проводячи НДР за обраною темою. Це дозволяє оволодіти навиками систематизації, критичного аналізу, логічного викладення та узагальнення отриманого матеріалу. На кафедрі дитячої стоматології створено необхідні умови для розвитку і становлення перелічених вище особистісних якостей, а також надається свобода вибору у навчальній спрямованості. Для цього працює студентський науковий гурток (СНГ), де, починаючи з другого курсу, студенти мають змогу поглиблено опрацьовувати теоретичні і практичні аспекти дисциплін, що вивчаються. Основним видом діяльності СНГ є виконання студентами у позааудиторний час наукових досліджень за напрямками, які вивчає кафедра. Студенти пишуть резюме, готують мультимедійні презентації, які згодом подаються як тези, опублікування в наукових виданнях кращих робіт і виступи на науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених в нашій країні та за кордоном.

**Висновки.** Участь у СНГ кафедри дитячої стоматології ІФНМУ дає можливість студентам підготувати повноцінну наукову роботу, що активізує навчально-виховний процес, сприяє їхньому професійному зростанню, допомагає поєднати творчий підхід, набуті теоретичні знання та практичні навички.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** науково-дослідна робота, студентський науковий гурток, студент.

### The role of the student scientific circle in the preparation of future highly qualified specialists

*I.S. Lisecka*

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

An important step in the formation of a future specialist is the independent work of the student, in particular the involvement of the best representatives in research work. Students are involved in research and development through the Student Science Circle (SSC). Classes in the SSC remain the highest level of professional preparation of students in the acquisition of skills and skills based on subjective creativity.

**The purpose:** To evaluate the role of SSC functioning in higher medical school at the Department of Pediatric Dentistry in the preparation of future highly qualified specialists.

An important means of organizing students' educational work for a deep study of various aspects of pediatric dentistry is their research activity in the performance of independent work, during which teachers identify initiative and interested students who continue their research within the SSC department, conducting research in the chosen subject. This allows you to master the skills of systematization, critical analysis, logical presentation and synthesis of the material obtained. The Department of Pediatric Dentistry has created the necessary conditions for the development and development of the above personal qualities, as well as the freedom of choice in educational orientation. For this purpose, the SSC works, where, starting from the second year, students have the opportunity to study in depth the theoretical and practical aspects of the studied subjects.

**Conclusions.** The main activity of the SSC is the performance of students in the extra-curricular time of scientific research in the areas that the department studies. Students write summaries, prepare multimedia presentations, which are subsequently submitted as abstracts, publications in the best editions of scientific works and speeches at scientific and practical conferences of students and young scientists in our country and abroad.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** research work, student scientific circle, student.

### Роль студенческого научного кружка в подготовке будущих высококвалифицированных специалистов

*И.С. Лисецкая*

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Важным этапом в формировании будущего специалиста является самостоятельная работа студента, в частности привлечение лучших представителей в научно-исследовательскую работу (НИР). В НИР студенты привлекаются через студенческий научный кружок (СНК). Занятия в СНК остаются самым высоким уровнем профессиональной подготовки студентов в получении умений и навыков, которые базируются на субъективном творчестве.

**Цель:** оценить роль функционирования СНК в высшем медицинском учебном заведении на кафедре детской стоматологии в подготовке будущих высококвалифицированных специалистов.

Важным средством организации учебной работы студентов для глубокого изучения различных аспектов детской стоматологии является их научно-исследовательская деятельность при выполнении самостоятельной работы, в процессе которой преподавателями выявляются инициативные и заинтересованные студенты, которые продолжают исследования в рамках деятельности СНК кафедры, проводя НИР по выбранной теме.

Это позволяет овладеть навыками систематизации, критического анализа, логического изложения и обобщения полученного материала. На кафедре детской стоматологии созданы необходимые условия для развития и становления вышеперечисленных личностных качеств, а также предоставляется свобода выбора в учебной направленности. Для этого работает студенческий научный кружок (СНК), где, начиная со второго курса, студенты имеют возможность углубленно прорабатывать теоретические и практические аспекты дисциплины. Основным видом деятельности СНК является выполнение студентами во внеаудиторное время научных исследований по направлениям, которые изучает кафедра. Студенты пишут резюме, готовят мультимедийные презентации, которые впоследствии подаются как тезисы, опубликованные в научных изданиях лучших работ и выступления на научно-практических конференциях студентов и молодых ученых в нашей стране и за рубежом.

**Выводы.** Участие в СНК кафедры детской стоматологии ИФНМУ дает возможность студентам подготовить полноценную научную работу, активизирует учебно-воспитательный процесс, способствует их профессиональному росту, помогает совместить творческий подход, приобретенные теоретические знания и практические навыки.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** научно-исследовательская работа, студенческий научный кружок, студент.

У сучасному суспільстві, у тому числі у сфері освіти, відбуваються зміни, що викликані інтеграцією в міжнародний і європейський освітній простір, які дають можливість презентувати освіту України, примножити інтелектуальний потенціал нації, зберегти кращі методи викладання та освітянські традиції. Тому завданням вищої освіти України є досягнення максимального розвитку здібностей і можливостей студентів, а також забезпечення якості підготовки фахівців на рівні міжнародних вимог [6].

Сучасний стан підготовки майбутніх лікарів-стоматологів вимагає уваги до особистості студента, його навчальної успішності та готовності до надання різних видів стоматологічної допомоги, передбачаючи ретельне вивчення профільних дисциплін. Освітнє середовище зобов'язує студента бути цілеспрямованим, соціально активним, з визначеними пріоритетами та з умінням висловлювання своєї думки. Підготовка сучасних спеціалістів має бути на такому рівні, щоб вже завтра впевнено і на рівних умовах вони становили конкуренцію не тільки в нашій країні, а і за кордоном, вміли творчо, оперативно вирішувати нестандартні виробничі, наукові, навчальні задачі з максимально кращим результатом. Гідна професійна підготовка фахівців, яка починається в студентські роки, спрямована на розвиток гнучкого клінічного мислення, що передбачає багатобічний аналіз, чітке диференціювання знань, їх мобільність, оперативність, варіабельність та забезпечить ефективність професійної діяльності сучасного лікаря [4].

Важливим етапом у формуванні майбутнього спеціаліста є самостійна робота студента, зокрема залучення найкращих представників до науково-дослідної роботи (НДР). Загально прийнято, що НДР студентів — це система методів, засобів і заходів для засвоєння студентами в процесі навчання різних етапів науково-інноваційного циклу, що включає фунда-

ментальні й прикладні дослідження. Також НДР є одним із найважливіших засобів ефективної підготовки кваліфікованих фахівців через оволодіння основами професійної творчої діяльності, методами, прийомами і навичками виконання науково-дослідних робіт, розвитку креативності, наукової інтуїції, самостійності і практичне застосування їх для вирішення завдань і наукових проблем [2,7].

Активна участь студентів у НДР є ефективним засобом поліпшення якості підготовки фахівців, розвитку їх соціально-психологічної компетентності для роботи у професійних колективах. НДР розвиває у студентів аналітичне мислення і навички роботи з науковою літературою, забезпечує більш глибоке розуміння суті досліджуваної проблеми, максимально виявляє індивідуальність, творчі здібності, готовність до самореалізації особистості. Усе це створює умови для формування кваліфікованого лікаря. До НДР студенти залучаються через студентський науковий гурток (СНГ). Заняття в СНГ залишаються найвищим рівнем професійної підготовки студентів у здобутті вмінь і навичок, котрі ґрунтуються на суб'єктивній творчості [1,3,5].

**Мета:** оцінити роль функціонування СНГ у вищому медичному навчальному закладі на кафедрі дитячої стоматології у підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів.

Важливим засобом організації навчальної роботи студентів для глибокого вивчення різних аспектів дитячої стоматології є їхня науково-дослідницька діяльність при виконанні самостійної роботи, у процесі якої викладачами виявляються ініціативні та зацікавлені студенти, які продовжують дослідження у рамках діяльності СНГ кафедри, проводячи НДР за обраною темою. Це дозволяє оволодіти навичками систематизації, критичного аналізу, логічного викладення та узагальнення отриманого матеріалу. На кафедрі дитячої стоматології створено необхідні умови для розвитку і стано-

влення перелічених вище особистісних якостей, а також надається свобода вибору у навчальній спрямованості. Для цього працює СНГ, де, починаючи з другого курсу, студенти мають змогу поглиблено опрацьовувати теоретичні і практичні аспекти дисциплін, що вивчаються.

Основним видом діяльності СНГ є виконання студентами у позааудиторний час наукових досліджень за напрямками, які вивчає кафедра, причому у такій співпраці важливим є спільність наукових інтересів викладачів та студентів. Існування гуртка — це результат плідної роботи викладачів та студентів-гуртківців, що відбувається внаслідок налагодження педагогічного і психологічного контакту, враховуючи індивідуальні особливості з метою розкриття талантів і здібностей студентів. З боку викладачів керівництво роботою СНГ здійснює науковий керівник, який відповідає за ефективну його роботу, забезпечує участь гуртківців у наукових заходах різного рівня та волонтерських заходах, звітує про роботу на кафедральних засіданнях та надає звітні матеріали за підсумками навчального року. З боку студентів організаційна робота гуртка покладена на старосту та замісника старости, якого щорічно на першому засіданні гуртка на початку навчального року в осінньому семестрі обирають відкритим голосуванням. Староста та замісник старости разом з керівником гуртка бере участь у підготовці засідань, інформує гуртківців про їх проведення, а також проведення інших заходів. Кількість гуртківців СНГ коливається від 15 до 20 членів — це найбільш креативні, мотивовані, активні та ініціативні студенти, що навчаються на стоматологічному факультеті ІФНМУ.

План роботи гуртка та тематика наукових досліджень студентів розглядається і затверджується на засіданні кафедри. Також пропонуються, обговорюються і затверджуються наукові теми, що виносяться на вивчення, з урахуванням пропозицій студентів. Вибір теми наукового дослідження студента, а в подальшому лікаря, є важливим моментом, оскільки часто вона на довгі роки визначає напрям наукових та клінічних інтересів молодого науковця. Студент обирає для себе коло питань, якими він хотів би займатися, а науковий керівник, яким є викладач кафедри, допомагає у виборі теми наукового дослідження.

Починається наукове дослідження студентів із реферативних доповідей на обрані теми на

підставі вивчення літературних джерел, які заслуховуються на засіданнях СНГ. Студенти вивчають, обговорюють, аналізують, порівнюють, систематизують, інтерпретують результати клініко-параклінічних та наукових досліджень, пишуть резюме, готують мультимедійні презентації. У подальшому ці матеріали використовуються для проведення клінічних НДР, публікацій у наукових виданнях кращих робіт і виступів (стендових та усних доповідей) на науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених в нашій країні та за кордоном (Білорусь, Австрія, Польща, Чехія та ін.). Такий підхід сприяє зростанню науково-дослідного потенціалу студентів та дозволяє підготувати кваліфікованих лікарів-стоматологів завдяки формуванню клінічного мислення, що ґрунтується на поглиблених теоретичних знаннях та підкріплюється клінічними дослідженнями. А підготовка тез і, особливо, виступів на конференціях є тим безцінним досвідом, який допоможе майбутнім лікарям спілкуватися з пацієнтами, з аудиторією, проводити санітарно-просвітницьку роботу у різних колективах чи шляхом публікацій, виступів у засобах масової інформації.

Протягом існування СНГ на кафедрі дитячої стоматології ІФНМУ щорічно гуртківці ставали призерами внутрішньовузівських, міжвузівських, міжнародних наукових конференцій та конгресів студентів і молодих учених з міжнародною участю.

Важливим напрямком діяльності СНГ на кафедрі є волонтерська діяльність гуртківців. Регулярно члени гуртка беруть участь у волонтерських заходах та акціях, що відбуваються в Івано-Франківську та області.

### Висновки

Таким чином, участь у СНГ кафедри дитячої стоматології ІФНМУ дає можливість студентам підготувати повноцінну наукову роботу, що активізує навчально-виховний процес, сприяє їхньому професійному зростанню, допомагає поєднати творчий підхід, набуті теоретичні знання та практичні навички, а також підвищує рівень підготовки майбутніх фахівців та формування навичок НДР як складової професійної підготовки студентів та розвиток наукового потенціалу майбутніх науковців.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*



## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Borzik OA, Kaidashev IP. (2018). Competent approach in the training of a modern specialist in higher medical education. Collection of abstracts of scientific and practical conference with international participation Topical issues of improving the quality of educational process. 11 May, 2018, Ivano-Frankivsk. Ivano-Frankivsk: Higher Educational Institution IFNMU: 77 [Борзих ОА, Кайдашев ІП. (2018). Компетентісний підхід у підготовці сучасного фахівця з вищою медичною освітою. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання підвищення якості освітнього процесу, 11 трав. 2018, Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ДВНЗ ІФНМУ: 77].
2. Gotyur OI, Denina RV, Volyn DA, Kocherzhat OI. (2019). The role of student's research work in shaping the future specialist. Art of Medicine.3(11): 85–8 [Готюр ОІ, Деніна РВ, Волинський ДА, Кочержат ОІ. (2019). Роль науково-дослідної роботи студента у формуванні майбутнього фахівця. Art of Medicine.3(11): 85–8].
3. Denina RV. (2015). Student Scientific Circle: Improving Professional Skills. Bukovyna Medical Bulletin.19;3(75): 282–4 [Деніна РВ. (2015). Студентський науковий гурток: удосконалення професійних навиків. Буковинський медичний вісник. 19;3(75): 282–4].
4. Dronov OI, Nastashenko IL, Kovalska OI, Kryuchyna EA et al. (2013). The Role of Student Scientific Circle in the Motivation of the Professional Orientation of Medical Students. Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy. 13(1): 288–90 [Дронов ОІ, Насташенко ІЛ, Ковальська ОІ, Крючина ЕА и др. (2013). Роль діяльності студентського наукового гуртка в мотивації професійної орієнтації студентів-медиків. Вісник ВДНЗУ Українська медична стоматологічна академія.13(1): 288–90].
5. Kocherga ZR, Nedostup IP, Pavlikivska BM, Gan RZ et al. (2019). Organization of work of pediatric student scientific circle is an integral part of a competent approach in the preparation of future highly qualified specialists. Bukovyna Medical Bulletin. 23;3(91): 150–5 [Кочерга ЗР, Недоступ ІС, Павликівська БМ, Ган РЗ та ін. (2019). Організація роботи педіатричного студентського наукового гуртка — невідомна частина компетентісного підходу в підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів. Буковинський медичний вісник.23;3(91): 150–5].
6. Tretyak NG, Dudchenko MO, Shaposhnik OA, Kudrya SP. (2017). The role of the student scientific society as a way in forming students' independent work. Bulletin of problems of biology and medicine. 1(135): 232–4 [Третяк НГ, Дудченко МО, Шапошник ОА, Кудря ІП. (2017). Роль студентського наукового товариства як шлях у формуванні самостійної роботи студентів. Вісник проблем біології і медицини.1(135): 232–4].
7. Trefanenko IV, Khukhlin OS. (2017). Student Science Circle as a Type of Student Research. Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy.17(1): 278–81 [Трефаненко ІВ, Хухліна ОС. (2017). Студентський науковий гурток як вид науково-дослідної роботи студентів. Вісник ВДНЗУ Українська медична стоматологічна академія.17(1): 278–81].

## Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к.мед.н., асистент каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>  
Стаття надійшла до редакції 28.11.2019 р., прийнята до друку 06.03.2020 р.

## 17<sup>th</sup> International Conference on Pediatrics and Pediatric Cardiology

June 18–19, 2020 **Webinar**  
Interfacing Global pioneers in Pediatrics and Pediatric Cardiology

International Conference on Pediatrics and Pediatric Cardiology is going to be held in Paris, France from June 18-19, 2020. From interactive, hands-on workshops to plenary sessions covering hot topics in pediatrics, pediatric cardiology, neonatology, pediatric infectious diseases, and many more. Here we extend you a warm welcome on behalf of esteemed organization Europe Conferences to all Researchers, Doctors, Students, Professors and all the interested people in pediatrics from around the world for our 17<sup>th</sup> International Conference on Pediatrics and Pediatric Cardiology.

Pediatrics and Pediatric Cardiology 2020 will be organized encompassing the theme «Interfacing Global pioneers in Pediatrics and Pediatric Cardiology»

**Previous speakers:** Robert P Foglia, University of Texas Southwestern Medical Center, USA; Robert E Cilley, Penn State University, USA; Rodrigo Vianna, Miami Transplant Institute-University of Miami, USA; Sharon Decker, Chair Texas Tech University Health Sciences Center, USA; Stephane Bolduc, CHU de Quebec-Universite Laval, Canada; Christopher F Tirota, Nicklaus Children's Hospital, USA; John C Lewin, President and CEO Cardiovascular Research Foundation, USA; Jie Tian, Children's Hospital of Chongqing Medical University, China

**More information:** <https://pediatriccardiology.conferenceseries.com/europe/>

## Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титольної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (\*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

**Структура матеріалу:** вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

**Реферат** є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

**Наприклад:** «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунки, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

**Перший (основний) варіант** наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

**Другий варіант** повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

**Приклади оформлення літературних джерел:**

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишаються незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

**Приклад:** «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин и не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

**Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.**

*Редколегія*





від **45** кг<sup>1</sup>



від **15** кг<sup>2</sup>



від **5** до **15** кг<sup>3</sup>



Регістраційні посвідчення: № UA/7234/02/01 набраний з 08.05.2015 р.;  
№ UA/7234/03/02 набраний з 01.08.2017 р.; № UA/7234/03/01 набраний з 14.07.2017 р.

# АЗИМЕД®

Інфекції долає просто,  
незалежно від зросту

- Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу<sup>4</sup>
- Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день<sup>1, 2, 3, 5, 6</sup>

## Азимед®, таблетки<sup>1-3</sup>

Діюча речовина: azithromycin (азитроміцин); 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піддерматози, лікування нетяжких форм Акне вульгаріс;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Свербіж, висипання, нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу)<sup>4</sup>.

1 Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.

2 Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг.

3 Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг.

4 Оцінка взаємозамінюваності Азімеда — біоеквівалентність доведена! І. А. Зупанец, д. мед. н., професор; Н. П. Безуглая, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Кувайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорация «Артериум», Київ. №1 (167) / 2013, «Ліки України».

5 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, таблетки.

6 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;  
2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 18.03.2020 р.

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

«Артериум» Фармацевтична Корпорація  
www.artერიум.ua

Ближче до людей





# Йодомарин®

калію йодид



**ЙОД, ЩО ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!\***

**ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ  
ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:**

• у період вагітності; • у період годування груддю; • у дорослих та дітей.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (Iodomarin® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (Iodomarin® 200).

**Склад:** 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає йодиду 200 мкг. Допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмалюгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози у немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу та інші. **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у новонароджених та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 №450, РП №UA/0156/01/02. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

\* Для мешканців йододефіцитних регіонів. \*\* Згідно даних роздільного аудиту Системи дослідження ринку «Фармексплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за період 2018 р. Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією лікарського засобу Йодомарин® 100 та Йодомарин® 200 та проконсультуйтеся з лікарем. UA\_Iod\_04-2019\_V1\_Press. Затверджено до друку 30.01.2019 р.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ  
ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я