

Здоров'я нації - добробут держави

Дитячий Лікар



4 (73) 2020

видання для лікаря-практика

Актуальна тема

Роль вітаміну D, цинку та гіпораміну в лікуванні та профілактиці COVID-19: що відомо?

Лекція

«Інфекції та імунітет»: від теорії до практики

Рекомендації

Нові рекомендації ESPGHAN щодо діагностики целіакії в дітей, 2020 р.

Оригінальні дослідження

Стан мікробіоти кишківника та ефективність його корекції в дітей з харчовою алергією

Передплатний індекс
37812

d-l.com.ua

тираж 15 000



В ТОЙ ЧАС, КОЛИ ВОНИ ДОСЛІДЖУЮТЬ СВІТ, МИ ЗАХИЩАЄМО ЇХ ВІД КПК

**МСД МАЄ ДЕСЯТИРІЧЧЯ ДОСВІДУ
ДОПОМОГИ В ЗАХИСТІ МАЛЮКІВ
ВІД КПК**

Ближче до свого першого дня народження діти починають активно вивчати світ та оточуючих людей. Водночас малюки втрачають материнські захисні антитіла. Вакцина для профілактики КПК від МСД вже 40 років допомагає захищати малюків від кору, паротиту та краснухи. **Тому, коли настає час вакцинуватися, це час для М-М-РВАКСПРО®.**

М-М-РВАКСПРО®

М-М-РВАКСПРО® Вакцина для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи жива.

Показання: М-М-РВАКСПРО® показана для одночасної вакцинації проти кору, епідемічного паротиту та краснухи осіб віком від 12 місяців. При особливих обставинах вакцину можна вводити немовлятам віком від 9 місяців. **Протипоказання:** наявність в анамнезі гіперчутливості до будь-якої складової вакцини; вагітність; будь-яка хвороба з лихоманкою >38,5°C; діти з активною формою туберкульозу, що не отримують лікування; поточна імуносупресивна терапія; важка форма гуморального або клітинного (спадкового або набуті) імунodefіциту; дискразія крові, лейкемія, лімфома будь-якого типу або інші злоякісні новоутворення, які впливають на гематопоетичну та лімфатичну системи. **Особливості застосування:** у випадку анафілактичної реакції, що зустрічається рідко, після введення вакцини потрібно забезпечити медичне спостереження та відповідне лікування. **НЕ ВВОДИТИ ВНУТРІШНЬОСУДИННО.** **Найбільш поширені побічні реакції:** Побічні реакції класифіковані за частотою появи, дуже часто (>1/10); і часто (>1/100 - <1/10); короподібний висип або інший висип – часто; лихоманка (38,5°C або вище), еритема в місці ін'єкції, біль в місці ін'єкції та набряк в місці ін'єкції – дуже часто; крововилив в місці ін'єкції – дуже часто.

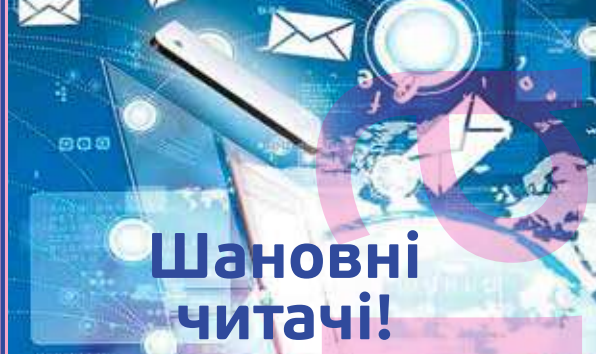
* Зареєстрована торгова марка Мерк Шарп енд Доум Корп. Інструкція для медичного застосування М-М-РВАКСПРО® (РП UA/14950/01/01).

ТОВ «МСД Україна», Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, 3 пов., корп.1, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmls@msd.com.ua або msd@msd.com.

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: medinfo@merck.com. Матеріал затверджено до розповсюдження: березень 2020. Матеріал придатний до: березень 2022. UA-MMR-0003. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.





Шановні читачі!

ЗАВІТАЙТЕ НА НАШ САЙТ

Ми сподіваємося, що кращий дизайн та вдосконалена функціональність сайту зроблять перебування на електронному ресурсі нашого видання ще приємнішим!



Зміст

Оригінальні дослідження

Стан мікробіоти кишківника та ефективність його корекції в дітей з харчовою алергією
О.Г. Шадрін, М.Г. Горянська 5

Ефективність та безпека застосування комбінованого препарату заліза у дітей із залізодефіцитними станами
Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, О.В. Хомич 10

Актуальна тема

Роль вітаміну D, цинку та гіпораміну в лікуванні та профілактиці COVID-19: що відомо? 16

Лекція

«Інфекції та імунітет»: від теорії до практики 25

Популяційний імунітет і кір: чому ми повинні прагнути 100% охоплення щепленнями 30

Характеристика імунних реакцій при COVID-19
М.І. Лісяний 36

Огляд

Раціональна та безпечна терапія гострих респіраторних захворювань в умовах пандемії 32

Рекомендації

Нові рекомендації ESPGHAN щодо діагностики целиакиї в дітей, 2020 р. 41

Пробіотики та недоношені новонароджені діти: позиційний документ ESPGHAN, 2020
С.Н.Р. van den Akker, J.B. van Goudoever, R. Shamir et al. 45

Школа педіатра

Обстеження органів дихання у дітей. Частина I
Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, С.А. Пісоцька, Т.В. Марушко 51

Тепер інформацію про появу нового номера на сайті, наші найцікавіші публікації, анонси науково-практичних заходів та багато цікавого можна знайти на нашій

ФЕЙСБУК-СТОРІНЦІ @journal.dl

У ОНОВЛЕНІЙ ВЕРСІЇ САЙТУ ви знайдете:

- зручніший пошук матеріалів, можливість сортувати їх за розділами, темами тощо;
- архів за номерами та за авторами;
- україномовну, російськомовну та англійськомовну версії видання;
- корисні посилання на авторитетні для педіатрів ресурси;
- анонси найцікавіших науково-практичних заходів у галузі педіатрії

Дитячий
Лікар



<http://d-l.com.ua/>

Редакційна колегія

Антипкін Юрій Геннадійович

академік НАМН України, д.мед.н., професор,
директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
НАМН України»

Бекетова Галина Володимирівна

д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячих
і підліткових захворювань Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Бережний В'ячеслав Володимирович

д.мед.н., професор, кафедра педіатрії № 2 Національної
медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Беш Леся Василівна

д.мед.н., професор, кафедра педіатрії Львівського
національного медичного університету імені Данила
Галицького, Львівський міський дитячий алергологічний центр

Волосовець Олександр Петрович

член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор,
завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця

Іванов Дмитро Дмитрович

д.мед.н., професор, завідувач кафедри нефрології
та нирково-замісної терапії Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Коренєв Микола Михайлович

д.мед.н., професор, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей
та підлітків НАМН України»

Крамарьов Сергій Олександрович

д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячих
інфекційних хвороб Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Кривонустов Сергій Петрович

д.мед.н., професор, кафедра педіатрії № 2 Національного
медичного університету імені О.О. Богомольця

Леженко Геннадій Олександрович

д.мед.н., професор, завідувач кафедри госпітальної
педіатрії Запорізького державного медичного університету

Марушко Тетяна Вікторівна

д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Марушко Юрій Володимирович

д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії
післядипломної освіти Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця

Омельченко Людмила Іванівна

д.мед.н., професор, керівник відділення хвороб сполучної
тканини у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології НАМН України»

Охотнікова Олена Миколаївна

д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 1
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Подольський Василь Васильович

д.мед.н., професор, заступник директора з наукової
роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
НАМН України», керівник відділення проблем здоров'я жінок
фертильного віку

Сенаторова Ганна Сергіївна

д.мед.н., професор, кафедра педіатрії № 1 та неонатології
Харківського національного медичного університету

Шадрін Олег Геннадійович

д.мед.н., професор, керівник відділення проблем
харчування та соматичних захворювань дітей раннього
віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН
України»

ISSN 2311-9136 (print),
2522-4123 (online)

Засновник Ігор Іванченко

Видавець
ТОВ «Медичний журнал
«Клінічна імунологія,
Алергологія, Інфектологія»

Генеральний директор
Сергій Черкасов

Шеф-редактор
Тетяна Потехіна
ta.potekhina@health-ua.com

Відповідальний секретар
Олена Білоконь

Дизайн/верстка
Тамара Музика

Менеджер із реклами
Марина Артеменко
artemenko@health-ua.com
(044) 364-40-18

Фінансовий відділ
(044) 364-40-25

Відділ передплати та розповсюдження
(044) 364-40-29
peredplata.zu@gmail.com

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 22769-12669ПР від 14.06.2017 р.

Передплатний індекс 37812
Журнал видається 4 рази на рік +збірник
клінічних рекомендацій

Підписано до друку 20.11.2020 р.
Надруковано
ФОП ЛЕНКО ІГОР ВАЛЕРІЙОВИЧ
вул. Смиренка, буд. 5В, кв. 32,
м. Київ, 03134

Загальний наклад 15 000 примірників

Адреса редакції:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
Тел.: (044) 364-40-13

Реквізити: ТОВ «Медичний журнал
«Клінічна імунологія, Алергологія,
Інфектологія.», вул. Світлицького, 35,
м. Київ, 04123

ЄДРПОУ 38391854.
П/р 2600 363 646 6100 в ПАТ «УкрСиббанк»,
МФО 351005.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів
авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей
відповідають автори. Редакція залишає за собою право
редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «Р» публікуються на правах реклами.
Позначка «Р» використовується для публікацій рекламного
характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії,
послуги медичних клінік, медичну апаратуру тощо, а також
про лікарські засоби, які не внесені до переліку заборонених для
рекламування.
Публікації з позначкою «І» містять інформацію про лікарські засоби
і призначені для медичних і фармацевтичних працівників.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні
або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах
з медичної тематики, в першу чергу визначається Законом
України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР «Про лікарські засоби».
Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів
несуть особи, які подали зазначені матеріали для їх розміщення
у виданні.

Повне або часткове відтворення та розмноження в будь-який
спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається
тільки з письмового дозволу редакції та з посиланням на джерело.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Стан мікробіоти кишківника та ефективність його корекції в дітей з харчовою алергією



О.Г. Шадрін



М.Г. Горянська

О.Г. Шадрін, професор, завідуючий відділенням проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку

М.Г. Горянська, асистент
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України»

Харчова алергія є важливою проблемою педіатрії, поширеність якої серед дитячого населення сягає 10–20% [6, 13]. Одним з основних місць проникнення алергенів до організму дитини, особливо в дітей раннього віку, є травний тракт, який часто в разі алергічних реакцій є і мішенню ураження. Саме тому сьогодні велика увага приділяється вивченню впливу мікробіоти кишківника на патогенез і перебіг харчової алергії в дітей.

Кишковий бар'єр забезпечує суворо дозоване надходження макромолекул у внутрішнє середовище організму і формування толерантності слизової оболонки до нормальної мікрофлори та харчових антигенів. Фактори кишкового бар'єра в нормі сприяють протизапальній імунній відповіді. В разі їх активації алергеном епітеліальні клітини виділяють цитокіни, зокрема тимусний стромальний лімфопоетин (TSLP), інтерлейкін-33 (IL-33) і IL-25, які стимулюють дендритні клітини і природжені лімфоїдні клітини типу 2 (ILC2) для активації Th2-клітин [11], а регуляторні Т-клітини (Treg) «перепрограмують» Th2-клітини та ILC2s для секреції IL-5 і IL-13 [8, 9], стимулюючи індукцію алергічної відповіді, в тому числі В-клітинну відповідь [3].

Алергічне захворювання в цьому контексті можна розглядати як наслідок дисрегуляції епітеліального слизового бар'єра, зумовленої навколишнім середовищем [3, 5, 22].

Вплив мікрофлори на проникність кишкового бар'єра є одним з найважливіших механізмів формування імунної відповіді на харчові алергени [24, 26]. Порушення колонізації кишківника призводить до збою формування кишкового біоценозу і толерантності до харчових антигенів [22, 25].

Колонізація кишківника новонародженої дитини збігається з початком ентерального поступлення харчових антигенів та запускає фінальні етапи дозрівання імунної системи з переважною активацією Th1-реакцій для досягнення необхідного балансу Th1/Th2 [21, 22]. При цьому у формуванні толерантності до симбіотичної мікробіоти беруть участь ті самі механізми, що й у формуванні толерантності до харчових антигенів [21, 22]. Дослідження на мишах показало, що рання колонізація гнотобіотичних мишей різноманітною мікробною популяцією рано пригнічує IgE і запобігає розвитку харчової алергії в мишей [3].

За відсутності мікробних сигналів в епітелії кишківника спостерігається підвищена експресія

IL-33, цитокіну 2-го типу [10]. Наявність мікробіоти може стимулювати вироблення IL-6 та IL-23, пригнічуючи реакції 2-го типу. Мікробіота може також регулювати реакції 2-го типу, індукуючи ретиноєвий орфан-рецептор ROR γ t і Tregs, які регулюють коактиваторні функції дендритних клітин, експресуючи високий рівень антигену-4, асоційованого з цитотоксичними лімфоцитами (CTLA4), тим самим регулюючи утворення Th2-клітин у кишківнику. Миші з дефіцитом ROR γ t + Tregs продукували більшу кількість цитокінів 2-го типу (IL-4 та IL-5) [10].

Мікрофлора може модулювати алергічні реакції, впливаючи на популяції базофілів. У мишей, які отримували антибіотики широкого спектру, спостерігали збільшення стаціонарних популяцій базофілів у кровеносній системі, а також посилену відповідь Th2-клітин і підвищений рівень IgE [5]. Виснаження базофілів у цих мишей послаблювало реакцію Th2-клітин. Не менш виражений вплив кишкових бактерій на секрецію IgA та зменшення засвоєння алергенів [16].

Клінічні дослідження підтверджують важливість впливу мікробіоти в дітей з харчовою алергією. Згідно з даними Prescott SL та співавт., особливості складу кишкової мікробіоти в дітей з алергією відзначали задовго до появи клінічної симптоматики [12]. Wang M. та співавт. показали, що зниження кількості та різноманітності мікробіоти кишківника в ранньому періоді її становлення, особливо зниження кількості біфідобактерій, пов'язане з підвищеним ризиком розвитку atopії в дітей перших 18 міс життя [20].

Згідно з даними дослідження Azad M.B. і співавт. (2015), зниження різноманітності мікроорганізмів у кишківнику у віці 3 міс було пов'язане з підвищеною ймовірністю сенсibilізації до харчових алергенів до віку 12 міс [1]. Ентеробактерії були представлені надмірно, а *Bacteroidaceae* – недостатньо у немовлят, сенсibilізованих до харчових алергенів, у віці 3 міс та 1 року. Savage J.H. і співавт. (2017) відмітили, що менша відносна кількість *Haemophilus*, *Dialister*, *Dorea* та *Clostridium* у зразках калу була пов'язана із сенсibilізацією принаймні до одного харчового алергену (молока, яйця, арахісу, сої та пшениці) [15]. Також у даному дослідженні було виявлено меншу відносну кількість *Citrobacter*, *Oscillospira*, *Lactococcus* та *Dorea* у випорожненнях, зібраних у 3–6-місячному віці в дітей, які мали харчову алергію до 3-річного віку.

Результати дослідження Vunjavanič S. і співавт. (2016) показали збільшену кількість *Firmicutes*, у тому числі *Clostridia*, у мікробіомі кишківника немовлят віком від 3 до 6 міс, у яких алергія на молоко зникала до віку 8 років. [2]. У дослідженні Fazlollahi M. і співавт. (2018) було засвідчено, що роди *Lachnospiraceae*, *Streptococcaceae* та *Leuconostocaceae* були представлені в порівняно підвищеній кількості в мікробіомі кишківника у дітей з алергією на яйце [4].

Використання пробіотичних штамів сприяє формуванню мікробіоти кишківника. Серед про-

біотичних штамів важлива роль у формуванні та функціонуванні імунної системи належить лактобактеріям, а особливо одному з найбільш вивчених і апробованих пробіотичних штамів – *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 (*Lactobacillus rhamnosus* GG або LGG).

LGG характеризується високою адгезією до епітелію слизової оболонки кишківника *in vitro*, високою стійкістю до кислого середовища шлунка, вираженою протимікробною активністю проти кишкових патогенів, здатністю продукувати молочну кислоту. *L. rhamnosus* GG є неінвазивними мікроорганізмами, що покращують бар'єрні властивості кишківника або безпосередньо нормалізуючи кишкову проникність [7], або модифікуючи мікроекологію кишківника. LGG продукує антимікробні фактори, які пригнічують активність таких мікроорганізмів, як *Clostridium* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* і *Streptococcus* spp. Незважаючи на те що LGG активно пригнічує ріст кишкових патогенів, цей штам не конкурує з іншими симбіонтами/коменсалами і не витісняє інші лактобацили, а також позитивно впливає на адгезію біфідобактерій [17, 27].

LGG запобігали апоптозу шляхом активації антиапоптогенної Akt-протеїнкінази, покращуючи тим самим стан кишкового епітелію. [23]. Прийом LGG сприяв підвищенню вироблення інтерферону- γ (IFN- γ) в периферичних мононуклеарних клітинах крові у дітей з алергією до білка коров'ячого молока, а також IgE-асоційованим дерматитом, таким чином надаючи корисні Th1 імунномодуляторні сигнали [14].

Застосування *L. rhamnosus* GG знижувало тяжкість перебігу синдрому atopічної екземи/дерматиту в дітей із сенсibilізованими IgE [18]. Також було продемонстровано, що після лікування рівень IgA у фекаліях дітей, які приймали *L. rhamnosus* GG, мав тенденцію до підвищення. Крім того, в калі дітей, що приймали LGG, було відмічено зниження рівня антитрипсину, що засвідчує здатність *L. rhamnosus* GG полегшувати перебіг кишкового запалення при харчовій алергії в дітей [19].

Нами було обстежено 33 дитини віком від 6 міс до 3 років (середній вік 9 міс) з гастроінтестинальною харчовою алергією. Більшість пацієнтів (65%) були жіночої статі, 91% мали середні параметри фізичного розвитку, дефіцит маси тіла відмічений у 3 дітей.

Гастроінтестинальні прояви харчової алергії проявлялись скаргами на рідкі випорожнення в 51,5% дітей, домішки слизу у випорожненнях – 45,5% обстежених, кров у випорожненнях – 18,2% малюків. У 48,5% дітей відмічався метеоризм, 51,5% – страждали на кишкові коліки. Блювання було серед скарг у 9% дітей, 21% – мали зригування, у 12% – були часті відрижки. Закрепи відмічали в 21% обстежених дітей. 48,5% дітей мали прояви atopічного дерматиту в стадії загострення.

Ми провели аналіз даних бактеріологічного посіву калу дітей з гастроінтестинальною алергією (рис. 1).

Дисбіоз кишківника відмічався у 94% обстежуваних. У 78,8% дітей виявлений дисбактеріоз I ступеня, коли відмічалось зниження рівня біфідобактерій та лактобактерій. У 15,2% дітей був установлений дисбактеріоз II ступеня, коли при бактеріологічному дослідженні калу фіксували не лише зниження кількості лакто- і біфідобактерій, а й підвищену кількість умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ; *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter*, *Proteus* та ін.), підвищену кількість грибів роду *Candida*, надмірне виділення *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus faecalis*.

У 45,5% дітей був відсутній ріст лактобактерій. Недостатній ріст біфідобактерій ($\bullet 10^7$ КУО/г) відмічався у 87,9%, з них у 21% дітей був відсутній ріст біфідобактерій у калі (рис. 2).

Підвищений ріст УПМ ($\bullet 10^6$ КУО/г) визначався у 60,6% обстежених (рис. 3). У 42,4% дітей був підвищений ріст *Klebsiella pneumoniae*, 12% – підвищений ріст *Enterobacter cloacae*, 9% – *Enterobacter aerogenes*, 6% – підвищений ріст *Citrobacter*, в 1 дитини – *Proteus mirabilis*. Підвищений ріст одночасно двох УПМ відмічався у 12% дітей. Відсутній або допустимий ріст УПМ відзначено в 39,4% обстежених. 27,3% дітей мали підвищений ріст *S. aureus* ($\bullet 10^4$); 12% – підвищений ріст *S. faecalis* ($\bullet 10^5$); 15,2% – підвищений ріст грибів роду *Candida* ($\bullet 10^5$).

Нами була проведена оцінка впливу комплексу

■ Норма ■ Дисбактеріоз I ■ Дисбактеріоз II

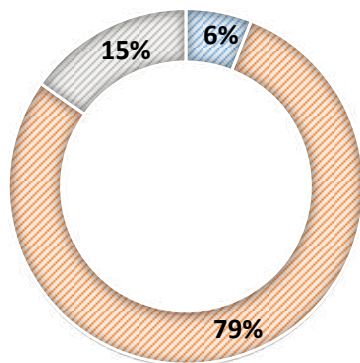


Рис. 1. Оцінка ступеня дисбактеріозу кишківника за даними бактеріологічного обстеження калу в дітей раннього віку з гастроінтестинальною алергією

■ Недостатній ріст лактобактерій ■ Недостатній ріст біфідобактерій
■ Надмірний ріст УПМ

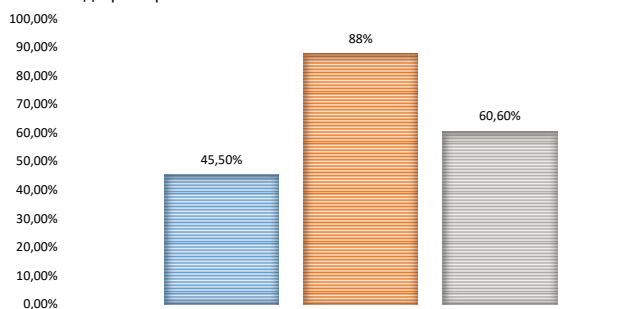


Рис. 2. Оцінка бактеріологічного дослідження калу в дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією

L. rhamnosus GG (LGG) і *Bifidobacterium breve* BR03 на ефективність корекції мікрофлори кишківника в дітей раннього віку з гастроінтестинальною алергією.

До раціону харчування пацієнтів додали дієтичну добавку, яка містить півмільярда життєздатних LGG бактерій і півмільярда бактерій *B. breve* BR03 (Према для дітей ДУО) по 5 крапель на день терміном 1 міс. Запатентована технологія виробництва, мікроенкапсуляція, забезпечує 100% виживання та потрапляння в кишківник необхідної кількості корисних мікроорганізмів.

Після закінчення прийому пробіотичного комплексу нормальний склад кишкової мікрофлори відзначався в 75,8% обстежених. У дітей з I ступенем дисбіозу відновлення мікрофлори кишківника відбулось у всіх пацієнтів. У групі з дисбактеріозом II ступеня нормалізація мікрофлори відмічалась у 19,2% дітей, а в 76,9% – відбулось зменшення ступеня дисбактеріозу.

Підвищення рівня лактобактерій до нормального рівня відмічалось у 73,3% дітей (рис. 4). Ріст біфідобактерій нормалізувався у 75,8% обстежених. Надмірний ріст УПМ у калі після курсу терапії мали лише 18,2%.

Клінічно відновлення мікрофлори кишківника супроводжувалось зменшенням скарг на метеоризм і кишкові коліки, нормалізацією характеру

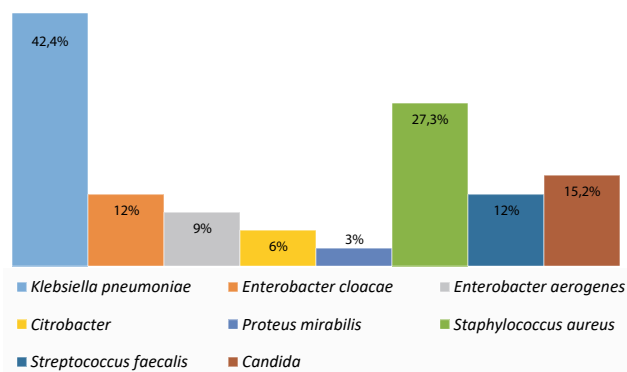


Рис. 3. Видовий склад бактерій і грибів, підвищений ріст яких відмічався під час бактеріологічного обстеження калу в дітей раннього віку з гастроінтестинальною алергією

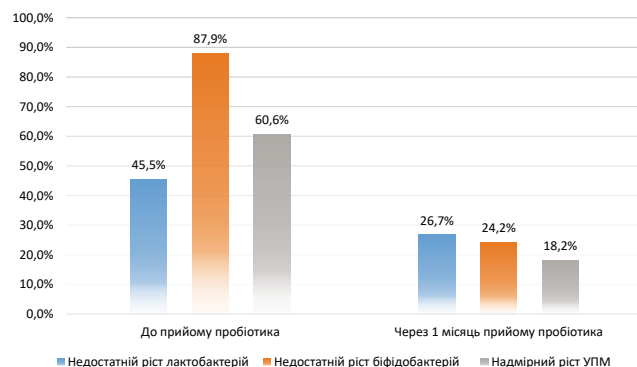


Рис. 4. Динаміка бактеріологічного дослідження калу у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією

випорожнень. Переносимість дієтичної добавки була хорошою, алергічних реакцій не спостерігали. Таким чином, додавання до схеми лікування дисбіозу в дітей з харчовою алергією комплексу LGG та *B. breve* BR03 (Према для дітей Дуо) забезпечує ефективну корекцію якісного та кількісного складу мікрофлори.

Список літератури

1. Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, HayGlass KT, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:632–43.
2. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*. 2016.
3. Cahenzli J, Köller Y, Wyss M, et al. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe*. 2013;14(5):559–570.
4. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, Wood RA, Burks AW, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy*. 2018.
5. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med*. 2012;18(4):538–546.
6. Ho MHK, Wing WHS, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2014;46(3):225–240.
7. Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, et al. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology*. 1993;105:1643–1650.
8. Lee JB, Chen CY, Liu B, et al. IL-25 and CD4(+) TH2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1216–1225.
9. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, et al. Regulatory T-cell reprogramming toward a Th2-cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy. *Immunity*. 2015;42(3):512–523.
10. Ohnmacht C, Park JH, Cording S, Wing JB, Atarashi K, Obata Y, et al. Mucosal immunology. The microbiota regulates type 2 immunity through RORgammat(+) T cells. *Science*. 2015;349:989–993.
11. Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe*. 2007;2(5):328–339.

12. Prescott SL, Noakes P, Chow BW, et al. Presymptomatic differences in Toll-like receptor function in infants who have allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):391–399.
13. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organization Journal*. 2013;6(21).
14. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. *Lactobacillus GG* effect in increasing IFN- γ production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:131–6.
15. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, Bunyavanich S, Zhou Y, O'Connor G, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy*. 2017.
16. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:13145–50.
17. Vanderhoof Jon A., Yuong Rosemary J. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2004;93:S33–S36.
18. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. 2005;60:494–500.
19. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:65–71.
20. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):129–134.
21. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(3):203–214.
22. Wesemann DR, Nagler CR. The microbiome, timing, and barrier function in the context of allergic disease. *Immunity*. 2016;44(4):728–738.
23. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*. 2002;277:50959–50965.
24. Макрова СГ, Намазова-Баранова ЛС, Ерешко ОА, Ясаков ДС, Садчиков ПЕ. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2019. Т. 16. № 1. С. 7–18.
25. Макарова СГ, Болдырева МН, Лаврова ТЕ, Петровская МИ. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы. *Вопросы современной педиатрии*. 2014. Т. 13. №3. С. 21–29.
26. Сидорович ОИ, Глушкова ЕФ, Лусс ЛВ. Аллергия и микробиоценоз кишечника. *Астма и аллергия*. 2016. № 2. С. 7–10.
27. Хавкин АИ. *Микрофлора пищеварительного тракта*. М., ФСП, 2006.

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЕЕ КОРРЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

О.Г. Шадрин, М.Г. Горянская

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. О.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Резюме

В статье приведен анализ роли кишечного микробиома в патогенезе и течении пищевой аллергии у детей. Рассмотрены качественные и количественные изменения кишечной микробиоты у детей раннего возраста с гастроинтестинальной пищевой аллергией. У 45,5% детей с гастроинтестинальной пищевой аллергией отсутствовал рост лактобактерий, у 87,9% – недостаточный рост бифидобактерий, у 60,6% обследованных – повышенный рост условно-патогенных микроорганизмов. В целом, подавляющее большинство обследованных детей с гастроинтестинальной аллергией (94%) имели дисбиоз кишечника различной степени. Было показано, что применение пробиотических штаммов *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium breve* BR03 у детей раннего возраста с гастроинтестинальной пищевой аллергией привело к эффективной коррекции качественного и количественного состава микрофлоры.

Ключевые слова: микробиота кишечника, пищевая аллергия, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium breve* BR03.

INTESTINAL MICROBIOTA AND THE CORRECTION EFFICIENCY IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY

O.G. Shadrin, M.H. Horianska

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

Abstract

The article analyzes the role of the intestinal microbiome in the pathogenesis and course of food allergy in children. The qualitative and quantitative changes in the intestinal microbiota of young children with gastrointestinal food allergy are considered. In 45.5% of children with gastrointestinal food allergy, there was no growth of lactobacilli, in 87.9% – insufficient growth of bifidobacteria, in 60.6% of the examined children – an increased growth of opportunistic microorganisms. In general, the overwhelming majority of the examined children with gastrointestinal allergy (94%) had intestinal dysbiosis of varying degrees. It was shown that the use of probiotic strains *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Bifidobacterium breve* BR03 in young children with gastrointestinal food allergy led to an effective correction of the qualitative and quantitative composition of microflora.

Key words: gut microbiota, food allergy, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium breve* BR03.



Пробіотик

kids PREEMA®

Према для дітей ДУО

Комбінація двох найбільш вивчених штамів пробіотичних бактерій
Lactobacillus rhamnosus GG
та *Bifidobacterium breve BR03*



Турбота
про маленькі
животики

- ▶ Сприяє відновленню мікрофлори кишківника
- ▶ Запобігає розвитку харчової алергії
- ▶ Сприяє усуненню кольок, здуття живота
- ▶ Запобігає дисбіозу та антибіотик-асоційованій діарей
- ▶ Сприяє всмоктуванню заліза, кальцію, вітаміну D



Дітям від народження і старше
по 5 крапель 1 раз на добу

Виготовляється за допомогою унікальної технології мікроенкапсулювання задля збереження максимальної життєздатності пробіотичних бактерій

Ефективність та безпека застосування комбінованого препарату заліза у дітей із залізодефіцитними станами

(Огляд літератури, власні дослідження)



Ю.В. Марушко



Т.В. Гицак



О.В. Хомич

Ю.В. Марушко, д-р мед. наук, професор,

Т.В. Гицак, д-р мед. наук, професор,

О.В. Хомич, асистент

кафедра педіатрії післядипломної освіти,

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Мікроелементози у дітей – актуальна проблема сьогодення, а залізодефіцитні стани серед них посідають провідне місце, оскільки є головною причиною залізодефіцитної анемії [8, 9, 18, 27, 28, 37]. За даними ВООЗ, у світі близько 800 млн жінок та дітей віком 6–59 міс страждають на залізодефіцитні стани, що відповідає майже третині вагітних та понад 40% дітей [26]. Залізодефіцитну анемію діагностують у від 6–18 до 47,4% дітей [4, 13, 26, 47]. Статистичні дані свідчать про тенденцію до зростання частоти виявлення залізодефіцитних анемії, особливо серед дітей із малозабезпечених сімей [10].

Основними причинами розвитку залізодефіцитного стану є недостатнє надходження заліза з їжею або його надмірні втрати, проте мають значення й інші фактори ризику, що погіршують засвоєння заліза в організмі дитини,

серед них – хвороби травного тракту, що погіршують реабсорбцію заліза. Причинами недостатнього надходження заліза у дітей першого року життя є штучне вигодовування неадаптованими молочними сумішами, вигодовування коров'ячим або козиним молоком, неповноцінне харчування матері-годувальниці. У підлітковому віці до цього переліку додається підвищена потреба в залізі та інших мікроелементах у зв'язку з інтенсивним ростом і гормональною перебудовою [2, 19].

Залізодефіцитні стани поширені у всіх вікових групах населення, але максимальний ризик їх виникнення мають діти раннього віку, підлітки, жінки дитородного віку і люди похилого віку [5, 16, 26].

Метою роботи стало узагальнення даних щодо залізодефіцитних станів у дітей та можливостей ефективної корекції залізодефіциту.

Клінічні симптоми дефіциту заліза можуть бути доволі різноманітні. На початку хвороба має безсимптомний перебіг, але потім починають з'являтися загальна слабкість, блідість, астенизація, койлоніхії, ангулярний стоматит, глосит, тахікардія, головний біль, дзвін у вухах, порушення смаку. При тяжчому ступені залізодефіцитної анемії можуть виникати загальна втома, задишка під час фізичного навантаження, дисфагія. Наслідком дефіциту заліза в організмі є не тільки гематологічна симп- томатика, а й розлад функцій усіх клітин, особливо у високоаеробних тканинах.

Дефіцит заліза може призводити до зниження працездатності у дорослих, уповільнення фізичного і розумового розвитку дітей і підлітків [46]. У низці досліджень було продемонстровано, що навіть латентний дефіцит заліза впливає на здатність до навчання дівчат-підлітків, спричинює відчуття втоми у дорослих жінок і впливає на зорові відчуття і слухові функції немовлят [3].

Нестача заліза погіршує стан шкіри, репарацію слизових оболонок (уповільнення загоєння виразкових дефектів слизової оболонки при неспецифічному виразковому коліті та хворобі Крона). У хворих на анемію спостерігаються головний біль, порушення сну, розлади статевої функції та ін., що загалом визначається як сидеропенічний синдром та значно знижує якість життя хворих [40].

Слід враховувати, що сидеропенічний синдром має деякі спільні риси із синдромом вегетативної дисфункції (СВД), що треба враховувати при веденні дітей із СВД, що розвивається на тлі залізодефіцитного стану.

Згідно із сучасними рекомендаціями, лікування залізодефіцитної анемії проводиться пероральними препаратами заліза, а в разі їхньої непереносимості чи наявності протипоказань до їх застосування або за необхідності швидко відновити запаси заліза – парентеральними препаратами заліза. У крайніх випадках і за життєвими показаннями використовують гемотрансфузію [38].

Вибір препарату заліза насамперед визначається його біодоступністю та ефективністю застосування. Як показали клінічні та експериментальні дослідження, при пероральному застосуванні біодоступність солей двовалентного заліза у кілька разів вища порівняно із солями тривалентного заліза – у середньому 30–40% та 10% відповідно (рівень доказовості 1А) [17, 21]. Це пояснюють різними механізмами всмоктування.

Доведено, що в кишечнику залізо переважно всмоктується у двовалентній формі. Для цього Fe^{3+} їжі або медичного препарату за допомогою мідь-залежної фероредуктази на апікальній мембрані ентероцитів відновлюється до Fe^{2+} та через марганець-залежні білки-транспортери двовалентних металів потрапляє в ентероцит. Потім через білок феропортин на базальній мембрані потрапляє в кров'яне русло, де за допомогою мідь-залежних ферооксидаз окислюється до Fe^{3+} та зв'язується із транспортним білком трансферином.

Тобто препарати тривалентного заліза адсорбуються шляхом активного (енергозалежного) транспорту – так само, як негемове залізо у складі харчових продуктів; а двовалентні солі заліза вільно проникають через канали білків-транспортерів та феропортин, що і пояснює їхню високу біодоступність [44, 45].

Сучасні рекомендації щодо лікування залізодефіцитних станів зазначають, що хоча препарати тривалентного заліза краще переносяться і мають менше побічних ефектів, проте, враховуючи значно кращу засвоюваність двовалентного заліза, при лікуванні анемії перевагу слід віддавати препаратам, які містять двовалентну форму заліза [38].

Професором Луфті та його командою було проведено порівняння ефективності та безпеки профілактики залізодефіцитної анемії глюконатом заліза та комплексом залізополімальтози у здорових дітей. За даними дослідження, дітям віком від 4 міс до 1 року у випадковому порядку було призначено вживання одного з досліджуваних препаратів. Визначався рівень гемоглобіну в крові, гематокрит, середній об'єм еритроцитів, залізо, феритин ті трансферин у сироватці крові та їхній вплив і на організм дітей.

Серед 105 дітей, що пройшли повний курс терапії, 53 дитини вживали глюконат заліза, а 52 дитини – комплекс залізополімальтози. По завершенню дослідження середній рівень гемоглобіну був значно вищим у групі, де дітям давали глюконат заліза ($12,04 \pm 0,09$ проти $11,68 \pm 0,11$ g/dL; $p=0,014$). Побічні ефекти (блювання, нудота, діарея, закріп, знебарвлення зубів) були дещо частішими у групі дітей, які приймали глюконат заліза. Отже, було доведено, що глюконат заліза є ефективнішим, а комплекс залізополімальтози має кращу переносимість [14].

Серед різноманітних сполук заліза у клінічній практиці застосовуються солі двовалентного заліза, переважно сульфат заліза у зв'язку з його високою біодоступністю та невеликою вартістю. Проте крім нього існують багато інших солей (глюконат заліза, фумарат, карбонільне залізо і полісахарид-залізо та інші), що продемонстрували ефективність в клінічній практиці [20].

За даними Hematology Am Soc Hematol Educ Program та інших авторів, пероральне застосування двовалентного заліза є першою лінією лікування залізодефіцитної анемії, хоча і не переноситься легко внаслідок окислювальних властивостей заліза, що чинить несприятливий вплив на слизову оболонку травного тракту [15, 24].

Для підвищення ефективності феротерапії та зменшення побічних ефектів застосовують комбіновані препарати, що дають змогу досягти хорошого ефекту в лікуванні. За даними літератури, кращий ефект лікування забезпечують комбінації заліза та інших мікроелементів, зокрема марганцю і міді. За даними різних авторів, у метаболізмі заліза в організмі людини беруть участь 22 марганцевих білка і 9 купроензимів [1, 7, 28, 33, 34].

Існують повідомлення про те, що монотерапія препаратами заліза не враховує взаємодії між мікроелементами і тому може супроводжуватися підвищеною кількістю побічних ефектів, а в разі дефіциту міді (недоношеність, період активного росту, целиакія, амілоїдоз кишечника, застосування препаратів цинку, синдром Менкеса) може спричинювати або переважанню організму залізом, або рефрактерність до лікування.

Відомо, що мідь входить до складу ензиму церулоплазміну, який здійснює перетворення двовалентного заліза на тривалентне [7, 30]. Мідь необхідна для надходження заліза в мітохондрії. Її нестача призводить до скорочення тривалості життя еритроцитів, хоча її безпосередня роль у процесах гемопоезу залишається неясною. Дія міді на обмін заліза реалізується через феррохелатазу, що включає залізо до складу гема. Крім того, вона підвищує абсорбцію заліза в кишечнику і забезпечує зв'язування абсорбованого заліза із залізов'язувальним білком – трансферином. Нестача міді спричинює переважанню організму залізом, а нестача заліза призводить до збільшення утримання міді у печінці [7, 30].

Марганець також є одним із незамінних мікроелементів, що міститься в мітохондріях. Він сприяє мобілізації плазмового заліза, служить кофактором багатьох мультиферментних систем, таких як синтез нуклеїнових кислот і метаболізм різних гормонів. Марганець – це есенціальна частина супероксиддисмутази, що відіграє ключову роль у регуляції вільнорадикальних процесів клітинного метаболізму, зокрема реалізації функції тромбоцитів, забезпеченні нормальної секреції інсуліну, синтезу холестерину, регулюванні хондрогенезу тощо. Крім того, є дані про участь марганцю в синтезі функціонально здатних молекул гемоглобіну [6, 11].

Сполучки марганцю і міді потрібні для активації антиоксидантних систем організму, які нівелюють певну токсичність іонів заліза [12]. Ці мікроелементи забезпечують механізми всмоктування заліза в кишечнику та його утилізацію в тканинах організму. Роботами останніх років показано, що процеси окислення та відновлення заліза в ендосомах, його перенесення через мембрани клітинних органел відбуваються за участю білків, які містять мідь та марганець [6, 7, 41].

Іони міді та марганцю входять до складу найважливіших антиоксидантів (супероксиддисмутази в клітинах та церулоплазміну в сироватці крові). Встановлено, що застосування монопрепаратів заліза може зменшувати синтез Mn-супероксиддисмутази в мітохондріях, оскільки залізо конкурує із марганцем за ділянку зв'язування на рівні транскрипції цього ферменту, тоді як комбінація заліза із марганцем забезпечує нормальний синтез цього антиоксидантного ферменту [12, 25].

Встановлено, що наявність у складі феропрепарату солей міді та марганцю позитивно впливає на біодоступність та утилізацію заліза, нормалізує

процеси еритропоезу та поліпшує показники ефективності лікування [31–34].

У дослідженнях Т.Н. Сокур було виявлено, що у 60% вагітних при недостатньому надходженні в організм заліза виникає полідефіцит мікроелементів [43].

У роботах А.Н. Кверзерелі-Коладзе було досліджено ефективність комбінованого препарату заліза з міддю та марганцем (Тотема) при лікуванні залізодефіцитної анемії у дітей раннього віку із супутнім дефіцитом міді. Було досліджено 42 пацієнти віком від 4 міс до 3 років зі встановленою і лабораторно підтвердженою залізодефіцитною анемією. Дітям був запропонований комбінований препарат заліза з мікроелементами для лікування. За даними вчених, було виявлено хорошу переносимість та засвоюваність препарату.

Також авторами було виявлено зв'язок дефіциту міді та церулоплазміну з перебігом залізодефіцитної анемії. Було доведено, що зниження показників міді, церулоплазміну, каталази і підвищення концентрації малонового діальдегіду свідчить саме про порушення в антиоксидантній системі, що зі свого боку впливає на перебіг залізодефіцитної анемії та потребує комплексного лікування. Також за даними дослідження було встановлено зміну рівня ІІ-3 на фоні феротерапії, його показник достовірно підвищився під час лікування комбінованим препаратом заліза, міді та марганцю (Тотема). Саме застосування комбінованого препарату заліза стимулює антиоксидантну систему та пришвидшує одужання [33, 39].

Отже, саме комбінація заліза з мікроелементами, такими як марганець і мідь, сприяє нормалізації основних гематологічних (гематокрит, вміст гемоглобіну) і біохімічних показників (сироваткового заліза, залізов'язувальної здатності сироватки і феритину) вже через 1 міс лікування. При цьому паралельно зі змінами показників крові покращується якість життя хворих [29].

У роботах Е.Н. Семенової та Н.І. Стулкова було зроблено висновок, що комбінація глюконат Fe II + Cu + Mn характеризується в 2–3 рази кращою переносимістю порівняно із сульфатом заліза II і так само добре переноситься, як препарати тривалентного заліза (рівень доказовості 1A) [22, 41, 44].

Синергічна дія трьох елементів (заліза, міді та марганцю) сприяє швидкому збільшенню вмісту гемоглобіну: на 31% за 7–8 днів у дітей і підлітків з легкою залізодефіцитною анемією і на 63% за 14–15 днів при анемії середнього ступеня тяжкості [41].

За нашими даними виявлений вплив комбінованого препарату заліза, міді, марганцю (Тотема) на показники обміну заліза та перебіг хронічної патології жовчовивідних шляхів (ХПЖВШ) у дітей старшого шкільного віку із захворюваннями біліарного тракту та залізодефіцитними станами. Досліджено 39 дітей віком 11–16 років із ХПЖВШ (у 74% виявлено анемію I ступеня, у 26% – латентний залізодефіцит).

Пацієнти основної групи з 5-го дня перебування у стаціонарі додатково одержували препарат Тотема, дітям контрольної групи надано рекомендації щодо раціонального харчування з включенням продуктів, багатих на залізо. Дітей обстежували протягом 6 міс, було виявлено, що корекція обміну заліза і мікроелементів у пацієнтів з ХПЖВШ сприяє не лише ліквідації астеновегетативної симптоматики й інших клінічних проявів дефіциту заліза, але й більш повній і стійкій клінічній ремісії захворювань жовчовивідних шляхів. Також було доведено хорошу переносимість і засвоюваність препарату, зазначено, що діти з патологією біліарної системи потребують обстеження на залізодефіцитні стани [35–37].

Включення мікроелементів міді та марганцю до складу препарату заліза поліпшує переносимість лікування анемії, зменшує токсичний вплив на слизову оболонку травного тракту та інші органи [44, 45].

Перевага питного розчину глюконату заліза у поєднанні з марганцем і міддю, порівняно з таблетованими аналогами, полягає в більш високій біодоступності, завдяки чому на курс лікування потрібні менші кумулятивні дози елементарного заліза. Відповідно, кінцевий профіль небажаних явищ більш сприятливий [42].

При застосуванні препарату Тотема побічні явища у дорослих зустрічаються нечасто – у 2–11% досліджуваних, серед них виділяють такі, як неприємний присмак у роті при довготривалому вживанні препарату, потемніння емалі зубів, блювання та нудоту, діарею, закрепи. Клінічна ефективність застосування препарату Тотема у лікуванні залізодефіцитної анемії у дорослих – гематологічна відповідь та покращення якості життя [42]. За даними С.В. Семочкина (2012), серед дорослих пацієнтів нудота і блювання спостерігалися лише в 4% випадків [42].

Згідно з нашими даними, побічних явищ при вживанні препарату Тотема у дітей практично не було виявлено [36–38]. Дослідження О.Г. Шадріна та співавт. (2017) продемонстрували швидку гематологічну відповідь та високий рівень безпеки застосування препарату Тотема в педіатрії, причому побічних ефектів виявлено не було [23].

Отже, залізодефіцитні стани залишаються актуальною проблемою клінічної медицини, а застосування комбінації двовалентного заліза з мікроелементами, а саме міддю та марганцем, підвищує клініко-гематологічну ефективність терапії залізодефіцитів і покращує переносимість та засвоюваність заліза.

Тотема®

залізо, мідь, марганець

ФРАНЦУЗЬКА ЯКІСТЬ – ЗАЛІЗНИЙ РЕЗУЛЬТАТ!



- Швидка гематологічна відповідь¹
- Органічні солі заліза, міді та марганцю²
- Можливе застосування під час вагітності²
- Дозволено дітям з 1-го місяця²
- Відповідає рекомендаціям ВООЗ³



¹ С.В. Семочкин Клиническая эффективность применения препарата Тотема в лечении железодефицитной анемии у взрослых гематологический ответ и улучшение качества жизни «Земский врач»; № 1; 2012; стр. 37–42
² Инструкция для медицинского использования
³ WHO Model List of Essential Medicines 18th list (April 2013) (Final Amendments – October 2013).

LABORATOIRE
INNOTESCH
INTERNATIONAL

Склад: 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг; **Лікарська форма.** Розчин орального. **Фармакогравітативна група.** Протіанемічні засоби. Препарати заліза, різні комбінації. Код АТХ В03А Е10. **Показання.** Залізодефіцитна анемія. Профілактика та лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза, якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Протипоказання.** Надлишок заліза в організмі, особливо на фоні нормо- або гіперферидемічної анемії, наприклад, при таласемії, залізорефрактерній анемії, анемії, пов'язаній з недостатністю медулярного кровотворення або внаслідок запального процесу. Регулярні гемотрансфузії. Одночасне застосування парентеральних форм заліза. Кишкова непрохідність. Гіперчутливість до компонентів препарату. Спадкова непереносимість фруктози. **Спосіб застосування та дози.** Вміст ампули слід розчинити у прохлій чи ледьохолодженій воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Для перорального застосування. **Лікування залізодефіциту та залізодефіцитної анемії.** Дорослим – по 100–200 мг заліза на добу, тобто 2–4 ампули препарату в день. **Дітям** віком від 1 місяця препарат – 5–10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. **Профілактика залізодефіциту у вагітних жінок.** 50 мг елементарного заліза (тобто 1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності (або починаючи з 4-го місяця вагітності). **Діти.** Препарат можна призначати дітям віком від 1 місяця. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту. Нечасті: нудота, блювання, печія, запор, діарея, біль у животі, знебарвлення випорожнення або випорожнення чорного кольору, забарвлення зубної емалі (у коричневий або чорний колір, є виразковим і зникає після закінчення лікування). Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині (можливе використання трубочки), після прийому ретельно почистити зуби. З боку імунної системи. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція). Категорія відпуску, без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA7854/01/01 Наказ МОЗ України 16.08.18 № 1504. **Виробник.** Іннотера Шуаї, Франція/Innotera Stouzy, France. Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні. 01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд.6/5.

Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

Список літератури

1. Akio I.A. Conventional and novel impacts of ferric citrate on iron deficiency anemia and phosphorus metabolism in rats. *Journal of veterinary Medical science*. 2020;82(3):379–389.
2. Alan R. Looking Behind the Iron Curtain. *Cohen Pediatrics*. 2018;6:142-145.
3. Algarin C., Peirano P., Garrido M., et al. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res*. 2003;53:217–223.
4. Allali S., Brousse V., Sacri A.S., Chalumeau M. & Mariane de Montalembert M. Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. Published online. 2017. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474086.2017.1354696>.
5. Benoist B., McLean E., Cogswell M., et al. Worldwide prevalence of anaemia. 2008;1993–2005.
6. Chen P., Bornhorst J., Aschner M. Manganese metabolism in humans. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;1(23):1655–1679.
7. Chin A. Copper Deficiency Anemia and Neutropenia Due to Ketogenic Diet. *Pediatrics*. 2018;5:141–145.
8. Cordero D., Aguilar A.M., Carmen Casanovas E.V., Chessa K. Anemia in Bolivian children: a comparative analysis among three regions of different altitudes. 2019. <https://doi.org/10.1111/nyas.14038>
9. Daher R., Karim Transfus Z. Iron metabolism: State of the art. *Clin Biol*. 2017;24(3):115–119.
10. Dalenius K., Borland E., Smith B., Polhamus B., Grummer-Strawn L. Centers for Disease Control and Prevention. *Pediatric Nutrition Surveillance*. 2012;2:54–60.
11. Erikson K.M., Aschner M. Manganese: Its Role in Disease and Health. *Life Sci*. 2019;14:19.
12. Jomova K., Valko M. Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease. *Curr Pharm*. 2011;Des.17(31):3460–3473.
13. Lanzkowsky P. Classification and Diagnosis of Anemia in Children. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;6(3):32–41.
14. Lutfi Jaber. Versus Ferrous Gluconate in the Prevention of Iron Deficiency Anemia of Infancy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2010;32(8):585–588.
15. Mattiello V., Sizonenko S., Baleyrier F., Bernard F. Iron deficiency with and without anemia in children: a brief update for caregivers. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(6):452–460.
16. Mittal S., Boan A. Screening for Anemia in Children with Down Syndrome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2020;2(41):141–144.
17. Pavord S., Myers B., Robinson S. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol*. 2012;156(5):588–600.
18. Reichert C.O., da Cunha J., Levy D., Maselli L.M.F., Bydlowski S.P., Spada C. Hepcidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism. *Acta Haematol*. 2017;137(4):220–236.
19. Robert D. Baker, Frank R. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age). *The Committee on Nutrition Pediatrics*. 2010;Nov. 5:126–130 (5).
20. Russo G., Guardabasso V., Romano F., Corti P., Samperi P., Condorelli A., Sainati L., Maruzzi M., Facchini E., Fasoli S., Giona F., Caselli D., Pizzato C., Marinoni M., Boscarol G. Monitoring oral iron therapy in children with iron deficiency anemia: an observational, prospective, multicenter study of AIEOP patients (*Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica*). *Hematol*. 2020;99(3):413–420.
21. Santiago P. Ferrus versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency. *The Scientific World Journal*. 2012;2:2012.
22. Semenova E.N. Advantages of iron + copper + manganese combination in treatment of iron deficiency conditions in children. *Вопросы практической педиатрии*. 2013;8(6):120–126.
23. Shadrin O.G., Marushko T.L., Marushko R.V. Approaches in diagnostics and treatment of anemia in children of early age suffering with intestinal diseases. *Дитячий лікар*. 2017;5(6):56–57.
24. Taylor S., Rampton D. Treatment of iron deficiency anemia: practical considerations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;1:8–13.
25. Terpilowska S., Siwicki A.K. Prooxidant activity of chromium(III), iron(III), molybdenum(III) or nickel(II) and their mixtures. *Chem Biol Interact*. 2019;25:298–311.
26. WHO (2015). The Global Prevalence of Anemia in 2011. Geneva: World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960_eng.pdf?ua=1.
27. Zhang H., Zhabyeyev P., Wang S., Oudit G.Y. Role of iron metabolism in heart failure: From iron deficiency to iron overload. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018; 1865(7); 1:1925–1937.
28. Ахмеджанова З.И. Макро- и микроэлементы в жизнедеятельности организма и их взаимосвязь с иммунной системой. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2020;1:16–21.
29. Бобкова М.М., Куликова С.С., Семочкин С.В. Клиническая эффективность применения и переносимость препарата Тотема в лечении железодефицитной анемии. *Гематология и трансфузиология*. 2012;7(2):56–63.
30. Бугланов А.А., Тураев А.Т. Профилактика и лечение железодефицитных состояний мультиэлементарным препаратом Тотема. *Неврология*. 2002;2:36–36.
31. Громова О.А. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2010;1:1–9.
32. Захарова И.Н. Коррекция дефицита железа: исторические и современные аспекты. *Современная педиатрия*. 2014;8:44–48.
33. Квезерели-Копадзе А.Н., Мтварелидзе З.Г. Применение препарата Тотема при лечении железодефицитной анемии у детей раннего возраста. *Современная педиатрия*. 2010;3(31):35–38.
34. Керимкулова Н.В. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди. *Репродуктивная эндокринология*. 2013;12(4):101–108.
35. Марушко Ю.В., Нагорна К.И. Лікування дітей з дисфункцією жовчного міхура і сфінктера Одді та залізодефіцитом. *Современная педиатрия*. 2016;8(80):111–115.
36. Марушко Ю.В., Нагорна К.И. Дефіцит заліза та біліарна дисфункція у дітей. *Дитячий лікар*. 2017;4(55):5–9.
37. Марушко Ю.В., Нагорна К.И. Досвід застосування комбінованого препарату заліза, міді і марганцю у дітей з патологією жовчовивідних шляхів та залізодефіцитними станами. *Современная педиатрия*. 2013;4:103–107.
38. Міністерство охорони здоров'я України (2015). Наказ МОЗ України від 02.11.2015 р. № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії».
39. Мтварелидзе З.Г., Квезерели-Копадзе А.Н. Эффективность препарата Тотема при лечении железодефицитной анемии у детей раннего возраста с сопутствующим дефицитом меди. *Georgian medical news*. 2005;4:23–27.
40. Свінціцький А.С., Гусева С.А., Скрипниченко С.В. Діагностика та лікування захворювань системи крові. Посібник для студентів та лікарів-інтернів. Київ: Медкнига; 2010. 148 с.
41. Семенова Е.Н. Роль меди и марганца в метаболизме железа. *Врач*. 2013;12:47–52.
42. Семочкин С.В. Клиническая эффективность применения препарата Тотема в лечении железодефицитной анемии у взрослых: гематологический ответ и улучшение качества жизни. *Клиническая медицина. Земский врач*. 2012;1:37–42.
43. Сокур Т.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Федорова Ю.В. Железодефицитная анемия и беременность. Роль меди и марганца в метаболизме железа. *Поликлиника*. 2013;1(1):57–60.
44. Стуклов Н.И. Мета-анализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат Тотема) при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых. *Земский врач*. 2012;15(4):11–20.
45. Стуклов Н.И. Эффективность и переносимость препаратов железа. *Поликлиника*. 2014;2:48–54.
46. Тарасова И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(2):40–48.
47. Устінов О.В. Діагностика та лікування залізодефіцитної анемії. *Український медичний часопис*. 2016;2(1):136–141.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)**Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, О.В. Хомич**

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме

В статье обобщены собственные данные и представлен научный обзор медицинской литературы, посвященный анализу проблемы лечения железодефицитных состояний препаратами железа у детей. Сегодня наблюдается высокая распространенность железодефицитных состояний у детей. В работе проанализирована клиника железодефицитных состояний и охарактеризована их взаимосвязь с другими дефицитными синдромами, а именно дефицитом меди и марганца. Показана роль последних в развитии железодефицитных состояний. С учетом полидефицитного состояния при железодефиците у детей проанализированы возможности применения комбинированного препарата – глюконата железа в комбинации с марганцем глюконатом и глюконатом меди. Применение такого комбинированного препарата улучшает результаты лечения железодефицитных состояний, причем показатели крови и содержание железа нормализуются быстрее по сравнению с применением других монопрепаратов железа. Приведенные личные данные относительно терапии железодефицитного состояния, сочетанной патологии желчевыводящих путей у детей.

Ключевые слова: железодефицит, железодефицитная анемия, диагностика, лечение, железосодержащий препарат, Тотема.

THE EFFICACY AND SAFETY OF USING A COMBINED IRON SUPPLEMENT IN CHILDREN WITH IRON DEFICIENCY CONDITIONS (LITERATURE REVIEW, OWN RESEARCH)**Yu. V. Marushko, T. V. Hyschak, O. V. Khomych**

Bogomolets National Medical University

Abstract

The article summarizes our own data and presents a scientific review of the medical literature, which is devoted to the analysis of the problem of treatment of iron deficiency with iron supplements in children. At present, there is a high prevalence of iron deficiency in children. In the article we characterized clinic of iron deficiency states and also we analyzed their interrelation with other deficiency syndromes, such as copper and manganese deficiency. We shown the role of the copper and manganese deficiency in the development of iron deficiency.

We analyzed the possibilities of using a combined drug – iron gluconate combined with manganese gluconate and copper gluconate because of the polydeficiency in iron deficiency in children. The use of such combination drug improves the results of the treatment of iron deficiency conditions at what blood parameters and iron content normalize faster compared to the use of other iron mono-drugs. Also are given the personal data on the treatment of iron deficiency combined with pathology of the biliary tract in children.

Key words: iron deficiency, iron deficiency anemia, diagnosis, treatment, iron-containing drug, Totema.

Ⓟ

Роль вітаміну D, цинку та гіпораміну в лікуванні та профілактиці COVID-19: що відомо?

Захворюваність на COVID-19 в Україні почала прогнозовано зростати з настанням осені. Проте діти менш схильні до розвитку цього захворювання. Так, у США діти становлять 22% від загальної кількості населення країни, але на них припадає лише 7,3% випадків COVID-19 [1, 2]. У порівнянні з дорослими клінічні прояви SARS-CoV-2-інфекції в педіатричній популяції теж зазвичай менш виражені [3], через це вони значно рідше потребують госпіталізації [4, 5]. Тим не менш, у невеликого відсотка інфікованих дітей розвивається тяжке захворювання, що потребує лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) та тривалої штучної вентиляції легень. Значний ризик потрапити у ВІТ мають діти віком до 1 міс, хлопчики й ті, хто має супутні захворювання або ознаки інфекції нижньої дихальних шляхів уже під час першого звернення по медичну допомогу [6].

Ще однією причиною стурбованості педіатрів є мультисистемний запальний синдром дітей і підлітків, пов'язаний з SARS-CoV-2-інфекцією, прояви якого були подібними до хвороби Кавасакі та синдрому токсичного шоку і потребували госпіталізації до ВІТ. Причиною цього стану був гіперзапальний синдром (так званий цитокіновий шторм), який призводив до поліорганної недостатності й шоку [7–9]. Більшість пацієнтів були серопозитивними щодо COVID-19.

Отже, зважаючи на потенційні серйозні наслідки для здоров'я, відсутність етіотропного лікування та вакцини, велику кількість соціальних контактів у дітей, необхідно надати їм максимально можливий захист від інфек-

ції, базуючись на вже наявних даних. У першу чергу профілактика COVID-19 полягає в максимальному зменшенні ймовірності контакту зі збудником: відповідна гігієна рук, соціальне дистанціювання та носіння захисної маски чи респіратора у випадку, коли неможливо уникнути близького контакту. Окрім цього, доцільно розглянути засоби, які можуть знизити ризик інфікування, прогресування й тяжкого перебігу COVID-19 та при цьому є безпечними й доступними.

Вітамін D

Вітамін D у першу чергу відомий своєю роллю в підтриманні здоров'я кісток і метаболізму кальцію та фосфору, проте нещодавно було виявлено багато інших функцій кальциферолу, а саме модуляція імунної відповіді як при інфекційних, так і при аутоімунних захворюваннях.

В організм людини вітамін D потрапляє з їжею (головними джерелами є жирна морська риба, вершкове масло, яйця; 10–50%), а також синтезується в шкірі під впливом УФ-В-променів (50–90%) [10]. Після цього він метаболізується в печінці, де утворюється неактивний 25(ОН)-гідроксикальциферол (25(ОН)D), який є надійнішим маркером статусу вітаміну D. Активна форма вітаміну – 1,25(ОН)₂D₃, або кальцитріол, утворюється в нирках під впливом 1α-гідроксилази.

Визначення дефіциту вітаміну D

Глобальний консенсус щодо профілактики та ведення пацієнтів з аліментарним рахітом класифікує статус вітаміну D в залежності від рівня (25(ОН)D) у сироватці крові як [11]:

- достатній: >50 нмоль/л;
- недостатній: 30–50 нмоль/л;
- дефіцит: <30 нмоль/л.

Ще вищі показники норми запропоновані Інститутом медицини (Institute of Medicine) та Комітетом ендокринологів зі створення настанов з клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee): дефіцит вітаміну D у дітей і дорослих визначається при рівні 25(OH)D \leq 20 нг/мл, або 50 нмоль/л; недостатність вітаміну D – від 21 до 29 нг/мл (тобто від 50,1 до 74,9 нмоль/л); достатній рівень вітаміну D \geq 30 нг/мл (75 нмоль/л). Інтотоксикація вітаміном D настає при рівні 25(OH)D, вищому за 150 нг/мл (375 нмоль/л) [12].

Статус вітаміну D у населення України

Дефіцит і недостатній рівень вітаміну D є поширеною проблемою і в нашій країні. Так, результати дослідження (В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, 2013), в якому було обстежено 1 575 жителів різних регіонів України віком від 20 до 95 років, показали, що лише в 4,6% рівень 25(OH)D знаходився в межах норми. У 13,6% спостерігали недостатність вітаміну D, а у 81,8% – дефіцит. Рівень вітаміну D коливався в залежності від віку та статі – в жінок він був достовірно нижчим. Деякі вищими були показники мешканців півдня України.

Перш за все це можна пояснити знаходженням території нашої держави в зоні низької інсоляції. Ще однією причиною є часта хмарна погода в деяких регіонах. Дієта зі значним споживанням жирної морської риби також не є типовою для більшості українців.

Вітамін D та імунітет

Останніми роками проведено низку досліджень взаємодії вітаміну D з імунною системою. Доведено, що вітамін D впливає як на вроджений імунітет, активуючи Toll-подібні рецептори (Toll-like receptors, TLR) та збільшуючи рівні кателіцидинів і β -дефензинів, так і на набутий імунітет, зменшуючи секрецію імуноглобуліну плазматичними клітинами та вироблення прозапальних цитокінів

(IL-1 α , IL-1 β , фактора некрозу пухлин- α), модулюючи таким чином функцію Т-клітин (рис. 1) [13]. Вітамін D здатний пригнічувати легеневі запальні реакції, одночасно посилюючи вроджені захисні механізми проти респіраторних патогенів (D.A. Hughes, R. Norton, Clinical and Experimental Immunology, 2009).

Вітамін D і респіраторні вірусні інфекції

Історія використання вітаміну D для профілактики застуди почалась ще в 1930-х роках, коли з цією метою запропонували вживати риба'чий жир з печінки тріски. За останні роки накопичилось чимало даних у цій галузі.

Дефіцит вітаміну D пов'язаний зі схильністю дітей до респіраторних вірусних інфекцій. У дослідженні Najada A.S. і співавт. (2004) виявили, що діти з аліментарним рахітом частіше госпіталізуються через респіраторні захворювання та довше перебувають у стаціонарі. Нещодавно проведене в США масштабне популяційне дослідження населення також показало, що статус вітаміну D зворотно корелює з нещодавніми випадками інфекції верхніх дихальних шляхів, і асоціація може бути ще сильнішою в тих, хто має супутні респіраторні захворювання, такі як астма (Ginde A.A. et al., 2009).

Виявлено також зв'язок між рівнем кальциферолу та грипом. Оглядове дослідження, проведене між 1980 і 2000 рр. у Норвегії, показало, що вища летальність від грипу в холодну пору року пов'язана в тому числі з низьким рівнем вітаміну D [15]. Ще одне оглядове дослідження, проведене серед дітей шкільного віку, вивчало вплив добавок вітаміну D на профілактику грипу А в зимовий сезон, коли захворюваність на грип найбільша. Воно виявило, що в групі дітей, які отримували плацебо, кількість заражених дітей (18,6%) була майже вдвічі більшою, ніж у групі дітей, які отримували фактичну добавку (10,8%) [16]. Деякі дослідження також показали позитивний зв'язок між рівнем вітаміну D і ефективністю вакцинації від грипу [17].

АКВАВІТ-Д3



Аквавіт-Д3 – це міцельована форма холекальциферолу (вітамін D3) у формі орального розчину, що виробляється АТ «Лекхім» з французької сировини. 1 мл водного розчину містить 375 мкг (15 000 МО) вітаміну D3.

- Порівняно з вітаміном D2, холекальциферол характеризується більшою активністю (на 25%).
- Водний розчин вітаміну D3 краще всмоктується, ніж масляний. Це особливо важливо для недоношених дітей, у яких виникає недостатнє утворення і надходження жовчі до кишечника, що порушує всмоктування вітамінів у вигляді масляних розчинів.

Рекомендована доза становить 1 краплю (близько 500 МО вітаміну D3) на добу [66].

Інформація для професійної діяльності медичних працівників: АКВАВІТ-Д3 1 мл розчину орального містить холекальциферолу (вітамін D3) 375 мкг (15 000 МО). Код АТХ А11С С05. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Технолог». Рп. UA/13453/01/01. Термін дії необмежений з 24.01.2019 р. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Препарат має обмеження та протипоказання до застосування. Зберігати в місцях недоступних для дітей.

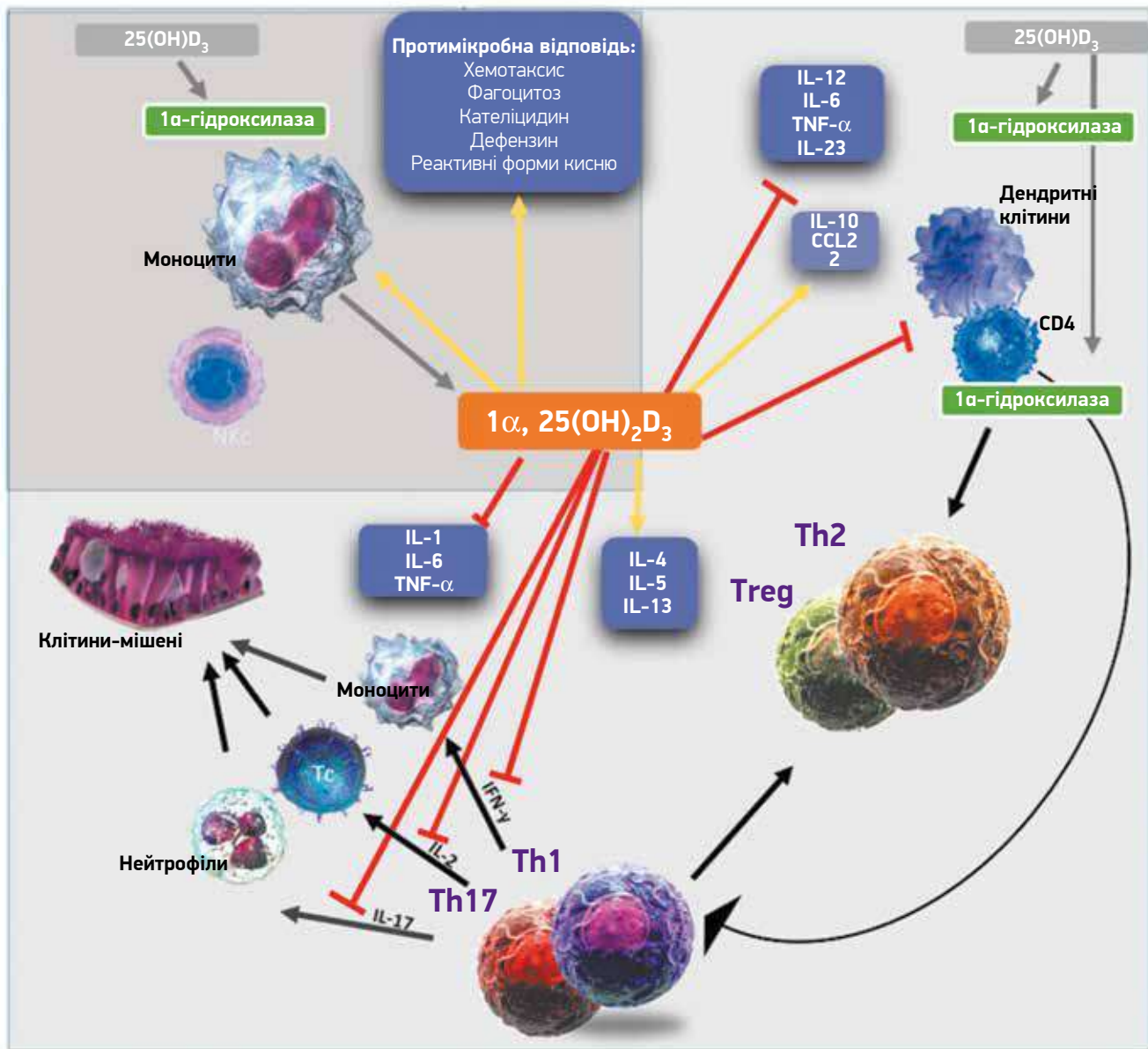


Рис. 1. Схема імуномодулювального впливу $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на різні складові вродженого (темно-сірий квадрат) та набутого (світло-сірий квадрат) імунітету (Maheen Siddiqui et al, Nutrients, 2020)

Примітки: IL – інтерлейкіни, TNF- α – фактор некрозу пухлини α , IFN- γ – інтерферон- γ , Th – Т-хелпери, Treg – Т-супресори.

У цьому році був проведений метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень використання добавок вітаміну D для профілактики гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) 2007–2020 рр. [18].

Аналіз виявив, що, незважаючи на значну неоднорідність досліджень, можна зробити висновок, що добавки вітаміну D були безпечними та ефективними в зниженні ризику розвитку ГРЗ. Захисні властивості були пов'язані з уведенням добової дози 400–1000 МО вітаміну D упродовж 12 міс.

Вітамін D і SARS-CoV-2-інфекція

Оскільки вітамін D впливає на інші респіраторні вірусні інфекції, було зроблене припущення, що він може використовуватись і для профілактики COVID-19.

- Вітамін D і імунна відповідь на SARS-CoV-2-інфекцію

Існують вагомі підстави стверджувати, що вітамін D сприятливо модулює реакції організму на SARS-CoV-2 як під час ранньої віремичної фази COVID-19, так і пізньої гіперзапальної («цитокінового шторму») [19].

При потраплянні збудника в організм метаболіти вітаміну D підтримують вроджені противірусні ефекторні механізми, зокрема індукцію антимікробних пептидів та аутофагію. Лабораторних даних, що стосуються впливу вітаміну D на реакції господаря на SARS-CoV-2, мало, але одне дослідження повідомило про інгібувальну дію активного метаболіту вітаміну D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в епітеліальних клітинах носа людини, інфікованих SARS-CoV-2 [20].

Окремої уваги заслуговує роль дефіциту вітаміну D у розвитку «цитокінового шторму» – головної причини тяжкого перебігу та летальності при COVID-19 [65]. Саме надмірна продукція прозапальних цитокінів призводить до гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності.

Епітелій дихальних шляхів експресує 1 α -гідроксилазу, 1,25(OH) $_2$ D і рецептор вітаміну D. Крім того, легеневі альвеолярні макрофаги починають експресувати 1 α -гідроксилазу і рецептор вітаміну D під впливом вірусів і цитокінів, що виділяються із заражених клітин. Хоча це не було продемонстровано щодо коронавірусів, таких як SARS-CoV-2, для інших вірусів респіраторних патогенів було показано, що активація вродженого імунітету, що призводить до збільшення місцевого продукування 1,25(OH) $_2$ D, посилює нейтралізацію вірусів, модулюючи наступні прозапальні реакції [19].

Вітамін D також регулює імунопатологічні запальні реакції при інших респіраторних інфекціях шляхом впливу на ренін-ангіотензинову систему (РАС), що має особливе значення в контексті важкого COVID-19, коли надмірна активація РАС асоціюється з поганим прогнозом [21].

Окрім впливу на імунну відповідь ефект від вітаміну D може бути опосередкованим його впливом на секрецію сурфактанту пневмоцитами II типу, яка страждає в разі коронавірусного ураження легень.

• Рівень вітаміну D і ризик COVID-19

Наразі епідеміологічні дослідження, що вивчають зв'язок між рівнем 25(OH)D і частотою та ступенем тяжкості COVID-19, обмежені. Два екологічні дослідження повідомили про зворотну кореляцію між середнім національним рівнем вітаміну D і захворюваністю й смертністю від COVID-19 у європейських країнах [22, 23]. Також повідомляли, що нижча концентрація 25(OH)D у сироватці пов'язана зі сприйнятливістю до інфекції SARS-CoV-2 і тяжкістю COVID-19 [24].

Ретроспективне поздовжнє дослідження з Ізраїлю виявило незалежний зв'язок між низьким рівнем 25(OH)D до пандемії і наступним ризиком інфікування SARS-CoV-2 [відношення шансів (ВШ) 1,58 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,24–2,01, $p < 0,001$)] і ризиком госпіталізації через COVID-19 [ВШ 2,09 (95% ДІ 1,01–4,30, $p < 0,05$)] [25]. Ця тенденція зберігалась навіть при врахуванні інших соматичних і демографічних чинників.

Отже, низький рівень вітаміну D є незалежним фактором ризику розвитку COVID-19 і госпіталізації через нього.

У нещодавньому іспанському ретроспективному дослідженні типу випадок–контроль порівнювали рівень вітаміну D у пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 [26]. Виявилось, що в 82% пацієнтів з SARS-CoV-2-інфекцією спостерігався дефіцит вітаміну, тоді як у загальній популяції – лише в 47% ($p < 0,0001$).

Висновки

Отже, враховуючи роль вітаміну D у багатьох ланках імунної відповіді; зворотній зв'язок між його рівнем у популяції та захворюваністю на ГРЗ і, зокрема, на COVID-19; дані метааналізу щодо ефективності добавок вітаміну D у профілактиці ГРЗ; високі показники дефіциту вітаміну D в Україні, можна рекомендувати використовувати добавки цього вітаміну для профілактики інфікування SARS-CoV-2 та тяжкого перебігу COVID-19, хоча потрібні додаткові РКД і метааналізи.

Спираючись на метааналізи використання добавок вітаміну D для профілактики інших респіраторних інфекцій, оптимальною дозою для дорослих є 400–1000 МО на добу. Дітям і підліткам, які споживають за добу менше 1 л молока, збагаченого вітаміном D, Американська академія сімейної медицини рекомендує додатково приймати 400 МО вітаміну D щодня. Таку саму дозу мають отримувати немовлята, що перебувають на грудному вигодовуванні, або ті, що споживають менше 1 л суміші на добу [27]. Для дітей грудного віку це також необхідно для профілактики аліментарного рахіту.

Цинк

Ще одним мікронутрієнтом, що задіяний в імунній відповіді та може мати вплив на перебіг COVID-19, є цинк. Нині його вже використовують у деяких клінічних випробуваннях для лікування COVID-19.

Дефіцит цинку

На рівень цинку в організмі впливає його надходження з їжею та абсорбція в кишечнику, яка, зі свого боку, залежить від наявності у складі їжі інших компонентів, у тому числі білків, харчових волокон, фітинової кислоти, кальцію, заліза, міді, органічних кислот тощо. Наявність у їжі тваринних білків сприяє абсорбції цинку. Слід також зазначити, що білок є основним харчовим джерелом цинку. Солі фітинової кислоти (фітати), які містяться в основних рослинних продуктах харчування (крупі та бобові), значно зменшують засвоєння цинку з їжі [28, 29]. Тому саме тривале перебування на рослинних дієтах може призводити до розвитку дефіциту цинку в організмі людини [30]. Також існує антагонізм між цинком і кальцієм і міддю [31].

Проте надмірне надходження цинку в організм може мати негативний вплив і призводити до токсичних концентрацій цього елемента та зниження всмоктування міді (рис. 2) [37].

Вплив дефіциту цинку (<9,9 мкмоль/л у сироватці крові) на організм людини вивчається вже більш ніж 50 років, і за цей час було виявлено, що він може призводити до імунної дисфункції, затримки росту, гіпогонадизму та когнітивних порушень [32, 33]. Важливо, що цинк також відіграє важливу роль у противірусному імунітеті (рис. 3) [34, 35].



Рис. 2. Співвідношення між корисними та потенційно шкідливими впливами цинку при COVID-19 [37]

Оскільки легкий дефіцит цинку переважно є субклінічним, у більшості людей він залишається непоміченим. Однак Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) припускає, що на нього страждає принаймні третина населення світу [36]. Той факт, що дефіцит цинку відповідає за 16% усіх респіраторних інфекцій у всьому світі [36], дає підставу припустити його зв'язок з ризиком зараження та тяжким перебігом COVID-19.

Цинк і імунітет

Значення цинку для розвитку та функціонування імунної системи було доведено в численних дослідженнях [37]. Оскільки дефіцит цинку призводить до зміни кількості та функції всіх імунних клітин, люди з недостатнім його рівнем мають підвищений ризик інфекційних захворювань, аутоімунних розладів і раку [37].

Цей елемент відіграє важливу роль у фізіології імунної системи, діючи як сигнальна молекула. Цинк діє не лише як протизапальний засіб, а й бере участь у антиоксидантній стабілізації мембран [34]. Дефіцит цинку негативно впливає на такі важливі функції, як фагоцитоз, загибель клітин-мішеней і вироблення цитокінів (див. **рис. 2**).

Дефіцит цинку відіграє роль у атрофії тимуса та лімфоїдної тканини [35] та порушенні механізмів активації Т-хелперів [38] і цитотоксичності CD8+-Т-клітин (див. **рис. 3**) [39]. Це, зі свого боку, спричиняє імунodefіцит з вираженою лімфопенією, що характеризується значним зменшенням розвитку В-клітин у кістковому мозку [40]. Крім того, цинк посилює ефект інтерферону- α [41], що бере участь в імунній відповіді на білки SARS-CoV-2.

Цинкові пальці типу ССНС посилюють сигналізацію Toll-подібних рецепторів (TLR) 3, індуковану дволанцюговою РНК [42], яка виробляється під час внутрішньоклітинної реплікації коронавірусів та є складовою вродженого імунітету.

- Цинк і мукоциліарний кліренс

Потраплянню респіраторних вірусів в організм людини запобігають бар'єри слизової оболонки дихальних шляхів, вкритої війками, слизом і антимікробними пептидами, такими як лізоцим та інтерферон. Інфікування коронавірусом супроводжується ушкодженням в'язчастого епітелію і порушенням мукоциліарного кліренсу. Було виявлено, що цинк у фізіологічній концентрації збільшує кількість, довжину та рухливість війок (див. **рис. 3**) [43]. Нормальний мукоциліарний кліренс не лише допомагає видалити вірусні частки, а й знижує ризик приєднання вторинної бактеріальної інфекції.

- Цинк і проникнення SARS-CoV-2 у клітини

SARS-CoV-2 проникає в клітину завдяки ангіотензин-перетворювальному ферменту 2 (АПФ-2), що експресується переважно на пневмоцитах II типу і є цинковмісним металоферментом (див. **рис. 3**). Цинк зв'язується з його активним центром і, отже, має важливе значення для його ферментативної активності. Чи впливає зв'язування цинку на молекулярну структуру АПФ-2 і, отже, його спорідненість до вірусу, необхідно перевірити [44, 45]. Однак це цілком ймовірно, оскільки цинк важливий для стабілізації білкових структур і зміни спорідненості до субстратів різних металопротеїнів [46, 47]. Цинк також може зменшувати експресію АПФ-2 [43] і, отже, потрапляння вірусу в клітину.

СЕЛФІК-ЦИНК



Комплексна дієтична добавка Селфік-Цинк містить у своєму складі цинк (10 мг) і бактеріальні концентрати молочнокислих бактерій (*Lactobacillus acidophilus*) і непатогенних ентерококів (*Streptococcus thermophilus*) не менше 1x10⁸ КУО, біфідобактерій (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*) 1x10⁸ КУО, що відповідає співвідношенню в здоровому мікробіомі кишечника та є оптимальним для покращення його імунної функції.

- Для профілактики слід вживати по 1 капсулі 1 раз на добу впродовж 14 днів.

Не є лікарським засобом. Виробник: ДП «Ензим», Україна, 24321, Вінницька обл., м. Ладижин, вул. Хлібозаводська, 2. ТУ У 10,8-42952052-001:2019 Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією

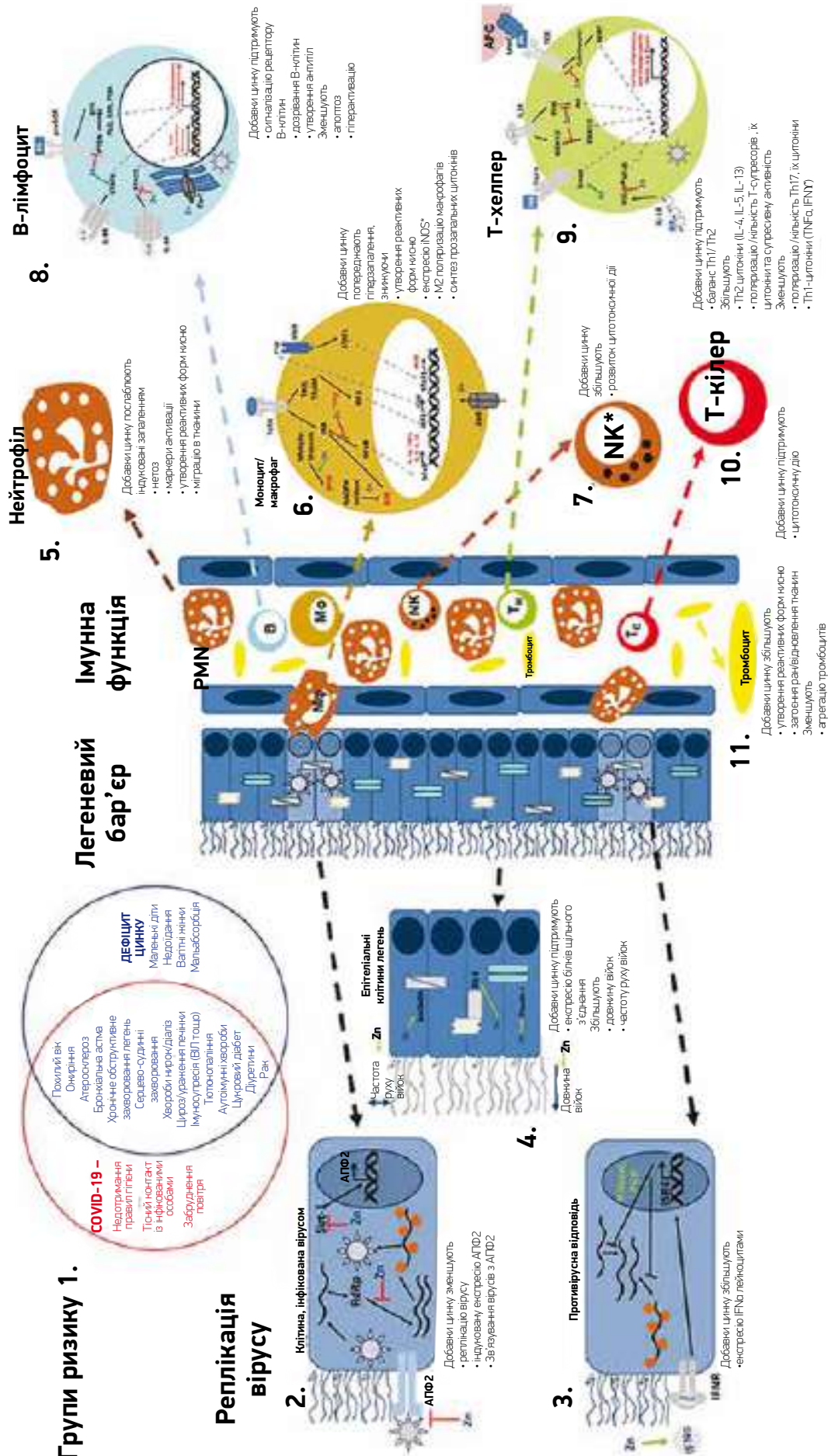


Рис. 3. Потенційні механізми впливу цинку на розвиток SARS-CoV-2-інфекції [43]

*APC – антигенпрезентуючі клітини; IKK – ікВ кіназа; IL – ікВ інтерлейкін; iNOS – індуцибельна синтаза оксиду азоту; IFN-γ – інтерферон γ; MHC – головний комплекс гістосумісності; RdRp – РНК-залежна РНК-полімераза; Sirt – сиртун 1; TCR – рецептор Т-лімфоцитів; TLR – toll-подібні рецептори; TNF – фактор некрозу пухлин; ZO-1 – zonula occludens.

- Цинк і реплікація SARS-CoV-2

Як вірус, SARS-CoV-2 сильно залежить від метаболізму клітини-господаря. Прямі проти-вірусні ефекти цинку демонструвались щодо коронавірусів, пікорнавірусів, папіломавірусів, метапневмовірусів, риновірусів, вірусів простого герпесу, респіраторно-синцитіальних вірусів, вірусів імунодефіциту людини та гепатиту С [43]. Було припущено, що цинк може запобігати злиттю з мембраною хазяїна, зменшувати синтез вірусних білків, блокувати вивільнення вірусних частинок і дестабілізувати вірусну оболонку (див. **рис. 3**) [43].

Низькі дози добавок цинку знижували синтез РНК вірусів при грипі, інфекціях, спричинених поліовірусами, пікорнавірусами та SARS-CoV, безпосередньо інгібуючи РНК-залежну РНК-полімеразу вірусу [48]. Потрібні детальні дослідження впливу цинку на SARS-CoV-2.

Добавки цинку та респіраторні інфекції

Добавки з цинком досліджувались у багатьох випробуваннях, що фокусувались на респіраторних інфекціях. У більшості випадків профілактичне застосування цинку було ефективніше, ніж терапевтичне [43]. Дослідження показали зменшення тяжкості симптомів, частоти й тривалості застуди після введення цинку залежно від дозування, сполуки цинку й часу прийому після появи симптомів [43].

У дітей добавки цинку показали значні переваги в різних дослідженнях [49, 50] і зменшили на 15% смертність від пневмонії та на 19% – захворюваність на пневмонію в країнах, що розвиваються [51].

EPOS-2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps – Рекомендації Європейського ринологічного товариства з лікування гострого і хронічного риносинуситу, а також назальних поліпів) рекомендує використовувати харчові добавки з цинком у лікуванні застуди, оскільки це достовірно знижує її тривалість [52].

Збіг груп ризику тяжкого COVID-19 та дефіциту цинку

Низький рівень цинку в сироватці крові часто спостерігається у пацієнтів з хронічною обструктивною хворобою легень (ХОЗЛ), бронхіальною астмою, серцево-судинними захворюваннями, аутоімунними захворюваннями, хворобами нирок, ожирінням, цукровим діабетом, раком, атеросклерозом, цирозом печінки, імуносупресією та ураженнями печінки. Водночас ці групи особливо схильні до ризику розвитку тяжкого COVID-19 [43].

Дефіцит цинку вражає близько третини населення у всьому світі, і більшість пацієнтів із COVID-19 перебувають у групі ризику дефіциту цинку. Під час фізіологічних запальних реакцій цинк додатково перерозподіляється в тканинах, що призводить до гіпоцинкемії [54]. У поєднанні з попереднім його дефіцитом це призводить до зниження рівня цинку в сироватці до критично низьких значень і тим самим значно підвищує сприйнятливості

до ко-інфекцій з прогресуванням захворювання. У важких хворих стійкий низький вміст цинку в сироватці крові був пов'язаний з рецидивним сепсисом, а рівень цинку в сироватці крові зворотно корелював зі смертністю від сепсису [55], що підкреслює потенційні переваги моніторингу стану цинку в пацієнтів з COVID-19 і застосування добавок цинку для його терапії.

Клінічні випробування використання препаратів/добавок з цинком у лікуванні COVID-19

Наразі зареєстровано 4 клінічних дослідження, що вивчають виключно вплив харчових добавок з цинком на перебіг COVID-19: NCT04351490, NCT04342728, NCT04323228, NCT04468139 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>). Поки що жодне з них не завершено. Ще 11 – досліджують роль цинку в комбінації з іншими харчовими добавками (вітамін D і C) і противірусними препаратами.

Висновки

Враховуючи вплив цинку на різні ланки проти-вірусного захисту, позитивний ефект на перебіг респіраторних інфекцій та спільні групи ризику тяжкого перебігу COVID-19 і дефіциту цинку, доцільно розглядати цей мікронутрієнт як засіб для профілактики та лікування коронавірусної інфекції.

Виходячи із сучасних знань про співвідношення користі та шкоди від добавок цинку (див. **рис. 2**), можна впевнено зробити висновок на користь їх застосування для лікування та профілактики COVID-19.

Гіпорамін

Все більшу увагу в лікуванні ГРЗ у педіатричних пацієнтів привертає фітотерапія. Підкріплюють цю тенденцію і останні міжнародні рекомендації. Так, в EPOS-2020 велику увагу в лікуванні застуди присвятили саме рослинним препаратам [52].

Одним з таких лікарських засобів є гіпорамін – сухий очищений екстракт з листя обліпихи крушиноподібної (*Hipporhae rhamnoides L.*), що являє собою поліфенольний комплекс, біологічно активними компонентами якого є гідролізовані таніни. Саме вони забезпечують противірусний ефект препарату [56].

Механізм дії

Механізм противірусної дії гіпораміну полягає в інгібуванні нейрамідіази [67]. Крім того, за даними Інституту вірусології, гіпорамін сприяє корекції клітинного імунітету і підвищує вміст сироваткового інтерферону [56]. Дослідження гіпораміну *in vitro* були проведені по відношенню до різних вірусів, у тому числі вірусу грипу А і В, аденовірусів, респіраторно-синцитіального вірусу, вірусів герпесу [56–59].

Таніни, що є головною активною складовою гіпораміну, при взаємодії з білками слизу утворюють

нерозчинну танін-протеїнову плівку, що перешкоджає потраплянню вірусів у клітини епітелію [67].

У досліджах *in vitro* гіпорамін показав і бактеріостатичну дію щодо таких грамозитивних і грамнегативних мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Microsporium canis*, *Candida albicans* [57, 58].

При застосуванні препарату спостерігали також антиоксидантні властивості, обумовлені наявністю поліфенольного комплексу галоеллаготанінів [60].

Дослідження безпечності препарату виявили відсутність алергізувальних, ембріотоксичних, тератогенних, мутагенних, імунотоксичних чи канцерогенних властивостей [17].

Клінічна ефективність у дітей

Ефективність і переносимість гіпораміну вивчали в дітей віком від 2 міс до 14 років з ГРЗ (грип, парагрип, аденовірусні і респіраторно-синцитіальні інфекції, а також мікстінфекції), в тому числі ускладнені обструктивним синдромом або пневмонією, а також у дітей з герпесвірусними інфекціями [60].

У клінічному дослідженні гіпораміну за участю 42 хворих дитячого віку з ГРЗ і грипом [61] було встановлено, що він сприяє достовірному скороченню тривалості основних клінічних проявів, таких як кашель, риніт, лихоманка, стеноз гортані. Також більш ніж втричі частіше відзначали зникнення вірусного антигену в клітинах циліндричного епітелію слизової оболонки носа і скорочення термінів одужання дітей у порівнянні з хворими, які не отримували гіпорамін у складі комплексної терапії. Застосування цього препарату в дітей з ГРВІ забезпечило зниження частоти бактеріальних ускладнень і у зв'язку з цим – необхідності застосування антибіотиків. Удвічі скоротилися терміни перебування дітей в стаціонарі: $5,80 \pm 0,36$ доби в основній групі і $10,00 \pm 1,22$ доби в контрольній групі [61].

Ще одне дослідження гіпораміну [62], що проводили в дітей віком 3–12 років із симптомами ГРЗ, що з'явилися не пізніше ніж 48 год тому, показало, що він достовірно зменшує тривалість

ринореї, закладеності носа, чхання, болю в горлі та потребу в деконгестантах. Також препарат продемонстрував задовільний профіль безпеки – частота небажаних явищ була подібною в контрольній групі і групі гіпораміну. Отже, гіпорамін є ефективним і безпечним засобом для лікування ГРВІ в дітей віком від 3 років [60].

Вплив гіпораміну на коронавіруси, зокрема на SARS-CoV-2, не вивчався, але інші поліфеноли вже показали перспективну інгібувальну активність щодо цієї родини вірусів [63, 64]. Тому, враховуючи його широкий спектр противірусної дії, ефективність при ГРЗ іншої етіології, потенційну здатність запобігати приєднанню бактеріальної інфекції та широкий профіль безпеки при застосуванні в дітей, гіпорамін може бути перспективним лікарським засобом для лікування COVID-19 у педіатричній популяції.

Список літератури

1. U.S. Census Bureau. <https://www.census.gov/quickfacts/fact/table/US/AGE295219#AGE295219external icon>
2. CDC. Demographic Trends of COVID-19. <https://www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html#demographics>. Data retrieved July 27, 2020.
3. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J March* 18, 2020.
4. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. *MMWR*.
5. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. ePub: 6 April 2020.
6. F. Gotzinger, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, September 1, 2020.
7. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. Epub 2020/05/11.
8. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, et al. Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020.
9. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020. Epub 2020/04/09.
10. P. Lips. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010;121(1–2):297–300.
11. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016.
12. Holick MF. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96 (7). P. 1911–193.
13. Panfili, F.M., Roversi, M., D'Argenio, P. et al. Possible role of vitamin D in

ЕРЕБРА



В Україні представлений препарат ЕРЕБРА®, таблетки сублінгвальні, що містить 20 мг гіпораміну екстракту сухого (обліпихи крушиноподібної листя екстракту сухого) в 1 таблетці. Має широкий спектр противірусної дії. Виказує місцеву знеболюючу, протизапальну дію. Може застосовуватися у поєднанні з іншими засобами (антимікробні, синтетичні противірусні засоби, засоби для симптоматичної терапії) у дітей з 3 років.

- Для профілактики слід приймати по 1 таблетці 2–4 рази на добу від 3 днів до 3 тижнів. Для лікування – відповідно способу застосування. Клінічна ефективність тим вище, чим раніше почато лікування.

Інформація для професійної діяльності медичних працівників ЕРЕБРА® Таблетки сублінгвальні. Фармакотерапевтична група. Інші противірусні засоби. Код АТХ J05A X. Категорія відпуску Без рецепта. Виробник. ПрАТ «Технолог». Р.П. UA/12485/01/01. Термін дії необмежений з 01.08.2017 р.

Covid-19 infection in pediatric population. *J Endocrinol Invest* (2020). <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01327-0>.

14. Brockman-Schneider R.A., Pickles R.J., Gern J.E. Effects of vitamin D on airway epithelial cell morphology and rhinovirus replication. *PLoS ONE*. 2014;9: e86755. doi: 10.1371/journal.pone.0086755.

15. Moan J.E., Dahlback A., Ma L., Juzeniene A. Influenza, solar radiation and vitamin D. *Derm. Endocrinol.* 2009;1:307–309. doi: 10.4161/derm.1.6.11357.

16. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am.J. Clin. Nutr.* 2010;91:1255–1260. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094.

17. Chadha M.K., Fakih M., Muindi J., Tian L., Mashtare T., Johnson C.S., Trump D.L. Effect of 25-hydroxyvitamin D status on serological response to influenza vaccine in prostate cancer patients. *Prostate*. 2011;71:368–372. doi: 10.1002/pros.21250.

18. Jolliffe D, Camargo Jr, CA, Sluyter J et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *medRxiv*. 2020; (published online July 17.) (preprint).

19. Martineau A.R., Forouhi N.G. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *The Lancet Diabetes & Endocrinology* September 2020.

20. Mok CK, Ng YL, Ahidjo BA et al. Calcitriol, the active form of vitamin D, is a promising candidate for COVID-19 prophylaxis. *medRxiv*. 2020; (published online June 22.) (preprint).

21. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*. 2017;16:7432–7438.

22. Laird E, Rhodes J, Kenny R Vitamin D and inflammation: potential implications for severity of COVID-19. *Ir Med J*. 2020;113:81

23. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:1195–1198.

24. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020; (published online July 3).

25. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *medRxiv*. 2020; (published online July 3.) (preprint).

26. José L Hernández, Daniel Nan, Marta Fernandez-Ayala, Mayte García-Unzueta, Miguel A Hernández-Hernández, Marcos López-Hoyos, Pedro Muñoz Cacho, José M Olmos, Manuel Gutiérrez-Cuadra, Juan J Ruiz-Cubillán, Javier Crespo, Victor M Martínez-Taboada, Vitamin D Status in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 Infection, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, dgaaw733.

27. C.F. Casey, D.C. Slawson, L.R. Neal Vitamin D Supplementation in Infants, Children, and Adolescents. *Am Fam Physician*. 2010 Mar 15;81(6):745–748.

28. Kim J. Effect of dietary phytate on zinc homeostasis in young and elderly Korean women / J. Kim, H.Y. Paik, H. Joung et al. *J. Am. Coll. Nutr.* 2007. Vol. 26, № 1. P. 1–9.

29. Bohn L., Meyer A.S., Rasmussen S.K. Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008. Vol. 9 (3). P. 165–191.

30. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J. Nutr.* 2000. Vol. 130, № 5S, Suppl. P. 1378–1383.

31. Цинкдефіцитні стани: сучасні погляди на проблему. Український медичний часопис. 1999. Т. IX/X, № 5 (13). С. 139–144.

32. Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z, Sandstead HH, Schuler AR (1990) Clinical and experimental. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med*. 116(5):737–749.

33. Fukada T, Hojyo S, Hara T, Takagishi T (2019) Revisiting the old and learning the new of zinc in immunity. *Nat Immunol*. 20(3):248–250.

34. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus. *Cells*. 2019;8(6):603. Published 2019 Jun 17.

35. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr*. 2019;10(4):696–710.

36. World Health Organization. The World Health report 2002. Midwifery. 2003;19:72–3.

37. Pal A., Squitti R., Picozza M. et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol Trace Elem Res*. 2020.

38. Fraker PJ, DePasquale-Jardieu P, Zwickl CM, Luecke RW. Regeneration of T-cell helper function in zinc-deficient adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978;75(11):5660–5664.

39. Frost P, Rabbani P, Smith J, Prasad A. Cell-mediated cytotoxicity and tumor growth in zinc-deficient mice. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1981;167(3):333–337.

40. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):277–285.

41. Berg K, Bolt G, Andersen H, Owen TC. Zinc potentiates the antiviral action of human IFNalpha tenfold. *J Interf Cytokine Res*. 2001;21(7):471–474.

42. Zang R, Lian H, Zhong X, Yang Q, Shu HB. ZCCHC3 modulates TLR3-mediated signaling by promoting recruitment of TRIF to TLR3. *J Mol Cell Biol*. 2020;12(4):251–262.

43. Wessels I., Rolles B. and Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front. Immunol.*, 10 July 2020.

44. Reeves PG, O'Dell BL. Effects of dietary zinc deprivation on the activity of angiotensin-converting enzyme in serum of rats and guinea pigs. *J Nutr*. 1986;116:128–34.

45. Christianson DW, Alexander RS. Carboxylate-histidine-zinc interactions in protein structure and function. *J. Am. Chem. Soc.* 1989;111:6412–9.

46. Cox E. Zinc-dependent protein folding. *Curr Opin Chem Biol*. 2000;4:162–5.

47. Cao J-W, Duan S-Y, Zhang H-X, Chen Y, Guo M. Zinc deficiency promoted fibrosis via ROS and TIMP/MMPs in the myocardium of mice. *Biol Trace Elem Res*. 2019;196:145–52.

48. Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6: e1001176.

49. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatr Rep*. 2019;11:7954.

50. Roth DE, Richard SA, Black RE. Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Int J Epidemiol*. 2010;39:795–808.

51. Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, Imdad A, Eisele TP, Ferguson J, et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl. 3): S23.

52. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1–464.

53. Eijkkelkamp BA, Morey JR, Neville SL, Tan A, Pederick VG, Cole N, et al. Dietary zinc and the control of Streptococcus pneumoniae infection. *PLoS Pathog*. 2019;15: e1007957.

54. Wessels I, Cousins RJ. Zinc dyshomeostasis during polymicrobial sepsis in mice involves zinc transporter Zip14 and can be overcome by zinc supplementation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309: G768–78.

55. Hoeger J, Simon T-P, Beeker T, Marx G, Haase H, Schuerholz T. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients – a pilot study. *PLoS ONE*. 2017;12: e0176069. doi: 10.1371/journal.pone.0176069.

56. Шипулина Л.Д., Ленева И.А., Федякина И.Т. К вопросу о механизме действия гипорамина. *Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина. М., 2000. С. 250–257.*

57. Шипулина Л.Д. Исследование антивирусной активности и других биологических свойств гипорамина – нового противовирусного препарата. *Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина. М., 2000. С. 228–239.*

58. Шипулина Л.Д., Вичканова С.А., Фатеева Т.В., Крутикова Н.М. Экспериментально-клиническое изучение противовирусного препарата гипорамина. Мат.-лы Второго научного конгресса «Традиционная медицина: теоретические и практические аспекты». Чебоксары, 1996. Ч. 1. С. 107.

59. Шипулина Л.Д., Ленева И.А., Федякина И.Т. Экспериментальное изучение активности гипорамина методом иммуноферментного анализа в отношении респираторно-синцитиального вируса. *Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина. М., 2000. С. 258–262.*

60. Ершова И.Б. Эффективность гипорамина (Эребра) в лечении и профилактике вирусных заболеваний у детей. *ЗР*. 2014. № 8 (59).

61. Эффективность гипорамина при вирусных инфекциях у детей / Вичканова С.А., Крутикова Н.М., Вартамян Р.В. [и др.] Тез. докл. VII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (Москва, 10–14 апреля 2000 г.). М., 2000. С. 208.

62. Герасимов С.В., Белова Г.А., Павук Г.Л., Сенюк Л.М., Стрекалина Ю.Л., Цапко А.А. Нові підходи до лікування гострої респіраторної вірусної інфекції у дітей. *Современная педиатрия*. 2014. № 4(60). С. 111–114.

63. Yi L. et al. *J. Virol*. 2004;78:11334–11339.

64. Lin C.W. et al. *Antiviral Res*. 2005;68:36–42.

65. Dancer R.C., Parekh D., Lax S. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS) Thorax. 2015;70:617–624.

66. Інструкція для медичного застосування препарату АКВАВІТ-ДЗ.

67. Інструкція для медичного застосування препарату Еребра.

Підготувала **Тетяна Потехіна**



«Інфекції та імунітет»: від теорії до практики

12–13 листопада 2020 р. відбулась науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекції та імунітет», організаторами якої виступили Всеукраїнська асоціація дитячої імунології та Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Вже традиційно партнером конференції є Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). Через пандемію COVID-19 у цьому році захід пройшов в онлайн-форматі.

Головними темами конференції були респіраторні інфекції, діарейний синдром, застосування імуноглобулінів у клінічній практиці та, звичайно, вакцинація. Особливістю цьогорічного заходу став тематичний блок, створений за підтримки ВООЗ і присвячений проблемам вакцинації в умовах пандемії COVID-19 та імунопрофілактики власне SARS-CoV-2-інфекції. В рамках цієї секції прозвучала доповідь президента Європейського товариства з дитячих інфекційних хвороб Адама Фінна – «Прийняття рішень стосовно вакцинації проти COVID-19 у світі».

Проблемам формування імунної відповіді на коронавірусну інфекцію присвятили пленарне засідання «COVID-19 та імунітет: сучасні уявлення», на якому результатами власних досліджень поділились іноземні спікери: Paul Bastard («Аутоантитіла до інтерферону в пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19») і Qian Yhang («Вроджені порушення імунітету в системі інтерферону I типу в пацієнтів з COVID-19, що загрожує життю»).

Спікерами на конференції також виступили вітчизняні лідери думок у сфері інфекційних хвороб та імунопрофілактики: д-р мед. наук, професор Людмила Чернишова, д-р мед. наук, професор Алла Волоха, д-р мед. наук, доцент Анастасія Бондаренко, канд. мед. наук, доцент Федір Лапій, канд. мед. наук, доцент Юрій Степановський (кафедра дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика) та багато інших.

У межах конференції також були проведені декілька сателітів, серед яких «Вакцинація та імунітет».



Ярина Романишин

Сателіт розпочався з базової теоретичної доповіді **Ярини Романишин**, дитячого імунолога Західно-українського спеціалізованого дитячого медичного центру (м. Львів), «**Імунна відповідь, ефективність і тривалість захисту при вакцинації**». Мета цієї доповіді – надати лікарю-практику фундаментальні знання про

роботу імунної системи після введення вакцини.

Щоб впевнено пояснювати батькам необхідність та безпечність вакцинації, лікарю первинної ланки необхідно мати базові знання з роботи імунітету

та механізмів формування імунної відповіді на вакцинацію. Теоретична обізнаність лікаря неодмінно допоможе підвищити прихильність його пацієнтів до профілактичних щеплень.

Імунна система – це організована сукупність бар'єрів, клітин і розчинних факторів, що забезпечують захист організму від чужорідних агентів. Вона складається з **вродженого** та **набутого імунітету**, більше відомого в англійській літературі як адаптивний. Першим рівнем захисту організму є його механічні та хімічні бар'єри: шкіра та слизові оболонки, а також їх виділення, наприклад, лізоцим і шлунковий сік. Другим рівнем є вроджений імунітет, а останнім – адаптивний імунітет, основою якого є лімфоцити.

Обидва види імунітету мають власні клітини та розчинні фактори. До клітинного компоненту вродженої імунної системи відносять гранулоци-

ти (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли), небезпечні клітини, моноцити/макрофаги, дендритні клітини та природні кілери. Клітинами адаптивного імунітету є Т-лімфоцити (CD4+-Т-лімфоцити, CD8+-Т-лімфоцити), В-лімфоцити (плазматичні клітини та клітини пам'яті). Ці системи зв'язані: без презентації антигенів моноцитами, макрофагами та дендритними клітинами лімфоцити не можуть самостійно розпізнати загрозу.

Розглянемо механізми імунної відповіді на прикладі пошкодження шкіри та потрапляння в неї стороннього тіла.

Спочатку власні пошкоджені клітини виділяють біологічно активні речовини, головним з яких є гістамін, який призводить до розширення судин і збільшення їх проникності з розвитком інших симптомів запалення. У відповідь на це відбувається хемотаксис фагоцитів у зону ураження, які поглинають мікроорганізми та пошкоджені клітини. На цьому етапі в разі незначного пошкодження імунна відповідь може бути завершена, але в серйозніших випадках розпочинається наступний етап – формування специфічного імунітету.

Дендритні клітини є посередниками між двома видами імунітету. Після поглинання антигену вони перетворюються на антиген-презентувальні клітини (АПК) та мігрують в регіонарний лімфатичний вузол, де презентують його лімфоцитам. Також функцію АПК можуть виконувати моноцити, макрофаги і активовані В-клітини.

Після того як дендритні клітини презентують антигени CD4+- і CD8+-Т-лімфоцитам, останні активуються, і з них утворюються як ефекторні клітини, так і клітини пам'яті. CD4+-Т-лімфоцити, або Т-хелпери, є ініціаторами специфічної клітинної та гуморальної імунної відповіді. Вони сприяють активації та проліферації В-лімфоцитів, продукції специфічних антитіл; фагоцитозу макрофагами і знешкодженню клітин-мішеней CD8+-Т-лімфоцитами.

Основною характеристикою адаптивного імунітету є **специфічність**. Ще одна особливість адаптивного імунітету – **різноманітність**. В будь-який момент часу в організмі людини налічується 10^9 – 10^{11} різних видів специфічних антитіл. Одночасно наша імунна система може відповідати на 10 тис. антигенів, тож комбіновані вакцини, що містять одночасно антигени декількох збудників, не створюють їй жодних проблем. За швидку імунну відповідь у разі повторного контакту з антигеном відповідає **імунна пам'ять**.

В імунологічному аспекті вакцинація – це процес створення адаптивної імунної відповіді в неімунного індивіда при контакті з антигеном, тобто формування імунної пам'яті.

Для активації неспецифічної імунної відповіді, від якої потім залежить і формування адаптивного

імунітету, простого внутрішньом'язевого введення антигену може бути недостатньо, тому часто до складу вакцин входить ад'ювант, задачею якого є стимуляція дендритних та інших АПК. Далі дендритні клітини доставляють антиген з вакцини до регіонарних лімфатичних вузлів, де відбувається їх презентація Т-лімфоцитам, потім інформація передається В-лімфоцитам, які починають перетворюватись на плазмоцити та продукувати специфічні антитіла. Паралельно утворюються В-клітини пам'яті, що мають довгу тривалість життя, вони починають проліферувати вже після повторного потрапляння цього антигену в організм і забезпечують значно швидшу та більш специфічну імунну відповідь (так зване збільшення афінності до антигенів).

Вище описаний механізм формування імунної відповіді при введенні вакцини з білковими антигенами. У випадку використання вакцини з полісахаридним антигеном відбувається Т-незалежна активація В-клітин. Відповідь на Т-незалежні антигени є недостатньою і призводить до утворення переважно імуноглобулінів типу М (IgM), отже не формується імунна пам'ять. Особливо низька імуногенність цих антигенів у дітей віком до 2 років. Через це були розроблені кон'юговані вакцини, що мають кращу імуногенність навіть у маленьких дітей.

Шлях введення вакцини залежить від її виду. Так, інактивовані вакцини потребують внутрішньом'язевого введення, після чого відбувається активація моноцитів, макрофагів, дендритних клітин та їх міграція в лімфатичні вузли. Живі атенуовані вакцини вводять переважно перорально або підшкірно, після чого вони поширюються лімфою або кров'ю, відбувається реплікація вірусу та формування мультифакторіальної імунної відповіді.

Ефективність вакцини – відсоток зниження ризику захворіти у щеплених осіб у порівнянні з нещепленими. В англійській літературі цей показник складається з двох понять: efficacy – визначається в клінічних дослідженнях; effectiveness – визначається вже після затвердження вакцини для використання в загальній популяції.

Ще одним показником ефективності вакцини є її **імуногенність**, яку визначають шляхом вимірювання титру специфічних антитіл. Також цей показник важливий для складання індивідуальної схеми вакцинації, наприклад, для визначення того, скільки доз вакцини від дифтерії необхідно дорослому з невідомою історією щеплень. Стрімке зростання титру специфічних антитіл після введення бустерної дози свідчить про наявність хорошої імунної пам'яті. Отже, пацієнт вже був вакцинований, і одноразового введення вакцини буде достатньо.

Тривалість поствакцинального імунітету залежить від типу вакцини. Так, імунітет після вакцини від дифтерії триває близько 10 років, тоді як для кору він позитивний у 96% щеплених осіб. Живі

атенуовані вакцини зазвичай створюють триваліший захист, ніж інактивовані. Субодичні вакцини часто потребують введення первинної та бустерних доз, а полісахаридні вакцини взагалі не створюють тривалої пам'яті. Також тривалість імунітету після щеплення залежить від віку. У маленьких дітей і людей похилого віку вона може бути нижчою.

Отже, існує лише два шляхи набуття специфічного імунітету: перенести інфекційне захворювання або вакцинуватись. Ризики, пов'язані з природним інфікуванням, – це власне саме хвороба, можливі ускладнення та навіть летальні наслідки. Вакцинація ж запобігає більшості випадків захворювання з незначним ризиком, пов'язаним з вакцинацією.

При успішній вакцинації після повторного контакту з патогеном виникає швидка вторинна імунна відповідь, яка елімінує збудника і запобігає захворюванню. На сьогодні не існує ефективнішого способу захисту від хвороби.



Ірина Волошина

Наступна доповідь Ірини Волошиної, д-ра мед. наук, професора кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медичного університету **«Необхідна «необов'язкова» вакцинація»** була присвячена важливості правильної комунікації лікаря з батьками та правильного донесення доцільності

проведення додаткових щеплень.

Часто сімейні лікарі та педіатри сприймають рекомендовані щеплення, не внесені в перелік обов'язкових, як щось зайве та не пропонують їх батькам, навіть якщо ті в них зацікавлені. Головною причиною такої позиції є недостатня освіченість лікаря. Це знижує довіру пацієнтів, які зараз мають доступ до медичної інформації і часто є достатньо обізнаними в питаннях вакцинації.

Однією з таких «необов'язкових» щеплень є вакцинація від вітряної віспи (ВВ). Багато хто досі вважає це легким захворюванням, на яке краще перехворіти, забуваючи про його нерідкі ускладнення: в кожній десятій дитини ВВ перебігає з пневмонією або ураженням нервової системи. Дуже небезпечною є ВВ для вагітних жінок, у яких ця інфекція може призвести до передчасного переривання вагітності. Тому людям з невідомим анамнезом щодо вакцинації від ВВ чи перенесеної інфекції необхідно рекомендувати отримати щеплення.

Такому дороговартісному в лікуванні і потенційно летальному захворюванню, як рак шийки

матки, теж можна запобігти за рахунок вакцинації від вірусу папіломи людини (ВПЛ). У країнах, де ця вакцинація внесена в Календар обов'язкових профілактичних щеплень (далі – Календар), рівень дисплазії серед жінок 20-річного віку знизився вдвічі. Для вакцинації від ВПЛ не існує вікових обмежень. Якщо жінка не іфікована тими типами вірусу, що містяться в вакцині, вона має отримати це щеплення.

Таким чином, рекомендована вакцинація не має подаватись лікарями як щось зайве і непотрібне. Необхідно пояснити пацієнтам, що це ефективна і безпечна профілактика інфекційних захворювань, яку просто не забезпечує держава. Профілактика вакцинокерованих інфекцій (ВКІ) дає змогу економити в майбутньому час і гроші.



Олексій Риков

Доповідь **«Кір, епідемічний паротит, краснуха – сучасний виклик громадського здоров'я»** представив **Олексій Риков**, медичний директор з педіатрії ММ «Добробут», член правління Української академії педіатричних спеціальностей (УАПС). Головні акценти були зроблені на ризиках для населення від спалахів

кору, епідемічного паротиту і краснухи та впливу на них вакцинації КПК.

2018–2019 рр. пройшли в Україні під знаком спалаху кору. Після цього було вжито заходів для подолання цієї кризи: вакцина КПК стала доступнішою, збільшилось охоплення дітей профілактичними щепленнями. Проте пандемія COVID-19 також внесла свої корективи – багато батьків бояться вести дитину на вакцинацію в амбулаторію. За даними Центру громадського здоров'я (ЦГЗ) станом на липень 2020 р., планове щеплення першою дозою КПК отримали лише 37% дітей до року (від планового річного показника), серед дітей віком 6 років (КПК-2) – 41%.

У 2019 р. спалах кору спостерігався в багатьох країнах світу. За даними ВООЗ, в Україні з 1 січня по 5 листопада було повідомлено про 56 802 випадки. Для порівняння: в Казахстані – 10 126, Грузії – 3 904, Росії – 3 521, Туреччині – 2 666 і Киргизстані – 2 228. Серед усіх пострадянських країн у нас спостерігалась найгірша епідемічна ситуація, яку вдалось виправити в тому числі і завдяки покращенню доступності до КПК-вакцини і завезенню М-М-РВАКСПРО®, яка наразі доступна як у державних, так і приватних медичних закладах. Цього року на кір в Україні захворіло 245 людей, 19 з яких – діти грудного віку (дані ЦГЗ станом на 11.08.2020).

В довакцинну еру кір був причиною приблизно 2,6 млн смертей на рік, а великі епідемії спостерігались кожні 2–3 роки. Історія імунопро-

філактики КПК-інфекцій розпочалась в 1963 р., коли зареєстрували першу вакцину від кору, що містила інактивовані частинки вірусу. В 1967 р. з'явилась перша вакцина від епідемічного паротиту, 1968 р. – перша жива вакцина від кору, а в 1969 р. – від краснухи.

Останній великий спалах кору стався в 2017–2019 рр., тоді кількість випадків кору у світі у 2017 р. становила 173 457, 2018 р. – 359 921, 2019 р. – 430 436 (ВООЗ). У 2020 р. захворюваність на кір значно знизилась завдяки в тому числі й карантинним заходам через пандемію COVID-19, але при цьому знизилось і охоплення вакцинацією, що може спричинити спалахи кору в майбутньому.

Небезпека кору полягає в його ускладненнях: пневмонії, отиті (1 на 10 випадків кору в дітей), що може призводити до втрати слуху, тяжкій діарей з дегідратацією (1 на 1000), енцефаліті (1 на 1000 випадків) і підгострому склерозувальному паненцефаліті (0,05–0,4%, найчастіше – в дітей до 2 років) – відстроченому грізному стані, що не лікується. Летально кір закінчується в 1–3 дітей з 1000 захворілих, переважно через неврологічні та респіраторні ускладнення. Особливо небезпечним кір є для дітей віком до 5 років, осіб старших 20 років, вагітних та імунокомпрометованих осіб.

Новим відкриттям є негативний вплив перенесеного кору на імунну пам'ять – виникають зміни у різноманітті В-лімфоцитів, що зберігаються і після одужання. Це явище отримало назву «імунної амнезії» та пояснює довготривалий вплив кору на опірність імунної системи.

Як і для багатьох інших вірусних інфекцій, етіотропної терапії від кору не існує, а лікування полягає в ізоляції, підтримувальній терапії, призначенні вітаміну А, а також антибіотиків у випадку бактеріальних ускладнень. Отже, кір є небезпечним захворюванням, специфічне лікування якого відсутнє, але якому можна запобігти завдяки вакцинації. Ефективність першої дози вакцини КПК становить 93%, другої – 97%.

Для кору характерна надзвичайно висока контагіозність ($R_0^* = 12-18$), тому для створення колективного імунітету необхідно досягти принаймні **95% охоплення вакцинацією**.

Краснуха – це головна причина вроджених вад розвитку, яким можна запобігти за допомогою вакцинації. Серйозну загрозу вона становить у першу чергу для вагітних, у яких ця інфекція може призвести до передчасного переривання вагітності або народження дитини з синдромом вродженої краснухи (СВК), що може проявлятися мікроцефалією, вродженою глаукомою, катарактою, ретинопатією, глухотою та вадами серцево-судинної

системи. У деяких дітей СВК може мати субклінічний перебіг, а в майбутньому спричинювати порушення в роботі різних органів і систем, наприклад, тяжкі ендокринопатії: цукровий діабет, хворобу Аддісона, дефіцит гормону росту. До запровадження вакцинації СКВ діагностували в 4 дітей на 1000 живонароджених. Специфічного лікування краснухи не існує.

У 2018 р. 168 зі 194 країн ввели вакцинацію від краснухи до своїх національних програм імунізації, а загальносвітове охоплення нею оцінюється в 69%. Завдяки цьому вдалось досягнути значних успіхів у боротьбі з цією інфекцією. Так, у 2015 р. Американський регіон ВООЗ вперше заявив про повне припинення ендемічної передачі краснухи. В Європейському регіоні елімінація СКВ є однією з глобальних цілей ВООЗ в найближчі роки.

Суттєвою проблемою є недостатнє охоплення дітей вакцинацією від краснухи, яке призводить до зсуву захворюваності в бік дорослих (тяжкий перебіг, більше ускладнень, інфікування жінок репродуктивного віку). Це, зі свого боку, призводить до парадоксального ефекту – ризик СВК вищий, ніж у довакцинальну еру. Тому ВООЗ рекомендує вакцинувати від краснухи не лише дітей, а й дівчаток-підлітків і жінок репродуктивного віку.

Епідемічний паротит (ЕП) – висококонтагіозна вірусна інфекція, яка характеризується болісним опуханням однієї або обох привушних слинних залоз. Зараз на ЕП страждають переважно не діти, а підлітки й дорослі. У старшій віковій групі наслідки від цієї інфекції є тяжкими, а іноді навіть летальними. Як і для двох попередніх інфекцій, етіотропної терапії не існує, і єдиним захистом є вакцинація.

За відсутності вакцинації захворюваність на ЕП становить 100–1000 випадків на 100 тис. населення з піками кожні 3–5 років.

Як і у випадку з краснухою, недостатнє охоплення щепленнями в дитячому віці може призвести до зсуву захворюваності в бік старших вікових груп. Наслідком цього може стати ще більша захворюваність і рівень ускладнень, ніж до введення програми з імунізації від ЕП. Отже, рівень охоплення профілактичними щепленнями є надзвичайно важливим.

Летальність при ЕП становить 1 на 10 тис. інфікованих, зазвичай захворювання має легкий перебіг і схильне до самообмеження, хоча іноді можливі такі ускладнення:

- безсимптомний плеоцитоз у спинномозковій рідині (50–60%), менінгіт (15%), енцефаліт (0,02–0,3%);
- набута нейросенсорна туговухість (5:10 тис.), спричинена паротитом, є однією з головних причин глухоти в дитячому віці;
- орхіт у 20% чоловіків, що захворіли на ЕП у постпубертатний період;

* Базове репродукційне число (R_0) – середня кількість осіб, що безпосередньо інфікуються хворим упродовж усього заразного періоду хвороби за умови потрапляння хворого до повністю незараженої популяції.

- мимовільні аборти в разі інфікування в перші 12 тиж вагітності в 25%;
- панкреатит (4%).

Вакцина КПК є безпечною та ефективною від ЕП: ризик заразитись після однієї дози становить приблизно 78%, після двох – 88%.

Отже, тільки при досягненні максимально високого охоплення населення двома дозами вакцини КПК (≥95%) Україна зможе уникнути повторення ситуації з кором, що була в 2018–2019 рр.



Віктор Маврутенков

Закривала перший день конференції доповідь д-ра мед. наук, професора кафедри інфекційних хвороб ГУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», **Віктора Маврутенкова «Навчання» імунітету при вакцинації на прикладі вакцини КПК».**

Професор наголосив на важливості розуміння профільними лікарями того, що наявність хронічного захворювання в дитини, що не супроводжується імунодефіцитним станом, не є причиною для відмови від вакцинації. Навпаки, ці діти мають бути захищені від ВКІ, бо вони більш схильні до розвитку тяжких ускладнень.

Так, пацієнти з мітохондріальними захворюваннями тяжче переносять лихоманку, тому що цей стан потребує додаткових енергетичних затрат. Хворі на псоріаз, що приймають апреміласт, який знижує експресію прозапальних цитокінів TNF- α , IL-23, IL-17, теж не мають жодних проблем з формуванням імунної відповіді на вакцину, а отже і протипоказань до вакцинації.

Надзвичайно важливим критерієм для вакцини є її безпечність. У М-М-РВАКСПРО® вона доведена майже 50-річною історією препарату. За цей час було введено близько 200 млн доз цієї вакцини.

Ефективність вакцини КПК зберігається навіть проти диких штамів вірусу кору. Ця вакцина містить живі атенуйовані віруси, а отже створює імунну пам'ять одразу на всі наявні антигени та забезпечує імунітет проти всіх 24 генетичних штамів вірусу.

Спікер також навів дані власного дослідження щодо застосування рибавіріну під час останнього спалаху кору. Виявилось, що рівень ускладнень був однаково низьким як у групі рибавіріну, так і в групі контролю. Отже, ефективність рибавіріну щодо профілактики розвитку ускладнень у хворих на кір не доведена.

Єдиною доведено ефективною профілактикою залишається вакцинація. 1 доза вакцини КПК має 93% ефективність щодо кору, 78% – епідемічного паротиту, 97% – щодо краснухи. Дві дози захищають від кору з 97% ефективністю і з 88% – від епідемічного паротиту.

Раніше серед вакцин КПК в Україні використовували лише Пріорікс. Але під час останнього спалаху кору була завезена вакцина ММРІІ, яка зараз зареєстрована в Україні під назвою М-М-РВАКСПРО® і доступна для проведення щеплень. Обидві мають доведену ефективність і безпечність та можуть бути взаємозамінними.

Влучним завершенням доповіді і всього сателіту стала цитата мільярдера і філантропа Білла Гейтса:

«Вакцини рятують життя. Але це не єдина їх перевага. Здорові діти проводять більше часу в школі, вони краще вчаться, перебуваючи там. Коли здоров'я нації покращується, бідні країни можуть витратити більше на освіту, дороги та інші інвестиції, що сприяють їх економічному зростанню; це робить їх менш залежними від допомоги. Тому я кажу, що якщо ви хочете врятувати та покращити життя в усьому світі, вакцини – це фантастична інвестиція».

Підготувала **Тетяна Потехіна**

①

Популяційний імунітет і кір: чому ми повинні прагнути 100% охоплення щепленнями

Другого жовтня 2020 р. відбулась Міжнародна онлайн-конференція для лікарів «Інфекційний контроль. Від вакцинації до лікування», до якої увійшла спеціальна секція з міжнародною участю – «Вакцинація: все, що потрібно знати». Вакцинація рятує щонайменше 3 млн життів щороку. У 2019 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила відмову від вакцинації однією з головних загроз людству. На думку ВООЗ, вакцини – найефективніший і безпечний засіб профілактики дійсно небезпечних і потенційно смертельних інфекцій.



Девід Грінберг

Особливу зацікавленість викликала доповідь «*Herd Immunity And Measles: Why We Should Aim For 100% Vaccination Coverage*» («Популяційний імунітет і кір: чому ми повинні прагнути 100% охоплення щепленнями») **Девіда Грінберга**, завідувача дитячого інфекційного відділення Медичного центру Сорока, Університет Бен-Гуріона, м. Беер-

Шева, Ізраїль. Фокусом цієї доповіді був успішний досвід боротьби з вакцинокерованими інфекціями (ВКІ) в Ізраїлі завдяки їх програмі вакцинації.

Після введення до календаря будь-якої нової вакцини спостерігають наступну картину: спочатку зростання охоплення населення щепленнями призводить до зниження захворюваності. Люди перестають стикатись з цією інфекцією, але разом з кількістю введених доз вакцини зростає кількість осіб, що мали побічні явища, і повідомлення про такі випадки починають переважати над новинами про спалахи інфекції. Після цього довіра населення до вакцинації знижується, що незабаром призводить до спалаху інфекції, наприклад, кору або вітряної віспи. Після чого населення стає знову прихильнішим до імунізації, і за максимально високого охоплення вакцинацією відбувається ерадикація збудника в популяції (див. **рисунок**).

Проблеми з'являються, коли прихильники антивакцинального руху починають фальсифікувати та поширювати історії про побічні явища після вакцинації. Наприклад, надзвичайно поширений міф про зв'язок між вакциною від кору та аутизмом досі не вдалось остаточно викоринити з суспільної думки.

В Ізраїлі існують спеціальні центри вакцинації, так звані центри охорони здоров'я матері та дити-

ни, – це загальнодержавна мережа закладів первинної медико-соціальної допомоги, що охоплює дітей від моменту вагітності до 5-річного віку. Ці установи здійснюють не лише вакцинацію, а й моніторинг за розвитком дитини. У країні дуже висока як для розвинених країн народжуваність – 3,08 дитини на жінку. До календаря обов'язкових профілактичних щеплень в Ізраїлі входять вакцина від гепатиту В; ротавірусу; кашлюка (ацелюлярний компонент), дифтерії, правця та поліомієліту (АаКДПП); гемофільної палички; 13-валентна пневмококова кон'югована вакцина (ПКВ-13); вакцина від кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи (КПК-В); гепатиту А; вірусу папіломи людини (ВПЛ); грипу. Рівень охоплення цими щепленнями дуже високий. Так, відсоток щеплених КПК-В становить 97% першою дозою та 96% – другою, що перевищує поріг у 95% для набуття колективного імунітету.

Але, як і в усій Європі, в Ізраїлі нещодавно була епідемія кору та епідемічного паротиту. Через це Центр з контролю і профілактики захворювань рекомендував розглянути використання ще однієї дози КПК у віці 9 міс.

Ще одним нещодавнім спалахом інфекційних захворювань в Ізраїлі був спалах поліомієліту. В стіч-



Рисунок. «Життєвий цикл» програми з імунізації (R.T. Chen et al., Vaccine, 1994)

них водах в околицях м. Беер-Шева, де мешкали бедуїни, почали знаходити вірус поліомієліту дикого типу, який викоринили ще в 1988 р. Через це було прийнято рішення вакцинувати населення південної частини країни. Коли вірус почали знаходити в усіх регіонах, було прийнято рішення про загальну імунізацію всіх дітей старших 9 років пероральною бівалентною вакциною. До цього використовували лише інактивовану вакцину. Ця програма за 2 роки повністю припинила поширення вірусу поліомієліту стічними водами. Варто зазначити, що за цей період не було зареєстровано жодного клінічного випадку поліомієліту. Цього результату вдалось досягти завдяки злагоженій роботі медичних установ, політиків і засобів масової інформації (ЗМІ).

Щоб дослідити причини, які змусили батьків погодитись на щеплення їх дітей пероральною бівалентною вакциною, було проведено проспективне дослідження.

Виявилось, що факторами, які сприяли позитивному рішенню щодо вакцинації, були чоловіча стать (батька було легше переконати, ніж матір), схвальне ставлення до вакцинації до початку програми з імунізації та компетентність міністра охорони здоров'я в очах населення.

Отже, репутація міністра та інших політиків, що виступали в ЗМІ, була критично важлива для ефективності програми з вакцинації.

Використання складної системи імунопрофілактики поліомієліту – 3 дози інактивованої полівакцини та 2 дози пероральної бівалентної поліовакцини у віці 6 міс та 1,5 року – дало змогу втретє викоринити поліомієліт в Ізраїлі.

Іншим цікавим прикладом є програма з імунізації від ротавірусної інфекції. До введення цієї вакцини в 2011 р. у зимовий період було дуже багато госпіталізацій до інфекційних відділень з цим діагнозом. Після 2011 р. кількість таких випадків скоротилась на 86%. Цього ж року розпочалась вакцинація ПКВ-13. Це дало змогу на 55% знизити кількість госпіталізацій дітей віком до 5 років з альвеолярною пневмонією. Ці дві вакцини суттєво знизили й кількість педіатричних амбулаторних випадків альвеолярної пневмонії (на 72%) та ротавірусного гастроентериту (82%) і сукупно зменшили загальні показники госпіталізації в педіатричні відділення (з 20 до 12%) і звернень до відділень невідкладної допомоги (з 7 до 2%). За рахунок зменшення пневмококового носійства та формування колективного імунітету вакцинація ПКВ дала змогу зменшити й кількість інвазивної пневмококової інфекції в дорослих на більш ніж 70%.

Ізраїль був також однією з перших країн, що ввела в Календар щеплень вакцину від гепатиту А. Завдяки цьому захворюваність знизилась на 98% і зараз знаходиться на рівні зі Скандинавськими країнами, тоді як до цього була дуже високою.

Вакцина від ВПЛ зазвичай асоціюється виключно з профілактикою раку шийки матки, але насправді

з цим вірусом пов'язано й багато інших захворювань, що зустрічаються як у представників обох статей (генітальні кондиломи, рак ротоглотки й анального каналу), так і виключно в жінок (цервікальна дисплазія, рак вульви та вагіни) або чоловіків (рак статевого члена). Щорічно в усьому світі виявляють близько 64 млн захворювань, пов'язаних з ВПЛ. Тому важлива вакцинація і хлопчиків, і дівчат, що дає змогу зменшити поширення вірусу та частоту спричинюваних ним захворювань.

З метою консультування уряду щодо прийняття обґрунтованих рішень стосовно вакцин і політики імунізації в Ізраїлі, як і в багатьох інших країнах, існує Національна технічна група з імунізації (НТГІ). Цей орган створює рекомендації щодо спостереження за ВКІ, скринінгових тестів для інфекційних захворювань (ІЗ), контролю над спорадичними випадками та спалахами ІЗ, графіків рутинної імунізації дітей і дорослих; вакцинації за особливих обставин; загальних правил використання вакцин (кількість доз, вік для вакцинації); оцінки співвідношення ціни та ефективності вакцин. До групи входять представники різних галузей і професій: спеціалісти з громадського здоров'я, епідеміологи, педіатри, лікарі з дитячих інфекційних хвороб, бактеріологи, вірусологи, фармацевти, юристи, економісти та медсестри. Виробники вакцин не входять до складу комітету та не мають права голосу під час прийняття рішень.

Вакцинація в Ізраїлі є повністю добровільною, але при цьому показники охоплення щепленнями є дуже високими. Для порівняння, в Італії з 2017 р. через спалахи кору уряд зробив вакцинацію обов'язковою умовою для відвідування школи та наклав штрафи на батьків, що відмовлялись від щеплень, у розмірі 500–7500 євро.

Однак примус завжди спричинює спротив, що і трапилось в Італії, де це рішення призвело до масових протестів батьків. Тому найкращою стратегією є інформування населення щодо наслідків ВКІ та безпечності вакцинації.

Так, під час спалаху кору 6 зі 100 захворілих матерей пневмонію, 1 з 1000 – енцефаліт, а 2 з 1000 помруть. Серед 4 інфікованих краснухою жінок одна народить дитину з синдромом вродженої краснухи та вадами розвитку. Тоді як серйозні побічні явища після щеплення КПК (енцефаліт, анафілактична реакція) трапляються лише раз на 1 млн доз.

Отже, у підсумку можна винести наступні тези: вакцинація несе не лише індивідуальну користь, а і створює колективний імунітет; необхідно запроваджувати нові вакцини до Календаря щеплень (від ротавірусу, пневмококу, ВПЛ, гепатиту А та комбіновані вакцини); ВКІ досі не еліміновані і потребують додаткових зусиль для досягнення максимально високого охоплення вакцинацією, а здійснення програми з імунізації має відбуватись спільними зусиллями багатьох організацій.

Підготувала Тетяна Потехіна

Раціональна та безпечна терапія гострих респіраторних захворювань в умовах пандемії



Г. В. Бекетова

Бекетова, д-р мед. наук, професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Восени пандемія коронавірусної інфекції принесла лікарям нові виклики, коли на тлі підвищення захворюваності на COVID-19 виникла і щорічна хвиля сезонних гострих респіраторних захворювань (ГРЗ). При цьому досі не вирішено багато проблем із SARS-CoV-2-інфекцією:

- досі немає остаточного протоколу лікування;
 - немає достовірних даних щодо імунної відповіді на цю інфекцію;
 - відсутня вакцина;
 - акцент на ефективну профілактику та раціональну і безпечну патогенетичну та базисну терапію.
- До пандемії COVID-19 на коронавірусні ГРЗ припадало 12% випадків, але головним етіологічним чинником були риновіруси (40%; P. Kumar et al., 2017). Зараз лікарям-практикам необхідно відрізнити ГРЗ, спричинені саме SARS-CoV-2. Клінічно це можна зробити, знаючи варіанти перебігу COVID-19:
- неускладнені випадки COVID-19 з неспецифічними симптомами (лихоманка, сухий кашель, біль у горлі, закладеність носа, **втрата нюху**, загальна слабкість, головний біль, міалгії);
 - неускладнена пневмонія (без дихальної недостат-

ності (ДН), **сухий** (дуже рідко вологий) **кашель**, рентгенологічні ознаки пневмонії);

10 листопада 2020 р. в рамках фахової школи для педіатрів «Підготовка до сезону грипу в рамках циклу «Практична педіатрія під час пандемії COVID-19» з доповіддю **«Раціональна та безпечна терапія гострих респіраторних захворювань в умовах пандемії»** виступила **Галина Володимирівна**

ности (ДН), **сухий** (дуже рідко вологий) **кашель**, рентгенологічні ознаки пневмонії);

- тяжка пневмонія з ознаками ДН (центральный ціаноз, SpO₂ <90%, ДН, відмова від їжі та пиття, млявість, судоми, залучення допоміжних дихальних м'язів, тахіпноє: вік до 2 міс – >60 за 1 хв, 2–11 міс – >50 за 1 хв, 1–5 років – >40 за 1 хв, старше 5 років – >30 за 1 хв);
- гострий респіраторний дистрес-синдром (поява нових симптомів чи посилення респіраторних симптомів упродовж 1 тиж після початку захворювання);
- сепсис (порушення свідомості, задишка, зниження SpO₂, слабкий пульс, холодні кінцівки, зміни кольору шкіри, гіпотонія, лабораторно: коагулопатія, тромбоцитопенія, ацидоз, гіперлактат- і гіпербілірубінемія);
- септичний шок (некорегована гіпотонія, гіперлактатемія >2 ммоль/л).

Лікування першого клінічного варіанту COVID-19, як і будь-якого іншого вірусного ГРЗ, традиційне і охоплює:

- базисну терапію (домашній режим, оральна регідратація);
- симптоматичну терапію, спрямовану на усунення симптомів і покращення якості життя;
- етіотропну терапію (якщо наявна).

Симптоматична терапія застуди є важливою складовою як вітчизняних, так і будь-яких європейських протоколів лікування. Надзвичайно популярним в європейських країнах вже впродовж багатьох десятиліть є мазь для розтирання Вікс, відома там як Vicks VapoRub, що має ефект природної інгаляції. В Україні лікарський засіб зареєстрований як **Вікс Актив бальзам з ментолом та евкаліптом**.

Окрім популярності серед населення цей засіб має також і суттєву доказову базу. Його рекомендує використовувати Американська академія педіатрії та The BMJ (British Medical Journal – Британський медичний журнал) для

зменшення закладеності носа та полегшення дихання при застуді в дітей від 2 років. Для зменшення кашлю його також радить використовувати Американська академія сімейної медицини. При цьому рекомендація застосовувати мазі для розтирання з метою зменшення симптомів застуди має рівень доказовості В, що дуже суттєво як для такого простого засобу.

Дослідження довели, що застосування мазі для розтирання полегшує носове дихання, зменшує кашель і покращує сон у дітей із застудою за рахунок ефекту природної інгаляції.

Вікс Актив бальзам з ментолом та евкалиптом® (надалі – Вікс-бальзам) – це лікарський засіб, що містить комбінацію таких активних інгредієнтів:

- левоментол (2,75%) – чинить подразнювальну дію (відчуття прохолоди), слабку місцеву анестетичну, антисептичну дію та має здатність розширювати судини;
- евкалиптова олія (1,5%) – має відхаркувальну, слабку виражену спазмолітичну дію, імуностимулювальні властивості;
- терпентинова олія (5%) – має антисептичну, бактеріостатичну, фунгіцидну, відхаркувальну дію, чинить відволікаючий ефект;
- камфора (5%) – чинить антисептичну, місцеву подразнювальну дію та потенціює відхаркувальний ефект інших ефірних олій.

До складу також входить тимол, кедрова олія і білий м'який парафін (вазелін) як допоміжні речовини.

Вікс-бальзам показаний до застосування у складі комплексної терапії при ГРЗ, що супроводжуються нежитем, закладеністю носа, фарингітом і кашлем.

Протипоказаннями є підвищена чутливість до компонентів препарату; дерматози і порушення цілісності шкірних покривів; бронхіальна астма (БА), коклюш, несправжній круп; судоми, епілепсія; застосування препарату для парової інгаляції в разі запалення легенів.

Спосіб застосування і дози (втирання): 2–4 рази на добу на шкіру над грудиною, ший, спину. Діти з 2 років – 0,5–1 чайна ложка (2,5–5 мл). Одягти легкий одяг (не закутувати), щоб пари вільно виділялися.

Помилки, яких варто уникати лікарю при призначенні мазей для розтирання:

- відсутність інструктажу батьків щодо правильного нанесення мазі (лише на неподрознену шкіру!);
- призначення дітям з БА, бронхообструктивним синдромом, крупом, епілепсією та судомами в анамнезі.

Цього року вийшли оновлені рекомендації з лікування гострого і хронічного риносинуситу, а також назальних поліпів (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps – **EPOS-2020**) у хворих різних категорій: діти, дорослі, пацієнти із супутніми захворюваннями. Цей документ визначає гострий риносинусит (ГРС) у дітей

як раптову появу ≥ 2 з наступних ознак: закладеність носа/утруднене носове дихання; або безбарвний/світлі виділення з носа; або кашель (у денний або нічний час), за умови що ці симптоми зберігаються < 12 тиж. ГРС поділяють на вірусний ГРС (застуду), поствірусний ГРС і гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС). Останній розвивається в разі значного набряку слизової оболонки співустья при носових пазух, що призводить до його обструкції та активації бактеріальної флори.

При гострому вірусному риносинуситі, або застуді, симптоми тривають до 5 днів. Якщо симптоми тривають довше 10 днів або наростають після 5-го дня хвороби, необхідно виключити ГБРС, критеріями якого є наявність щонайменше 3 з 5 ознак:

- безбарвні виділення з носа;
- виражений місцевий біль;
- лихоманка > 38 °С;
- підвищення СРБ/ШОЕ;
- двофазність захворювання.

У випадку, коли стан не відповідає ГБРС, встановлюють діагноз поствірусного ГРС.

EPOS-2020: МІСЦЕ ФІТОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ЗАСТУДИ

В оновлених рекомендаціях Європейського ринологічного товариства (European Rhinologic Society) з лікування гострого і хронічного риносинуситу, а також назальних поліпів (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps – EPOS-2020) у дорослих і дітей значну увагу приділили саме ролі фітотерапії в лікуванні вірусного ГРС.

Експертна група зробила висновок, що такі рослинні препарати як цинеол (евкаліптол), фітокомбінація BNO1016 (екстракти кореня генціани, квітів первоцвіту, трави щавлю, квітів бузини та трави вербени) та екстракт *Andrographis paniculata* мають значний вплив на симптоми застуди. В той же час препарати на основі ехінацеї не надають переваги в лікуванні застуди, хоча деякі продукти ехінацеї можуть мати незначну користь.

Ефективність цинеолу – екстракту евкалиптової олії з протизапальними властивостями, оцінювалась у двох рандомізованих подвійних сліпих контрольованих дослідженнях (РКД), в яких прийняли участь 302 хворих з симптоми та ознаки, що вказують на вірусний риносинусит. В першому РКД евкалиптом порівнювали з плацебо (W. Kehrl et al., 2004), а в другому – з альтернативним рослинним препаратом, що містив комбінацію з 5 лікарських рослин (S. Tesche et al., 2008).

В обох дослідженнях в групі евкаліптолу було виявлено більше зменшення симптомів та покращення риноскопичної картини в порівнянні з групами контролю на 4-ий та 7-ий дні лікування. Не було виявлено жодних значних побічних явищ.

Отже, традиційне застосування евкаліптової олії в лікуванні застуди тепер має значну доказову базу та закріплене в таких впливових консенсусних документах, як EPOS-2020.

Лікування застуди полягає в застосуванні анагетиків (парацетамол, ібупрофен), деконгестантів і промивання носової порожнини фізіологічними чи гіпертонічними сольовими розчинами. Метою останнього є розрідження і видалення в'язкого секрету з поверхні миготливого епітелію; елімінація інфекційних агентів, відмерлих клітин і медіаторів запалення; відновлення умов функціонування мукоциліарного кліренсу; зменшення набряку слизової оболонки носової порожнини та остіомеатального комплексу; відновлення дренажної функції вивідних отворів приносних пазух і створення оптимальних умов для дії назальних деконгестантів і топічних стероїдів.

На сьогодні назальні деконгестанти представлені препаратами трьох поколінь: нафазолін, ксилометазолін та оксиметазолін. Нафазолін має найменш тривалий ефект – 4–6 год і при цьому найбільший токсичний вплив на війчастий епітелій і найбільшу схильність до загальних токсичних реакцій через високий показник всмоктування зі слизових оболонок (67%). Також використання цього деконгестанту часто призводить до передозування, тому його не можна призначати дітям!

Водночас оксиметазолін має найбільшу тривалість дії (10–12 год), практично не всмоктується (0,06%) і не є циліотоксичним. Завдяки такому профілю безпеки дозволений для використання навіть у новонароджених. Також оксиметазолін має плейотропні ефекти: протизапальний, антиоксидантний і противірусний. Тож саме він є препаратом вибору для зменшення закладеності носа в дітей.

Важливим моментом під час вибору деконгестанту в дитячій популяції є також відсутність консервантів. Найчастіше для підвищення терміну придатності до цих препаратів додають бензалконію хлорид, що може пошкоджувати слизову оболонку носа, підвищувати ризик медикаментозного риніту в разі тривалого використання та негативно впливати на мукоциліарний кліренс, зменшуючи рухливість війок.

Називін® Сенситив – оригінальний оксиметазолін, що не містить консерванту бензалконію хлориду. Його використання не лише швидко усуває симптоми (вже через 25 с), а й доведено знижує тривалість риніту – на 3,5 дня в порівнянні з відсутністю лікування та на 2 дні в порівнянні з використанням сольових розчинів.

Називін® Сенситив можна застосовувати з перших днів життя дитини. Для цього розроблені три

педіатричні варіанти дозування та форми введення:

- дозовані назальні краплі 0,01% для дітей від народження до 1 року;
- дозований назальний спрей 0,025% – від 1 до 6 років;
- дозований назальний спрей 0,05% – від 6 років і у дорослих.

Для уникнення травматизму на флаконі наявна спеціальна насадка-обмежувач, що запобігає надто глибокому введенню наконечника. Точність дозування та відсутність потреби в консервантах досягається завдяки унікальному флакону з системою 3К®, особливостями якої є:

- посріблена спіраль, що має бактерицидні властивості;
- щільний клапан, що перешкоджає зворотному забрудненню мікроорганізмами;
- трьохканальна система, що запобігає потраплянню мікробів з повітря.

Це все забезпечує стерильність вмісту флакона до 12 міс з моменту відкриття.

Помилки, яких варто уникати лікарю при призначенні деконгестантів дітям:

- лікар не пояснює батькам, що перед уведенням препарату необхідно очистити носову порожнину сольовим розчином, щоб збільшити ефект від препарату та уникнути передозування;
- лікар не пояснює батькам, що для механічного очищення носа необхідно використовувати одноразові паперові серветки, а не тканинні хусточки (профілактика реінфікування);
- призначення назальних деконгестантів короткої дії – нафазоліну (ризик передозування та отруєння);
- призначення недозованих крапель (ризик передозування та отруєння);
- використання назальних деконгестантів з консервантами (зменшення мукоциліарного кліренсу та ризик розвитку медикаментозного риніту);
- лікар не попереджає батьків про максимальну тривалість терапії деконгестантами в дітей – 3–5 днів.

Отже, гострі респіраторні захворювання потребують ефективною та безпечною базисною та симптоматичною терапією для покращення якості життя пацієнтів і запобігання поширенню інфекції.

Підготувала **Тетяна Потехіна**

Ⓟ

Вікс Актив Бальзам з ментолом та евкаліптом



ПРИ ЗАСТУДІ

ДО ГОДИН
полегшення
симптомів*



Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВІКС АКТИВ БАЛЬЗАМ З МЕНТОЛОМ ТА ЕВКАЛІПТОМ.

Склад: діючі речовини: левоментол, камфора, олія евкаліптова, олія терпентинова; 1 г мазі містить левоментолу 27,5 мг; камфори 50 мг; олії евкаліптової 15 мг; олії терпентинової 50 мг. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Код АТХ R05X.

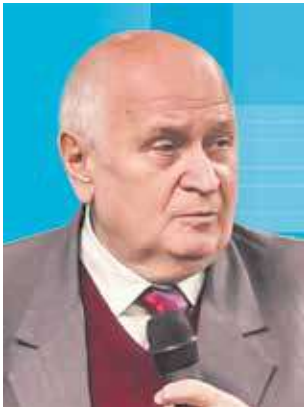
Фармакодинаміка. Препарат містить суміш ефірних олій, пари яких поступово вивільняються з ліпофільної основи мазі (парафіну). Завдяки цьому повітря в носовій порожнині наповнюється парами ефірних олій, які разом з повітрям, що вдихається, потрапляють до місця впливу – рецепторів на поверхні слизової оболонки носа, глотки та бронхів. Пари лікарських речовин, до складу яких входять ментол, камфора, евкаліптова олія (основним компонентом якої є евкаліптол) та очищена терпентинова олія, при потрапленні в дихальні шляхи здатні спричинити гіперемію та проявляють секретолітичний ефект. Евкаліптова олія має відхаркувальний та слабо виражений спазмолітичний ефект, терпентинова олія чинить антисептичну дію. Дослідження впливу постійної комбінації діючих речовин проявили додаткову протикашльову дію. Вивільнення парів відбувається поступово при нанесенні на шкіру у вигляді втирань або швидко та інтенсивно після додавання гарячої води та використання в якості інгаляцій. При застосуванні препарату спостерігається зменшення закладеності носа та полегшення носового дихання до 8 годин.

Показання. Застосування у складі комплексної терапії гострих респіраторних захворювань, які супроводжуються нежитем, закладеністю носа, фарингітом та кашлем.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, подразнення або запалення шкіри, відкриті рани, опіки або дерматози; дитячі хвороби з висипаннями, бронхіальна астма, кашлюк, несправжній круп та інші захворювання дихальних шляхів, які супроводжуються підвищеною чутливістю дихальних шляхів (при інгаляції діючі речовини можуть призводити до виникнення судом бронхіальних м'язів), судоми, епілептичні напади у минулому.

Спосіб застосування та дози. 2–4 рази на добу наносити на шкіру над грудниною, шию і спину та обережно втирати легкими масажними рухами. Дорослі: 2 або 3 чайні ложки (10–15 мл) бальзаму втирати вільними легкими рухами, без зусиль, по всій поверхні шкіри над грудниною, шию та спину. Діти віком від 2 років: ½–1 чайну ложку бальзаму (2,5–5 мл) втирати легкими рухами в шкіру над грудниною та спину. Бажано вдягати легкий одяг для полегшення інгаляції пари. Особливо рекомендується застосовувати мазь перед сном, оскільки ефірні олії, що входять до складу мазі, випаровуються протягом 8 годин. Діти. У вигляді втирань препарат застосовувати дітям віком від 2 років; у вигляді інгаляцій – дітям віком від 6 років. Побічні реакції. Місцеві реакції, рефлекторно зумовлені симптоми як свистяче дихання, кашель, задишка та ускладнення дихання внаслідок звуження дихальних шляхів. При зовнішньому застосуванні імовірність розвитку системних ефектів є маловірогідною; інші побічні реакції. Категорія відпуску. Без рецепта.

Характеристика імунних реакцій при COVID-19



М.І. Лісяний

М.І. Лісяний, д-р мед. наук, професор, Заслужений діяч науки та техніки України, член-кореспондент НАМН України, керівник відділу нейроімунології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

Відомо, що інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV-2, може мати різні клінічні прояви, від безсимптомної або легкої інфекції до важкого перебігу, що потребує госпіталізації. У людей з безсимптомним або легким перебігом захворювання мало що відомо про захисні імунні реакції, тоді як у госпіталізованих пацієнтів, що часто мають важку пневмонію та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), може спостерігатись або недостатня, або надмірна реакція імунних клітин [1–5] з можливими несприятливими наслідками.

Дослідження з різних питань клініки, патогенезу та лікування COVID-19 сьогодні широко проводяться у світі, в тому числі й з імунології COVID-19, але отримані результати часто суперечливі, мають попередній характер і не підтверджені іншими дослідниками та науковими рецензіями. Тому, незважаючи на велику кількість публікацій за останній рік щодо імунітету при COVID-19, до їх результатів слід ставитись обережно, особливо під час формулювання висновків і рекомендацій [1].

Сьогодні незрозуміло, чому деякі пацієнти реагують занадто слабо, а інші – занадто сильно; і чи Т- і В-клітинна відповідь периферичної крові відо-

бражає інтенсивність імунних реакцій у дихальних шляхах, де локалізується вірус. Залишається також неясним, чи є корисними чи шкідливими імунні реакції при COVID-19, і чи ці відповіді вродженого й адаптивного імунітету загальмовані або дисфункціональні, чи надмірно активовані, здатні спричинити імунопатологію та прогресування інфекції [6–9].

Можна виділити кілька важливих порушень імунітету при COVID-19.

Однією з важливих ознак інфекції SARS-CoV-2 є лімфопенія [5, 10, 11]. Вона асоціюється з важким перебігом захворювання [10–12] і зникає, коли пацієнти одужують [6, 11]. У деяких пацієнтів лімфопенія зачіпала CD4+, CD8+-Т-клітини, В-клітини та природні клітини-вбивці [6, 7], тоді як багато інших робіт свідчать про те, що вірус SARS-CoV-2 переважно впливає на CD8+-Т-клітини [8, 9, 12]. Відомо, що тимчасова лімфопенія є загальною ознакою багатьох респіраторних вірусних інфекцій, наприклад, спричинених вірусом грипу АЗН2, риновірусом людини або респіраторно-синцитіальним вірусом, але у випадку цих інфекцій лімфопенія, як правило, триває лише 2–4 дні після появи симптомів і швидко зникає.

Лімфопенія, асоційована з COVID-19, може бути більш вираженою та тривалою, ніж при інших інфекціях, і, як видається, більш селективна – зачіпає певні субпопуляції Т-клітин [9, 12].

Спершу лімфопенію пояснювали тим, що нібито лімфоцити з крові переносяться в легені й накопичуються там, але наступні дослідження показали, що лімфоцитарна інфільтрація легень не є надмірною [13, 14]. Аутопсійні дослідження легень померлих пацієнтів і бронхоальвеолярної промивної рідини при COVID-19 виявляли велику кількість лімфоцитів у легенях. Існує й інша гіпотеза, що гіперактивація Т-клітин або високий рівень експресії проапоптотичних молекул, таких як FAS (також відомий як CD-95) [15], TRAIL або каспаза 3 [10], також можуть сприяти виснаженню Т-клітин і розвитку лімфопенії. В разі важкого перебігу захворювання лімфопенія може бути пов'язана з високим рівнем інтерлейкіну-6 (IL-6), IL-10 або фактора некрозу пухлини (TNF) [7, 12, 16] внаслідок прямого впливу цих цитокінів на популяції Т-клітин [17, 18] і/або опосередкованого іншими типами клітин, такими як дендритні клітини [19] та нейтрофіли [20, 21].

Отже, виявлення лімфопенії в пацієнтів з COVID-19 може вказувати як на гіперактивацію та міграцію лімфоцитів у легені, так і на апоптоз і супресію Т-лімфоцитів. Аналіз РНК-послідовностей (scRNA-послідовностей) верхніх дихальних шляхів у пацієнтів з COVID-19 показав, що в разі важкого перебігу захворювання вміст цитотоксичних Т-лімфоцитів помітно знижений порівняно з таким у випадку хвороби середньої тяжкості [13, 15].

Клітинний імунітет

У багатьох дослідженнях за участю невеликої кількості пацієнтів указується про зміни активації та диференціювання CD8+ Т-клітин при важкій формі COVID-19, про термінально диференційовані Т-лімфоцити або, можливо, виснажені Т-клітини при важкій формі захворювання, з підвищеною експресією гальмівних рецепторів PD1, TIM3, LAG3, CTLA4, NKG2A та CD39 [6, 8, 10, 23, 24]. Водночас в іншій роботі повідомляється про обмежену експресію гальмівних рецепторів на CD8+ Т-клітинах у пацієнтів з COVID-19 порівняно зі здоровими контрольних груп [15].

Існують протилежні дані про продукцію цитокінів CD8+ Т-лімфоцитами. Так, у пацієнтів з тяжким COVID-19 знижувалась продукція цитокінів CD8+ Т-лімфоцитами після стимуляції [23]. Інші дані свідчать, що CD8+ Т-клітини можуть зазнавати гіперактивації, зокрема мати високий рівень експресії природних маркерів клітин-кілерів і підвищену цитотоксичність [6, 23, 25].

Також спостерігали збільшення кількості активованих CD38+HLA-DR+CD8+ Т-клітин або проліферуючих Ki67+CD8+ Т-клітин в багатьох, але не всіх пацієнтів [6, 8, 10, 23]. Однак не в усіх пацієнтів виявляють такий фенотип активації Т-клітин, і результати вказу-

ють на можливі різноманітні схеми відповіді CD8+ Тлімфоцитів у пацієнтів з COVID-19 [8]. У багатьох дослідженнях показана неоднорідність імунної відповіді на SARS-CoV-2, у тому числі виявлені різні імунофенотипи CD8+ Т-клітин [7, 8], що може бути обумовлено особливостями захворювання.

Нарешті, є дані про CD8+ Т-клітини в пацієнтів, які одужали, що мають відношення не лише до специфічної імунної відповіді на вірус, а й до формування імунної пам'яті [25]. Точна роль цих специфічних до вірусного антигену CD8+ Т-клітин у боротьбі з гострою фазою SARS-CoV-2-інфекції та здатність захищати від майбутньої інфекції до кінця ще не вивчені. Однак попередні дані вказують на існування різних схем активності CD8+ Т-лімфоцитів, гетерогенність імунної відповіді, що обумовлено клінічними особливостями інфекції та іншими причинами, такими як супутні захворювання, вік хворих [8].

Лімфопенія зачіпає і CD4+ Т-клітини, хоча менше, ніж CD8+ Т-лімфоцити [8, 25]. Пацієнти, що перенесли SARS-CoV-2-інфекцію, мають як CD8+ Т-клітинну пам'ять, так і вірусспецифічну імунну пам'ять CD4+ Т-клітин [26–30], що, можливо, формує захисний імунітет. У осіб, які одужали від легкої COVID-19, CD4+ Т-клітини мали типовий фенотип імунної пам'яті з високим рівнем експресії IL-7Rα [25].

Таким чином, CD4+ Т-лімфоцити пацієнтів з COVID-19 реагують на інфекцію і формують імунну пам'ять після захворювання. Чи мають CD4+ Т-клітини, що реагують на гостру інфекцію SARS-CoV-2, функціональні порушення або, навпаки, є гіперактивованими і як ця відповідь впливає на захворювання, залишається поки без відповіді.

Більшість гострих вірусних інфекцій у людини спричиняють активацію та проліферацію як CD4+, так і CD8+ Т-клітин, тому інфекція SARS-CoV-2 може бути не унікальною в цьому плані.

У багатьох пацієнтів з COVID-19 спостерігають гіперактивацію або гіпоактивацію Т-клітин або зсув у бік неефективного диференціювання (наприклад, на Th17-клітини, виснажені Т-клітини або термінально диференційовані Т-клітини).

Описано декілька *ознак, притаманних пацієнтам з тяжким перебігом COVID-19*: високий рівень системних цитокінів або хемокінів, зокрема IL-6, CXCL8, CXCL9 і CXCL10 [8, 36], порушення індукції та синтезу інтерферону (INF) I типу [37]. Все це може впливати на Т-клітинну відповідь. Супутні захворювання, такі як серцево-судинні, діабет та ожиріння [38–40], що обумовлюють важкий, ускладнений перебіг COVID-19, також можуть впливати на активність Т-клітинної імунної відповіді. Яким чином супутні захворювання впливають на імунні реакції при цій інфекції, до кінця не зрозуміло, хоча існує декілька суперечливих пояснень цього явища.

Ключове питання полягає в тому, чи може формуватись захисна імунна Т-клітинна пам'ять після інфекції SARS-CoV-2 або вакцинації. Специфічну імунну пам'ять було виявлено у CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів, відповідно, у 100% і 70% пацієнтів, які одужали [29]. Крім того, були виявлені реакції Т-клітинної пам'яті на більшість білків SARS-CoV-2, зокрема не лише на шипковий білок, а й нуклеопротеїн і мембранний білок вірусу [34]. Чи забезпечують ці Т-клітини захисний імунітет і яка його тривалість, незрозуміло. Вирішити це питання можна вивчаючи не лише клітинну, а й гуморальну імунну пам'ять у пацієнтів, що одужали.

Гуморальний імунітет

Вважають, що гуморальна імунна відповідь має вирішальне значення для виведення цитопатичних вірусів з організму і є основною частиною імунної пам'яті, яка запобігає повторному зараженню. SARS-CoV-2 спричинює стійку В-клітинну відповідь, про що свідчить швидке і майже універсальне виявлення вірусспецифічних IgM-, IgG- і IgA-антитіл, а також нейтралізуючих антитіл класу IgG у перші 7–10 днів після зараження. Кінетика гуморальної відповіді на SARS-CoV-2 наразі досить добре вивчена [6, 7, 33].

Як і в разі інфекції SARS-CoV-1, сероконверсія в більшості пацієнтів з COVID-19 відбувається в період між 7-м і 14-м днями після появи симптомів, титри антитіл зберігаються впродовж декількох тижнів після виведення вірусу [41, 42].

Зазвичай виявляють антитіла, що зв'язують внутрішній протеїн N і зовнішній глікопротеїн S SARS-CoV-2 [43, 44]. Рецептор-зв'язувальний домен (RBD) білка S є високоімунногенним, і антитіла, що зв'язують цей домен, можуть ефективно нейтралізувати вірус, блокуючи його взаємодію з рецептором входу на альвеолярних клітинах легень (ACE2) [45]. Нейтралізуючі антитіла проти RBD виявляють у більшості пацієнтів [45, 46]. RBD-специфічні CD19+ IgG+-В-клітини імунної пам'яті були виявлені при COVID-19 у період між 9-м і 28-м днями після появи симптомів [44, 48]. Довгостроковий захист досягається за рахунок індукції плазматичних клітин і В-клітин пам'яті. При COVID-19 IgG, специфічні до S-білка SARS-CoV-2, виявляли в сироватці крові пацієнтів, які переохворіли, впродовж 60 днів після появи симптомів, але титри IgG починали знижуватись через 8 тиж після появи симптомів [41–43].

Сьогодні, через невеликий проміжок часу з моменту виникнення SARS-CoV-2-пандемії, поки неможливо встановити характер розвитку довготривалої В-клітинної пам'яті, але можна порівняти з тривалістю імунітету до інших коронавірусів людини, що спричинювали епідемії раніше. Тривалість гуморальної імунної відповіді після зараження SARS-CoV-1 відносно коротка: специфічну відповідь IgG і нейтралізуючих антитіл на SARS-CoV-1 через

2–3 роки після зараження визначають лише у 25% пацієнтів, рівень антитіл дуже низький [46–48]. Аналіз специфічних IgG до S-білка SARS-CoV-1 через 2, 4, 6 і 8 міс після зараження показав, що кількість S-специфічних В-клітин пам'яті поступово зменшувалася, приблизно на 90% з 2-го до 8-й місяць після зараження [48]. Ці дані дають змогу припустити, що імунітет до SARS-CoV-2 може знижуватись після первинної інфекції, і це контрастує з тривалістю Т-клітинної пам'яті.

Незважаючи на ознаки успішної нейтралізуючої дії противірусних антитіл, вищі їх титри можуть асоціюватись з важчим клінічним перебігом захворювання [50, 51], що підтверджується спостереженнями попередньої епідемії SARS-CoV-1, коли титри нейтралізуючих антитіл були значно вищими в померлих пацієнтів у порівнянні з пацієнтами, які одужали [45]. Це призвело до побоювань, що антитіла проти вірусів можуть сприяти патології через **антитілозалежне посилення інфекції**, що може бути обумовлено транспортом (переносом) вірусу в клітину за допомогою Fc-фрагмента імуноглобулінів [53, 54].

Цей феномен детально описаний при вакцинації проти лихоманки Денге і хвороби Ебола; він спостерігається, коли вірусспецифічний IgG, що не має нейтралізуючої активності, полегшує проникнення вірусів у клітини, які експресують Fc-рецептор до цього імуноглобуліну (FcR), а таких клітин в організмі більшість, і особливо серед макрофагів і моноцитів. Це призводить до потрапляння вірусу в клітину, його реплікації, розвитку запальної реакції в цих клітинах і посилення інфекції [45, 55]. Поки немає прямих доказів того, що при цій інфекції можливий розвиток антитілозалежного посилення інфекції. Відсутні також дані про те, що природні антитіла до SARS-CoV-2 сприяють посиленню інфекції та патологічних проявів при COVID-19.

Незважаючи на такі особливості антитіл при COVID-19, сьогодні існує великий інтерес до **адоптивного переносу нейтралізуючих антитіл** для лікування тяжкохворих з SARS-CoV-2-інфекцією. Така стратегія вже довела свою ефективність при лікуванні інфекцій, спричинених іншими коронавірусами – SARS-CoV-1 і MERS-CoV [47, 56]. Пацієнти, які вилікувалися від SARS-CoV-2-інфекції, є одним з потенційних джерел отримання таких антитіл для лікування та профілактики COVID-19 [57, 58].

Висновки

Наведені дані про особливості імунних реакцій при COVID-19 не дають можливості зробити однозначний висновок про їхню роль у захисті від цієї інфекції. Сьогодні існує багато невивчених питань і суперечливих даних.

Так, практично відсутні відомості про імунітет у осіб, які перенесли хворобу латентно або в легкій формі, а такі люди становлять до 80–90% осіб з позитивним результатом ПЛР. Немає єдиної думки про тривалість імунітету після перенесеної інфекції, про можливість повторних випадків захворювання у осіб, які перенесли легку або помірнотяжку форму

захворювання, а також про те, який провідний механізм імунного захисту (клітинний чи гуморальний) реалізується при цьому.

Відкритими лишаються питання про антитілозалежне посилення інфекції, антигенну направленість вірус-нейтралізуючих антитіл і тривалість їх життя, що обмежує використання плазми крові перехворілих для лікування та профілактики захворювання.

Окремого вивчення потребує питання про імунітет після вакцинації, його ефективність, силу й тривалість, можливі ускладнення. Наведені в роботі дані дають змогу говорити про те, що, по-перше, імунітет при SARS-CoV-2-інфекції відрізняється від імунітету при інших коронавірусних інфекціях, які можуть мати різний клінічний перебіг; по-друге, що при COVID-19 можливі різні варіанти імунної відповіді, які визначаються як природою вірусу і вірусним навантаженням, так і особливостями організму хворого, його віком, статтю, хронічними захворюваннями, наявністю антитіл до споріднених коронавірусів.

Це свідчить про необхідність вивчення особливостей імунної відповіді організму та уточнення її варіантів при різних формах інфекції. Тому вкрай важливим є проведення досліджень вродженої та адаптивної імунної відповіді організму при SARS-CoV-2, яка забезпечує захист від інфекції, а також причин і механізмів розвитку імунопатології, котра може виникати при цій інфекції і залежить від тяжкості хвороби, супутніх захворювань та інших чинників. Це дасть змогу вдосконалити стратегії лікування та профілактики COVID-19.

Список літератури

1. Комисаренко С.В. Полювання вчених на коронавірус, що викликає Covid-19: наукові стратегії подолання пандемії. Вісник НАН України. 2020. № 8. С. 4–46.
2. Задорожна В.І., Винник Н.П. Коронавірус 2019 – nCoV: нові виклики охорони здоров'я та людству. Інфекційні хвороби. 2020. № 2. С. 1–9. doi: 10.11603/1681-2727.2020.1.11091.
3. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. CAS Article Google Scholar.
4. Xu Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp. Med.* 2020;8:420–422. CAS Google Scholar.
5. Matthay M.A., Aldrich J.M. & Gotts J.E. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Resp. Med.* 2020;8:433–434. CAS Google Scholar.
6. Kuri-Cervantes L. et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020;5:eabd7114. PubMed Google Scholar.
7. Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27:992–1000. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
8. Mathew D. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.abc8511>. 2020. Article PubMed Google Scholar.
9. Chua R.L. et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat. Biotech.* <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0602-4>. 2020. Article Google Scholar.
10. Laing, A. G. et al. A consensus Covid-19 immune signature combines immuno-protection with discrete sepsis-like traits associated with poor prognosis. Preprint at medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125112>. 2020. Article Google Scholar.
11. Tan L. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2020;5:33. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
12. Mazzoni A. et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J. Clin. invest.* <https://doi.org/10.1172/JCI138554>. 2020. Article PubMed Google Scholar.
13. Liao M. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020;8:842–844. Google Scholar.
14. Wichmann D. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-2003>. 2020. Article PubMed PubMed Central Google Scholar.
15. Mathew D. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.abc8511>. 2020. Article PubMed Google Scholar.
16. Diao B. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020;11:827. PubMed PubMed Central Google Scholar.
17. Taga K. & Tosato G. IL-10 inhibits human T cell proliferation and IL-2 production. *J. Immunol.* 1992;148:1143–1148. CAS PubMed Google Scholar.
18. Böttcher J.P. et al. IL-6 trans-signaling-dependent rapid development of cytotoxic CD8+ T cell function. *Cell Rep.* 2014;8:1318–1327. PubMed Google Scholar.
19. Malefyt R. et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J. Exp. Med.* 1991;174:915–924. Google Scholar.
20. Liu Y. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J. Infect.* 2020;81:e6–e12. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
21. Ma Y. et al. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) for diagnosis and worse clinical course of the COVID-19: findings from ten provinces in China. Preprint at SSRN. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3569838>. 2020. Article Google Scholar.
22. Zheng M. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020;17:533–535. CAS PubMed Google Scholar.
23. Zheng H.-Y. et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020;17:541–543. CAS PubMed Google Scholar.
24. Yu K. et al. Thymosin α -1 protected T cells from excessive activation in severe COVID-19. Preprint at Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-25869/v1>. 2020. Article Google Scholar.
25. Neideman J. et al. SARS-CoV-2-specific T cells exhibit unique features characterized by robust helper function, lack of terminal differentiation, and high proliferative potential. Preprint at bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.138826>. 2020. Article PubMed PubMed Central Google Scholar.
26. Ni L. et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020;52:971–977. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
27. Dong T. et al. Broad and strong memory CD4 and CD8 T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent COVID-19 patients. Preprint at bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.134551>. 2020. Article PubMed PubMed Central Google Scholar.
28. Qin C. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>. 2020. Article PubMed PubMed Central Google Scholar.
29. Weiskopf D. et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci. Immunol.* 2020;5:eabd2071. 2020. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
30. Wang W. et al. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020;17:650–652. CAS PubMed Google Scholar.
31. Grifoni A. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;181:1489–1501. e15. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
32. Wilk A. J. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020;26:1070–1076. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
33. Ni L. et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020;52:971–977. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
34. Pei S. et al. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Chinese Strategy and Experiences. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.20056440. [CrossRef] [Google Scholar]
35. Vabret N. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020;52:910–941. CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
36. Mudd P.A. et al. Targeted immunosuppression distinguishes COVID-19 from influenza in moderate and severe disease. Preprint at medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125112>.

doi.org/10.1101/2020.05.28.20115667. 2020. Article PubMed PubMed Central Google Scholar.

37. Fang L., Karakiulakis G. & Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Resp. Med.* 2020;8:e21. CAS Google Scholar.

38. Li B. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.* 2020;109:531–538. CAS PubMed Google Scholar.

39. Guo T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:811–818. Google Scholar.

40. Liu B. et al. Persistent SARS-CoV-2 presence is accompanied by defects in adaptive immune system in non-severe COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.26.20044768. [CrossRef] [Google Scholar]

41. Weiskopf D. et al. Phenotype of SARS-CoV-2-specific T-cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.11.20062349. [CrossRef] [Google Scholar]

42. Ahn J.Y. et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2020;35:e149. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

43. Ju B. et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature.* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2380-z. Published online May 26, 2020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. To K.K.-W. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20:565–574. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

45. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:269–270. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

46. Cao Z. et al. Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. *Virology.* 2010;7:299. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

47. Liu W. et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J. Infect. Dis.* 2006;193:792–795. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

48. Traggiai E. et al. An efficient method to make human monoclonal

antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nat. Med.* 2004;10:871–875. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

49. Li J. et al. Virus-host interactome and proteomic survey of PMBCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.03.31.019216. [CrossRef] [Google Scholar]

50. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

51. Zhang D. et al. COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.03.24.20042655. [CrossRef] [Google Scholar]

52. Wan Y. et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J. Virol.* 2020;94:e02015–e02019. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

53. Taylor A. et al. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. *Immunol. Rev.* 2015;268:340–364. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

54. Wu F. et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.20047365. [CrossRef] [Google Scholar]

55. Forni D. et al. The heptad repeat region is a major selection target in MERS-CoV and related coronaviruses. *Sci. Rep.* 2015;5:14480. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

56. Duan K. et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS.* 2020;117:9490–9496. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

57. Tanne J.H. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* 2020;368:m1256. [PubMed] [Google Scholar]

Конфлікт інтересів відсутній
Вперше опубліковано в журналі
«Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»,
2020, № 7 (128)

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ COVID-19

Н.И. Лисяный

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины»

Резюме

В отношении людей с бессимптомным или легким течением COVID-19 мало известно о защитных иммунных реакциях, тогда как у пациентов с более тяжелым течением наблюдают гиперактивацию или гипоактивацию Т-клеток, или неэффективную дифференцировку (например, на Th17-клетки, истощенные Т-клетки или терминально дифференцированные Т-клетки). Лимфопения может быть более выраженной, продолжительной и селективной по сравнению с другими вирусными респираторными заболеваниями. SARS-CoV-2 вызывает устойчивый В-клеточный ответ с образованием вирусоспецифических IgM-, IgG- и IgA-антител, а также нейтрализующих IgG-антител. Обычно обнаруживают антитела, связывающие внутренний протеин N и внешний гликопротеин S SARS-CoV-2. Несмотря на опасения существования антителозависимого усиления инфекции, обусловленного транспортом вируса в клетку с помощью Fc-фрагмента иммуноглобулинов, существует большой интерес к адоптивному переносу нейтрализующих антител для лечения тяжелобольных с SARS-CoV-2-инфекцией. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения особенностей иммунного ответа при различных формах COVID-19, что позволит усовершенствовать стратегии лечения и профилактики заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, иммунный ответ, нейтрализующие антитела, лимфопения, адоптивный перенос, антителозависимое усиление инфекции, продолжительность иммунитета, Т-клеточный иммунный ответ, гуморальный иммунный ответ.

CHARACTERIZATION OF IMMUNE RESPONSES IN COVID-19

N.I. Lisyany

SI «Romodanov Neurosurgery Institute of NAMS of Ukraine»

Abstract

In people with asymptomatic or mild COVID-19, little is known about defensive immune responses, while patients with more severe COVID-19 have hyperactivation or hypoactivation of T-cells, or ineffective differentiation (for example, to Th17 cells, depleted T cells, or terminally differentiated T cells). Lymphopenia can be more severe, prolonged, and selective compared to other viral respiratory diseases. SARS-CoV-2 induces a stable B-cell response with the formation of virus-specific IgM, IgG and IgA antibodies, as well as neutralizing IgG antibodies. Antibodies that bind the internal protein N and external glycoprotein S of SARS-CoV-2 are usually detected. Despite the fear of the existence of an antibody-dependent enhancement of infection due to the transport of the virus into the cell using the Ig Fc-fragment, there is great interest in the adoptive transfer of neutralizing antibodies for the treatment of patients with severe SARS-CoV-2-infection. These data indicate the need for further study of the characteristics of the immune response in various forms of COVID-19, which will improve strategies for the treatment and prevention of the disease.

Key words: COVID-19, immune response, neutralizing antibodies, lymphopenia, adoptive transfer, antibody-dependent enhancement of infection, duration of immunity, T-cell immune response, humoral immune response.

Нові рекомендації ESPGHAN щодо діагностики целиакії в дітей, 2020 р.

Целиакія часто залишається недиагностованою через широкий спектр клінічних проявів і неспецифічність симптомів. Керівництво Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; ESPGHAN) надає нові допрацьовані рекомендації щодо діагностики целиакії в дітей та підлітків.

Що нового в Керівництві 2020 р.?

Для початкової лабораторної діагностики рекомендують визначити рівні загального імуноглобуліну класу А (IgA) та IgA до тканинної трансглутамінази типу 2 (TGA-IgA), оскільки це є найбільш точним і економічно виправданим методом. IgA до ендомізію (IgA against endomysium; EMA-IgA) та IgG до дезамінованих пептидів гліадину (IgG against deamidated gliadin; DGP-IgG) не потрібно визначати на первинному етапі.

Підтверджено, що діагноз целиакії може бути встановлений і без проведення біопсії в дітей з високим рівнем TGA-IgA (перевищує верхню межу норми ≥ 10 разів) та за наявності ендомізіальних антитіл (EMA-IgA) у другому зразку сироватки крові.

Дітям з наявністю TGA-IgA, але нижчим титром (перевищує верхню межу норми < 10 разів) слід проводити біопсію для підтвердження діагнозу.

HLA-типівання (англ. HLA, Human Leukocyte Antigens – лейкоцитарний антиген людини) та наявність симптомів не є обов'язковими критеріями для серологічно підтвердженого діагнозу без біопсії.

Розгляньте можливість целиакії за наявності таких симптомів, ознак і станів:

З боку травного тракту:

- хронічні або періодичні діарея/закреп/біль у животі;
- вздуття живота;
- рецидивна нудота та/або блювання.

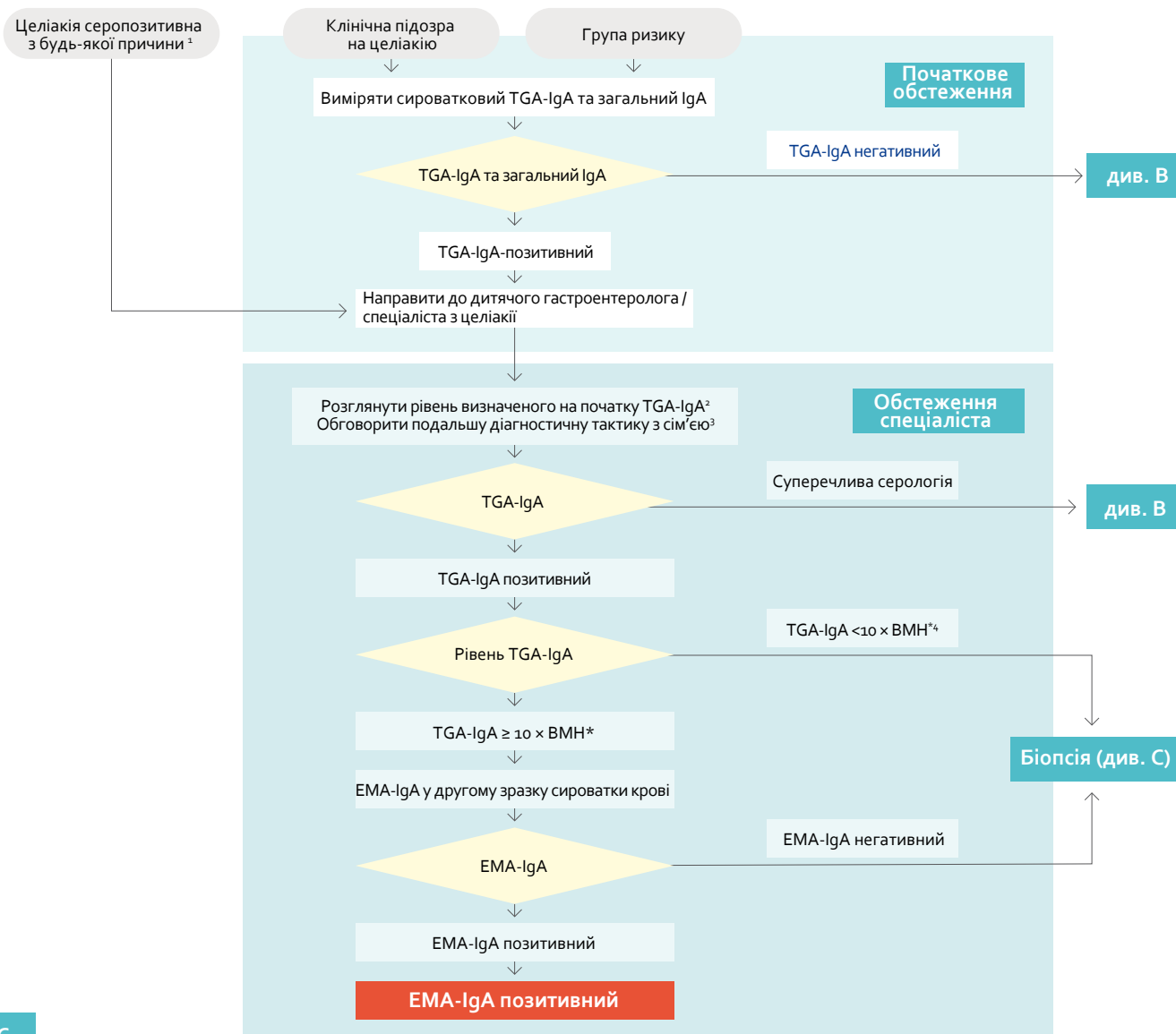
Позакишкові прояви:

- втрата ваги/неможливість набрати вагу;
- затримка статевого дозрівання, аменорея;
- дратівливість, хронічна втома;
- нейропатія;
- артрит/артралгія;
- хронічна залізодефіцитна анемія;
- знижена мінералізація кісток (остеопенія/остеопороз), повторні переломи;
- рецидивний афтозний стоматит;
- герпетиформний дерматит;
- дефекти зубної емалі;
- зміни рівнів печінкових маркерів.

Особливі умови:

- родичі першого ступеня споріднення з целиакією;
- аутоімунні стани: цукровий діабет I типу, аутоімунні захворювання щитоподібної залози та печінки;
- синдром Дауна;
- синдром Тернера;
- синдром Вільямса–Бойрена;
- дефіцит IgA.

A



C

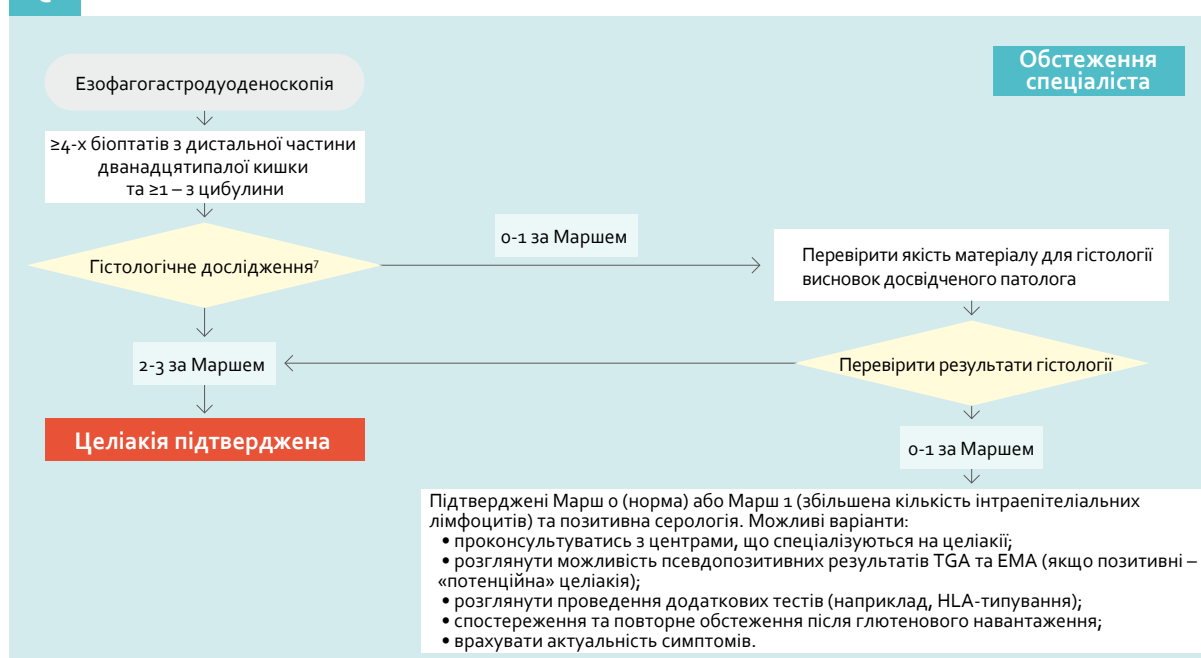
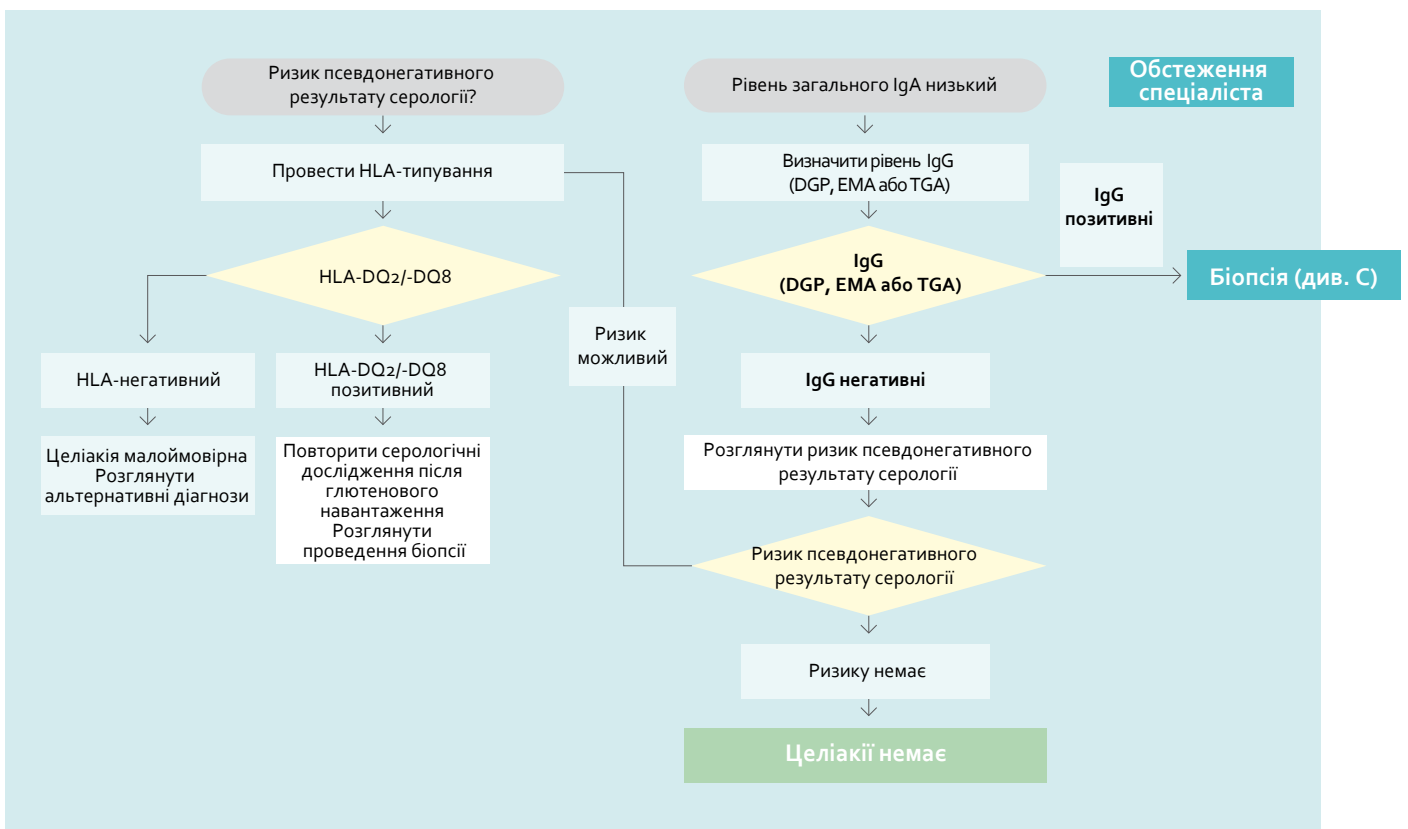
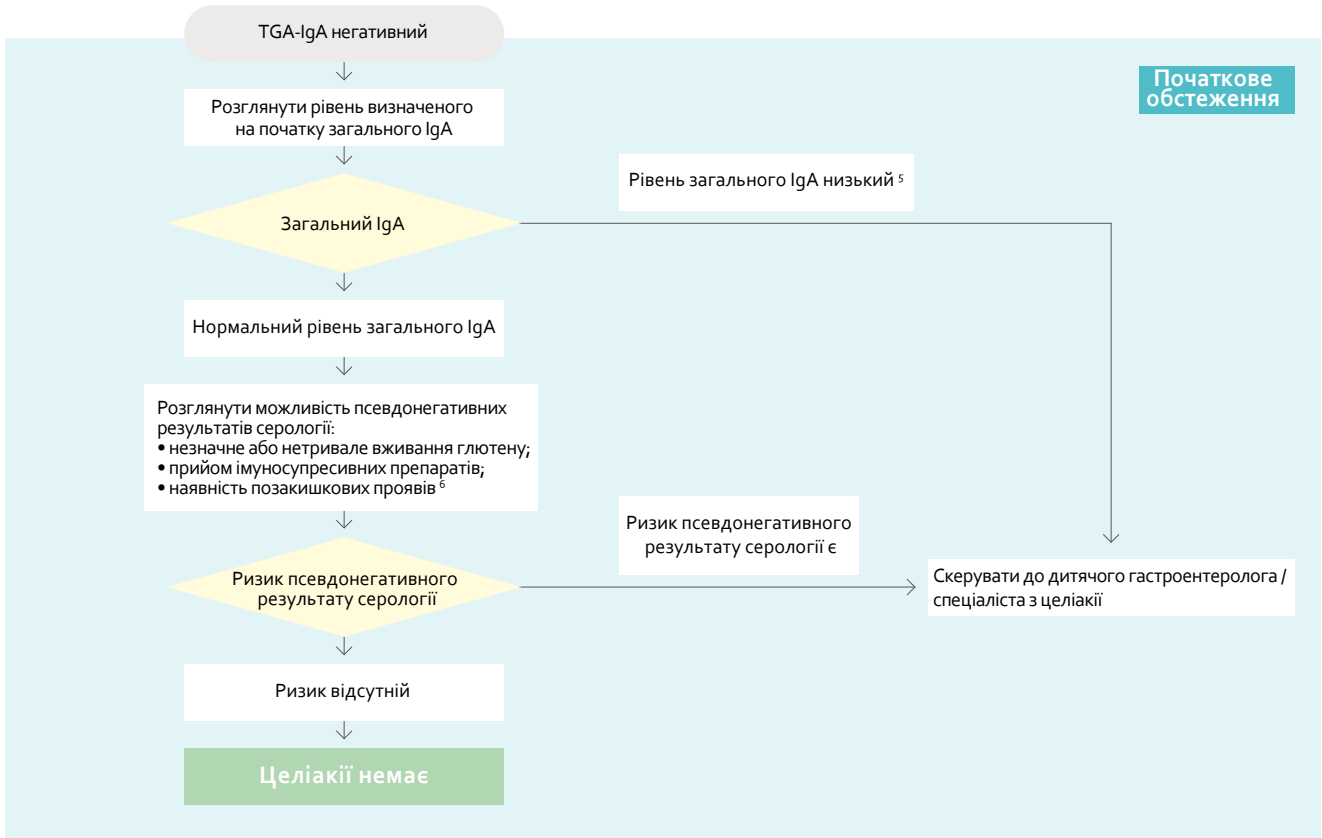


Рисунок. Алгоритм діагностики целіакії: А – у пацієнтів з нормальним рівнем IgA, В – у пацієнтів з дефіцитом IgA, С – біопсія

В



Примітки

- ¹ За винятком TGA-IgA, включаючи DGP.
- ² Перевірте рівень TGA-IgA при граничних або сумнівних значеннях. Не потрібно повторно визначати, якщо це було зроблено з валідацією аналізу з каліброваною шкалою.
- ³ Діагноз целиакії з біопсією або без неї потребує довільної безглютенової дієти і що повторна оцінка після введення дієти потребує тривалого впливу глютену з низкою подальших досліджень.
- ⁴ Якщо TGA-IgA на межі норми, перевірте достатнє споживання глютену та проведіть повторне тестування на TGA-IgA та EMA.
- ⁵ Низький для віку або <0,2 г/л після 3 років 25 клітин / 100 ентероцитів.
- ⁶ Наприклад, герпетичний дерматит, при якому серологія часто негативна
- ⁷ межа нормального рівня інтраепітеліальних лімфоцитів – до 25 клітин/100 ентероцитів.

Діагноз целиакії може бути точно та надійно встановлений з біопсією дванадцятипалої кишки або без неї, якщо дотримуватися наступних рекомендацій.

Початкове обстеження

Дітям з підозрою на целиакію слід призначити дослідження рівнів загального IgA та TGA-IgA, переконавшись, що дитина споживає нормальну кількість глютену. Дітям з нормальним для відповідного віку рівнем IgA в сироватці крові слід визначити TGA-IgA незалежно від віку. У дітей з низьким рівнем загального IgA (низьким для відповідного віку або <0,2 г/л у дітей старше 3 років) як другий етап слід визначити IgG (DGP, EMA або TGA). Якщо результати початкового обстеження передбачають целиакію, дитину слід направити до дитячого гастроентеролога/спеціаліста з целиакії.

Біопсія

Біопсію слід проводити дітям з наявністю TGA-IgA, але нижчими титрами (перевищує верхню межу норми <10 разів). Проводять забір ≥4 біоптатів з дистальної частини дванадцятипалої кишки та ≥1 – з цибулини. Перед проведенням біопсії діти мають знаходитись на глютенівій дієті.

У випадку різних результатів гістології та TGA-IgA необхідно проводити повторне нарізання біопсійного матеріалу та/або огляд препарату іншим досвідченим патологом.

Без біопсії

Уникнути біопсії можна лише в дітей з рівнем TGA-IgA, що перевищує верхню межу норми ≥10 разів, і антитілами до ендомізію (EMA-IgA) у другому зразку сироватки крові.

Діти без симптомів

Целиакію можна діагностувати без проведення біопсії в дітей, що відповідають вищезазначеним критеріям.

ESPGHAN рекомендує приймати рішення про проведення дуоденальної біопсії пацієнтам з високим рівнем TGA-IgA спільно. В цьому процесі мають брати участь дитячий гастроентеролог/спеціаліст з целиакії, батьки/опікуни та, якщо дозволяє вік, сама дитина.

HLA-типівання

HLA-типівання не потрібне пацієнтам з наявністю TGA-IgA, якщо діагноз підтверджено гістологічно або якщо рівень сироваткових TGA-IgA перевищує верхню межу норми ≥10 разів і наявні EMA-IgA. Цей генетичний тест може лише виявити схильність до целиакії. Так, негативний тест на гаплотипи HLA-DQ2 та/або -DQ8 (тобто відсутність у дитини генів HLA-DQ2 і HLA-DQ8) вказує на дуже низький ризик розвитку целиакії, тоді як позитивний результат сам по собі не підтверджує діагноз.

Діагностика

Целиакія: дитячий гастроентеролог/спеціаліст з целиакії визначатиме лікування пацієнта та наступне спостереження.

«Потенційна» целиакія: пацієнтам з наявністю TGA-IgA та EMA та мінімальними гістологічними змінами в дванадцятипалій кишці або без них зазвичай діагностують «потенційну» целиакію. Однак такі результати можуть бути зумовлені низьким споживанням глютену перед проведенням біопсії або помилками під час відбору біоптатів та їх оцінювання. Тому перш ніж встановлювати діагноз «потенційної» або «справжньої» целиакії, варто впевнитись у правильності проведення досліджень. Після підтвердження «потенційної» целиакії необхідне клінічне та лабораторне спостереження (серологічні дослідження, біопсія) для моніторингу можливого прогресування до атрофії ворсинок і направлення до медичного закладу, що спеціалізується на целиакії.

Підготувала **Тетяна Потехіна**

Пробіотики та недоношені новонароджені діти: позиційний документ ESPGHAN*, 2020

C.H.P. van den Akker, J.B. van Goudoever, R. Shamir, M. Domellof, N.D. Emblemton, I. Hojsak, A. Lapillonne, W.A. Mihatsch, R. Berni Canani, Ji. Bronsky, C. Campoy, M.S. Fewtrell, N. Fidler Mis, A. Guarino, Je.M. Hulst, F. Indrio, S. Kolacek, R. Orel, Y. Vandenplas, Z. Weizman, H. Szajewska

Резюме

Понад 10 тис. недоношених дітей у всьому світі брали участь у рандомізованих контрольованих дослідженнях пробіотиків, дані з яких дають змогу припустити, що пробіотики можуть знижувати частоту некротизуючого ентероколіту, сепсису та смертності. Однак досі немає відповідей на клінічні питання щодо вибору конкретного штаму, дозування та тривалості прийому. З іншого боку, зростає кількість комерційних продуктів із пробіотиками, що мають незадовільну якість. Також у всьому світі широко поширена практика призначати пробіотичні добавки як стандарт догляду, незважаючи на відсутність вагомих доказів.

Останні метааналізи виявили пробіотичні штами з найбільшою ефективністю для недоношених новонароджених. Ефективність щодо зниження смертності та захворюваності була виявлена лише для окремих досліджуваних штамів або комбінацій. У цьому позиційному документі наведено поради, які штами можна використовувати, а які – ні. Крім того, ми маємо на меті вирішити питання безпеки пробіотичних добавок для передчасно народжених немовлят, у яких знижена імунологічна відповідь і яким часто встановлюють внутрішньовенні катетери. Наприклад, важливо контролювати якість пробіотичних продуктів, пробіотичні штами не мають містити гени антибіотикорезистентності, а місцеві мікробіологи повинні мати можливість рутинно виявляти сепсис, спричинений пробіотиками. За умов дотримання всіх питань безпеки на сьогодні існує умовна рекомендація щодо призначення *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC53103 або комбінації *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 і *Streptococcus thermophilus* TH-4 з метою запобігання НЕК.

Ключові слова: пробіотики, недоношені немовлята, некротизуючий ентероколіт, сепсис, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, мікробіом.

Що вже відомо:

- Пробіотики можуть бути потенційною складовою терапії недоношених немовлят для зниження захворюваності та смертності.
- Лише невелика частина штамів показала потенційну попередню ефективність.

Що нового:

- У документі надано поради, які конкретні штами потенційно можуть бути використані та які не слід застосовувати для недоношених новонароджених.
- Розглянуто кілька критеріїв безпеки, яким мають відповідати пробіотичні препарати та добавки для недоношених дітей.

Вступ

Серед недоношених дітей спостерігають високі показники смертності, септицемії та гастроінтестинальних розладів, таких як некротизуючий ентероколіт (НЕК). Точна етіологія цих захворювань невідома, але мають значення незрілість кишечника, його підвищена проникність і незрілість імунної системи [1–3]. Ентеральна толерантність у таких дітей часто знижена, більшість з них потребують парентерального харчування. Вигодовування недоношених новонароджених непастеризованим материнським молоком – найкраща стратегія, яка знижує неонатальну смертність і частоту багатьох захворювань [4].

* European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування

Протягом двох останніх десятиліть певні штами пробіотиків, окремо або в комбінації, призначають у клінічних дослідженнях з метою зменшення частоти НЕК та пізнього неонатального сепсису, а також покращення результатів, пов'язаних з вигодовуванням, таких як час до переходу на повноцінне харчування. Хоча заявлялось про численні потенційні механізми впливу пробіотиків [5–8], дуже мало досліджень цих механізмів проводили в зазначеній групі пацієнтів.

Результати окремих випробувань різняться, але майже всі систематичні огляди та метааналізи, в яких дослідження з різними штамами поєднували та аналізували як єдину групу, показали зменшення рівня цілої низки несприятливих подій [9–23]. Важливо, однак, що в нещодавньому метааналізі на основі 5 досліджень у 1637 немовлят тривале спостереження за неврологічним розвитком дітей не виявило ні позитивного, ні згубного впливу пробіотиків на недоношених новонароджених [24].

Хоча багато хто наполягає на рутинному використанні пробіотиків [25–28], інші медичні організації, у тому числі ESPGHAN і Американська академія педіатрії, були обережнішими, відзначаючи деякі основні обмеження у багатьох дослідженнях, методологічні відмінності в дизайні дослідження, та вказували на те, що ефективність пробіотиків може сильно відрізнятись [29–36]. Це було наголошено і в нещодавньому високоякісному дослідженні з Великобританії, яке не виявило впливу на летальність і частоту НЕК штаму *Bifidobacterium breve* BBG-001 [37].

Важливість відмінностей між окремими штамми чудово ілюструє той факт, що певний штам *Escherichia coli* (O157: H7) спричинює гемолітико-уремічний синдром, тоді як інший штам (*Nissle 1917*) використовується як пробіотик. З іншого боку, кілька пробіотичних родів або видів виявляють основні спільні корисні впливи [38], що має бути аргументом для об'єднання даних декількох штамів. Поки що неоднорідність досліджуваних організмів і схем дозування не давали можливість створити штам-специфічних рекомендацій.

Цей документ, створений робочою групою ESPGHAN з питань пробіотиків і пребіотиків, має слугувати клінічним керівництвом з використання пробіотиків у недоношених немовлят. Перегляд планується через 5 років, якщо така необхідність не виникне раніше.

Докази, їх інтерпретація і рекомендації

I. Чи достатньо безпечні пробіотики для недоношених дітей?

Пробіотики теоретично можуть спричинити щонайменше 5 видів побічних ефектів: системні інфекції, шкідливий метаболічний вплив, надмірна стимуляція імунітету, передача генів антибіотикорезистентності та побічні ефекти з боку

травного тракту, такі як кишкове газоутворення [42, 43]. Однак у ході більшості рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проведених серед недоношених дітей або інших груп пацієнтів, не було отримано належної кількості повідомлень про ці побічні ефекти [44]. Інші проблеми безпеки можуть бути більше пов'язані з контролем якості пробіотичних добавок.

Сепсис, спричинений пробіотиками, у недоношених дітей може бути особливо актуальним, оскільки вони являють собою імуноскомпрометовану групу пацієнтів. Крім того, пробіотичну бактеріємію важко виявити за допомогою класичних культуральних методів, особливо у флаконах із живильними середовищами для педіатричних зразків крові (paediatric blood culture bottles), тому що облігатні анаеробні штами важко культивувати. Тим не менш, у кількох повідомленнях описано один або кілька випадків бактеріємії (іноді разом з НЕК) у недоношених дітей [45]. Зокрема, у недоношених новонароджених була описана бактеріємія, спричинена *B. infantis* [46–49] і *L. rhamnosus* GG [50–55], а також іншими культивованими пробіотичними штамми: *Lactobacillus reuteri* [56], *Saccharomyces boulardii* [57, 58], *B. breve* BBG-001 [59] та *E. coli* Nissle 1917 [60].

Бактеріємія, спричинена пробіотичними штамми, може виникнути не лише внаслідок проникнення бактерій через стінку кишечника, а й через контамінацію пробіотиком інших поверхонь, наприклад внутрішньовенних катетерів. Останнє може трапитись, якщо пробіотичний препарат готують у палаті з саше порошку або з відкритих капсул [61, 62]. Також можлива перехресна контамінація інших новонароджених у палаті, хоча у випадку безпечності продукту це не є побічною реакцією. Прикладом цього є повідомлення про бактеріємію, спричинену *L. rhamnosus* GG, у трьох недоношених новонароджених, з яких тільки один отримував цей штам пробіотика, тоді як два інших (які також мали центральні внутрішньовенні катетери) просто перебували з ним в одній палаті [55].

Тож через ризик контамінації **Європейське агентство** з лікарських засобів внесло поправки до протипоказань до застосування *S. boulardii* в імуноскомпрометованих пацієнтів (не конкретно новонароджених); тих, що перебувають у критичному стані; та тих, у кого встановлений центральний венозний катетер [64].

Прикладами **шкідливої метаболічної активності** є підвищення рівня D-лактату та продукція біогенних амінів або зміни активності гідролізу солей жовчних кислот, що впливає на обмін холестерину та перетравлення ліпідів. Щодо останнього – немає жодних даних у немовлят і дітей.

Тоді як деякі лактобактерії продукують переважно L-лактат, багато лактобактерій синтезують обидва, а деякі – переважно D-лактат. *L. rhamnosus* GG ATCC53103 продукує майже виключно лактат

у L-ізоформі, а *L. reuteri* DSM 17938 і *Lactobacillus acidophilus* NCDO 1748 (ATCC4356, LA37 або NCIMB30316) – переважно D-лактат.

Хоча кількість D-лактату, що виробляється, може бути порівняно невеликою, цей метаболіт важко виводиться після всмоктування в кишечнику, що може становити серйозну проблему для недоношених дітей [65], які вже мають схильність до розвитку ацидозу. При цьому D-лактат не можна рутинно виміряти в газах крові, що ускладнює виявлення D-лактат-ацидозу.

У здорових 6-місячних немовлят [66], дітей [67] або дорослих [68] утворення D-лактату пробіотиками, напевне, не має особливого клінічного значення. Однак у доношених дітей виявляли підвищення рівня D-лактату в сечі в перші 2 тиж життя після годування сумішшю, що містила *L. reuteri* DSM 17938, хоча не було жодних ознак ацидозу в крові [69]. Наразі є лише декілька повідомлень про D-лактат-ацидоз у немовлят як ускладнення синдрому короткої кишки [70, 71].

Щоб запобігти ризику, у Кодексі Аліментаріус йдеться, що в дитячі суміші можна додавати лише пробіотичні штами, що є L-лактат-продуцентами [72]. Водночас Управління продовольства і медикаментів (The Food and Drug Administration, FDA) визнало *L. reuteri* DSM 17938 безпечним для дитячих сумішей [73].

Вплив пробіотиків на імунну систему новонароджених здійснюється через збільшення активності натуральних кілерів, функції Т-клітин і вироблення цитокінів [43, 77].

Кишечник з його мікробіомом є природним резервуаром генів антибіотикорезистентності [78, 79]. Багато представлених на ринку пробіотиків містять деякі з цих генів [80, 81]. Але поки ці гени не можуть переноситись плазмідами, ризик доволі обмежений. Хоча деякі пробіотичні штами все ж таки мають гени, здатні до горизонтальної передачі [82–85].

Спалах інфекції, зумовленої ванкоміцин-резистентним ентерококом у відділенні інтенсивної терапії новонароджених у Туреччині пов'язують з використанням певного пробіотика [89], хоча є повідомлення, в якому не виявили більшого резистентного (сукупність генів резистентності до антибіотиків та їхніх попередників у всіх мікроорганізмів) у немовлят, які отримували пробіотики [90].

Інші потенційні шлунково-кишкові побічні ефекти пробіотиків, такі як кишкове газоутворення, є ще менш вивченими, особливо в недоношених дітей. Але оскільки потенційні несприятливі наслідки, ймовірно, менш серйозні, ніж потенційні вигоди, вони не розглядатимуться тут далі.

Пробіотики зазвичай мають маркування харчових добавок, а не лікарських засобів, тому їх ринок не такий регульований, і виробники

можуть змінювати вміст продукту та/або процес виробництва без належного контролю [92]. Раніше ESPGHAN закликав до більш жорсткого контролю виробництва пробіотиків, особливо для недоношених новонароджених [93, 94]. Усі пробіотичні товари для недоношених дітей мають виготовлятися відповідно до дійсних протоколів Належної виробничої практики (current Good Manufacturing Practice, cGMP).

Рекомендації

- **Експертна група умовно рекомендує в разі застосування пробіотичного продукту впевнитись у здатності місцевих мікробіологічних лабораторій виявляти пробіотичну бактеріємію/фунгемію за допомогою стандартних культуральних методів (дуже низька достовірність доказів).**
- **Експертна група умовно не рекомендує використовувати пробіотичні штами, які продукують D-лактат, оскільки потенційні ризики та безпечність у недоношених дітей недостатньо вивчені і залишаються невизначеними (дуже низька достовірність доказів).**
- **Експертна група умовно рекомендує використовувати лише штами, позбавлені будь-яких плазмід, що містять гени стійкості до антибіотиків (дуже низька достовірність доказів). Це інформація має бути підтверджена та надана виробником.**
- **Експертна група умовно рекомендує використовувати тільки пробіотики, що виробляються згідно з cGMP, для забезпечення правильної ідентифікації штаму та відсутності контамінації (дуже низька достовірність доказів). Сертифікати аналізу мають містити інформацію про назву штаму, чистоту, життєздатність і профіль чутливості та стійкості до антибіотиків.**
- **Рекомендується забезпечити батьків недоношених дітей достатньою інформацією про потенційні переваги та ризики призначення пробіотиків (дуже низька достовірність доказів).**

II. Чи слід застосовувати пробіотики у недоношених дітей? Якщо так, то які пробіотики (окремі штам або комбінацію) і в якій дозі?

Наступні пробіотичні штами (або їх комбінації) відповідали критеріям визначення на рівні штаму і були протестовані в РКД у групах з щонайменше 247 немовлят: *B. breve* BBG-001 (YIT4010), *L. reuteri* DSM 17938, *L. rhamnosus* GG ATCC53103, *S. boulardii* CNCM I-745, поєднання *Bifidobacterium bifidum* NCDO 1453 з *L. acidophilus* NCDO 1748

(ATCC4356, LA37 або NCIMB30316) та комбінації *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 та *Str. thermophilus* TH-4. Раніше наш аналіз [39] штамів *B. lactis* Bb-12 і B94 разом виявив зниження частоти НЕК.

Інші штами пробіотиків, які раніше вивчалися в РКД і були узагальнені в нашому попередньому метааналізі, але в яких не був визначений штам або які не досягли порогу в 247 немовлят у кожній групі, це: *Bacillus clausii* (4 штами: O/C, N/R84, T84 та Sin8); *Bacillus coagulans*; поєднання *Bacillus subtilis* R0179 та *Enterococcus faecium* R0026; *B. bifidum* OLB6378; комбінація *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum* і *L. acidophilus*; поєднання *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. longum* і *L. acidophilus*; *B. breve* M-16V, комбінація *B. breve* та *Lactobacillus casei*; поєднання *B. infantis* ATCC15697 і *L. acidophilus* ATCC4356; комбінація *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* і *Str. thermophilus*; комбінація *B. infantis* PTA-5843, *E. faecium* PTA-5844 і *Lactobacillus gasseri* PTA-5845 тощо. Тому ці пробіотики не розглядатимуться тут надалі.

Пробіотичні штами, що достовірно знижують ризик НЕК та мають відповідний профіль безпеки у недоношених немовлят

L. rhamnosus GG (LGG) ATCC53103 зі статистичною значущістю знижує відносний ризик (ВР) НЕК у недоношених немовлят: 1507 дітей у всіх дослідженнях [107–111, 114]; ВР 0,24 (довірчий інтервал (ДІ) 0,064; 0,670). Але достовірного впливу на летальність і частоту сепсису не виявили [106–113]. **Спираючись на описані вище РКД, використання *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 в дозі від 1×10^9 до 6×10^9 колонієутворювальних одиниць (КУО) можна умовно рекомендувати передчасно народженим немовлятам, оскільки існують докази, що це зменшує ризик розвитку 2-ї та 3-ї стадії НЕК.**

Рекомендації

Якщо всі умови безпеки виконані, експертна група рекомендує використання *L. rhamnosus* GG ATCC53103 в дозі від 1×10^9 до 6×10^9 КУО, тому це може знизити ризик розвитку НЕК 2-ї та 3-ї стадії (низька достовірність доказів).

Порівняння комбінації *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 і *Str. thermophilus* TH-4 проти звичайного догляду за недоношеними дітьми виявило, що введення цих 3 штамів значно знизило рівень 2-ї та 3-ї стадії НЕК (ВР 0,29; ДІ 0,073–0,78). Доказову базу становили одне більше [119] і одне менше [120] РКД, в яких загалом взяли участь 1244 немовляти з середньою вагою при народженні 1050 г.

Чіткого впливу на смертність і частоту сепсису аналіз даних з цих РКД не виявив, особливо якщо брати до уваги ДІ (відповідно, дуже низька і низька достовірність доказів). Однак сприятливий ефект цих 3 штамів (у дозі від $1,75$ до $3,5 \times 10^8$ КУО кожного штаму) на зниження частоти НЕК не виявили

в ретроспективному когортному дослідженні з 580 немовлятами вагою при народженні в середньому приблизно 1100 г [121].

Рекомендації

Якщо всі умови безпеки дотримані, експертна група умовно рекомендує використовувати комбінацію *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 і *Str. thermophilus* TH-4 у дозі від $3,0 \times 10^8$ до $3,5 \times 10^8$ КУО (кожного штаму), оскільки це може знизити ризик розвитку НЕК 2-ї та 3-ї стадії (низька достовірність доказів).

Пробіотичні штами, які не рекомендовані для новонароджених немовлят

Рекомендації

- Експертна група дійшла висновку, що жодна рекомендація не може бути надана щодо використання *L. reuteri* DSM 17938 у недоношених дітей для зменшення ризику смертності, 2-ї або 3-ї стадії НЕК або сепсису (дуже низька достовірність доказів). Крім того, *L. reuteri* DSM 17938 є частково D-лактат-продукувальним штамом, що може бути небезпечним у недоношених дітей.

- Експертна група дійшла висновку, що жодна рекомендація не може бути надана щодо використання комбінації *B. bifidum* NCDO 1453 (зараз перекласифікована як *B. longum*) з *L. acidophilus* NCDO 1748 (ATCC4356, LA37 або NCIMB30316) у недоношених дітей для зменшення ризику смертності, 2-ї або 3-ї стадії НЕК або сепсису (від дуже низької до помірної достовірності доказів). Крім того, *L. acidophilus* NCDO 1748 (ATCC4356, LA37 або NCIMB30316) є штамом, що частково продукує D-лактат, для якого недостатньо даних щодо безпеки в недоношених дітей.

- Експертна група умовно рекомендує не використовувати *B. breve* BBG-001 для зменшення ризику смерті, 2-ї або 3-ї стадії НЕК або сепсису (від низької до помірної достовірності доказів).

- Експертна група не рекомендує регулярно використовувати *S. boulardii* з міркувань безпеки (Європейське агентство з лікарських засобів забороняє використання *S. boulardii* в пацієнтів з центральним венозним катетером, у важкохворих або імуноскомпрометованих пацієнтів через ризик фунгемії), а також через відсутність доказів ефективності (від дуже низької до низької достовірності доказів).

III. Чи є комбінація штамів ефективнішою за один штам щодо зниження ризику НЕК (2-га та 3-тя стадії)?

Кілька класичних метааналізів продемонстрували зниження рівня захворюваності завдяки призначенню декількох штамів на відміну від одного штаму [18, 21–23]. Однак ці метааналізи не були родо-, видо- або штамоспецифічними. Тому недоцільно екстраполювати ці дані або визначати, чи був обумовлений сприятливий ефект у групі «множинні штами» ефективнішим штамом у складі комбінації у порівнянні з тими, що використовувались у групі «окремий штам».

Використання одного штаму з доведеною ефективністю, ймовірно, буде ефективнішим, ніж використання комбінації штамів без доведеної ефективності. З іншого боку, комбінація двох або більше штамів з незалежно доведеною ефективністю може бути ефективнішою, ніж один ефективний штам, за умови відсутності антагоністичних механізмів.

Рекомендація

Експертна група умовно рекомендує обирати штам (або комбінацію штамів) з доведеною ефективністю та встановленим профілем безпеки, а не зосереджуватись на введенні декількох штамів різних родів (дуже низька достовірність доказів).

IV. Яку дозу пробіотичного штаму або комбінації штамів слід вводити?

Дози пробіотичних штамів, що застосовувались у недоношених новонароджених, значно різнилися, що видно з огляду 51 РКД [39]. Зазвичай дози знаходилися в діапазоні від 10^8 до 10^9 КУО, але також застосовували дози від 10^5 КУО [140] до 10^{10} КУО [103].

Навіть між дослідженнями одного й того самого штаму введені дози значно варіювали. У 6 випробуваннях, які вивчали вплив штаму *B. lactis* Bb-12 [102–105, 119, 120], доза відрізнялася в 600 разів і коливалась від $2,0 \times 10^7$ до $1,2 \times 10^{10}$ КУО. Для інших добре вивчених штамів дози відрізнялися менше: від 2×10^8 до 6×10^9 КУО [107–114, 141, 142] для *L. rhamnosus* GG, від 4×10^7 до 2×10^8 КУО [122–127, 143] для *L. reuteri* DSM 17938 і від 1×10^9 до 5×10^9 КУО для *S. boulardii* I-745 [134–138].

Невелике дослідження ($n = 149$) не показало чітких відмінностей у колонізації між дозуванням в 1×10^9 або 1×10^{10} КУО одного й того самого штаму щодня [144]. Однак ще одне дослідження показало, що введення дози двох пробіотичних штамів щодня було ефективнішим у відношенні колонізації, ніж раз або двічі на тиждень [145].

Нещодавно був опублікований систематичний огляд, що вивчав відповідь на пробіотики в залежності від дози при різних захворюваннях [146]. Лише при антибіотикоасоційованій діарейі була виявлена дозозалежна відповідь,

хоча це не було специфічним для конкретного пробіотика, а всі штами аналізували одночасно. Для НЕК у недоношених дітей подібного зв'язку не спостерігали. Однак автори також зазначають, що ця проблема ще недостатньо вивчена при всіх клінічних станах.

Рекомендація

Експертна група рекомендує у випадку призначення пробіотиків обирати дози, які застосовувались у відповідних РКД (низька достовірність доказів). Пробіотичні продукти повинні супроводжуватись офіційними сертифікатами якості, які підтверджують життєздатність пробіотичних організмів до кінця терміну зберігання.

V. Якою має бути тривалість прийому пробіотиків?

Це питання систематично не досліджувалось. Вік після народження, з якого розпочинають терапію пробіотиком, значно відрізняється, як і загальна тривалість прийому [39]. У кількох дослідженнях призначали пробіотики відразу після народження, а інші чекали до тижня після народження. У деяких дослідженнях прийом пробіотиків було припинено через 2 тиж, однак у більшості досліджень він тривав від 4 до 6 тиж або до виписки.

При призначенні штаму з доведеною ефективністю було б доцільно вводити пробіотики до і в період, коли ризик НЕК є найвищим, – невдовзі після народження. І все-таки невідомо, чи може бути шкідливим дуже раннє введення високої дози одного або декількох пробіотичних штамів, коли «природня» колонізація (з грудним молоком) тільки починається і коли імунна система недостатньо розвинена, а шлунково-кишкова бар'єрна функція порушена через недостатньо тісні міжклітинні контакти і невелику товщину слизової оболонки.

Дані не дають чітких доказів того, коли слід починати або припиняти прийом пробіотиків. Проте існує міркування, що тривале використання може запобігати більш «природній» колонізації та що співвідношення ризику та користі може бути найнижчим у разі використання в період найвищого ризику НЕК.

Рекомендація

Наявних даних не вистачає для визначення оптимального початку або тривалості лікування. Експертна група умовно рекомендує визначити тривалість лікування залежно від клінічних обставин та періоду, коли є ризик розвитку захворювань, таких як НЕК (дуже низька достовірність доказів).

VI. Чи можна призначати штами, що ще не вивчалися у великих якісних РКД?

Враховуючи вразливість цієї групи пацієнтів та вищезгадані потенційні проблеми з безпечністю та якістю продукції, для клінічного використання можна рекомендувати лише високоякісні та безпечні штами з сильною доказовою базою.

Рекомендація

Експертна група умовно рекомендує в клінічній практиці використовувати один штамп або комбінацію штамів, вибір яких спирається на позитивні результати якісно проведених РКД (дуже низька достовірність доказів). Однак у рамках досліджень доцільно перевіряти нові штами або нові комбінації штамів.

Обговорення

Найбільш безпечним і ефективним гастроінтестинальним втручанням є сприяння годуванню дитини непастеризованим грудним молоком матері, що доведено призводить до зменшення рівня смертності та захворюваності. Однак, особливо в умовах перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених з високою частотою НЕК, варто також розглянути профілактичну терапію пробіотиками. Цей позиційний документ має на меті надати деякі вказівки щодо того, які пробіотичні штами довели свою ефективність при задовільних критеріях безпеки.

Також радимо ознайомитись з 10 золотими правилами безпечного використання пробіотиків – «Посібник з пробіотиків для споживачів: 10 золотих правил правильного застосування» (A Consumer's Guide for Probiotics: 10 Golden Rules for a Correct Use) [100].

На жаль, наявні докази дають змогу лише умовно рекомендувати 1 або 2 терапевтичні варіанти, які базуються на результатах РКД. Ми лише радимо регулярне використання певних штамів пробіотиків, які виявились безпечними та ефективними та які були вивчені у великій кількості немовлят з дуже низькою вагою при народженні. Таким чином, все ще існує потреба у чітко розроблених та ретельно проведених РКД з відповідними критеріями включення/виключення та адекватними розмірами вибірки.

Ми особливо заохочуємо проводити випробування за участю глибоко недоношених дітей (зокрема, дітей, народжених не пізніше 26-го тижня вагітності), оскільки ці діти поки що недостатньо вивчені. Хоча ці немовлята мають найвищий ризик розвитку НЕК, ризик шкоди від пробіотиків також може бути найбільшим. Такі випробування мають визначати оптимальні дози та тривалість прийому,

а також надавати більше інформації про довгострокову безпеку пробіотиків.

Пробіотичні продукти мають проходити процедури систематичного контролю якості відповідними органами для підтвердження життєздатності та визначення штаму (-ів). Оскільки досі більшість опублікованих досліджень фінансувались компаніями, бажано провести незалежні випробування, які б фінансувались спільно національними урядами/Європейським Союзом та іншими міжнародними організаціями. Нарешті, потрібні тривалі спостереження, і не лише з точки зору неврологічного розвитку [24], але й для визначення питань щодо безпеки та імунітету [35].

Іншою основною проблемою в багатьох РКД є визначення НЕК. Напевно, надійно підтвердити цей діагноз можливо тільки хірургічним шляхом, і про це завжди слід повідомляти окремо в майбутніх випробуваннях.

Інші відкриті питання, не розглянуті тут і в багатьох дослідженнях, – оптимальна форма введення пробіотиків (порошок, капсули або рідина) та стратегія вигодовування (власне або донорське молоко чи суміш), незважаючи на те, що вони можуть суттєво вплинути на результати [147, 149].

Деякі огляди припускають, що пробіотики можуть бути ефективнішими для немовлят, яких годували людським молоком, а не сумішшю для недоношених дітей [9, 16, 22], при тому що грудне молоко саме по собі знижує ризик сепсису та НЕК. Одним з пояснень може бути те, що немовлята, яких годують грудним молоком, реагують на пробіотики краще, через те що тільки людське молоко містить олігосахариди людського молока, які сприяють колонізації біфідобактерій, особливо *B. infantis* [150].

З іншого боку, в молоці матері, яка приймає антибіотики, також міститься менше біфідобактерій [152]. Однак нещодавній Кокранівський огляд не рекомендує матерям недоношених дітей приймати пробіотики [153].

Захоплюючими новими напрямками дослідження є дослідження вбитих пробіотичних мікроорганізмів (так звані пробіотики-привиди, в англійській літературі – *paraprobiotic*, або *ghost probiotics*), застосування яких все ще може мати сприятливий імунологічний ефект, але виключає ризик виникнення побічних ефектів, наприклад, сепсису [154–157].

*Реферативний огляд
«Probiotics and preterm infants: a position paper
by the ESPGHAN Committee on Nutrition
and the ESPGHAN Working Group
for Probiotics and Prebiotics»
підготувала Тетяна Потехіна*

Обстеження органів дихання у дітей. Частина I



Ю.В. Марушко



Т.В. Марушко

Ю.В. Марушко¹, д-р мед. наук, професор,

Т.В. Гищак¹, д-р мед. наук, професор,

С.А. Пісоцька², канд. мед. наук, доцент,

Т.В. Марушко³, д-р мед. наук, професор

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,

² ПВНЗ «Київський медичний університет»,

³ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Обстеження органів дихання охоплює оцінку скарг, вивчення анамнезу, огляд, пальпацію, перкусію та аускультацию.

Найтипівіші скарги: нежить, порушення голосу, кашель, виділення мокротиння, задишка, біль у ділянці грудної клітки.

У разі **нежитю** визначають: характер виділень (водянисті, слизові, слизово-гнійні, гнійні); колір (безбарвні, жовті, зелені); кількість виділень (незначні, помірні, рясні); наявність патологічних домішок (кров); запах; виділення з одного або обох ходів.

Порушення **голосу:** осиплий, хрипкий, гугнявий, афонія (відсутність голосу).

За наявності **кашлю** з'ясовують:

- вид кашлю: сухий (непродуктивний) – мокротиння з дихальних шляхів не виділяється; вологий (продуктивний) – мокротиння виділяється назовні або ковтається; малопродуктивний – мокротиння виділяється не постійно після тривалого болючого кашлю. Також кашель класифікують

як поверхневий або глибокий; короткотривалий, поверхнєве покахиккування;

- частоту кашлю;
- час появи (вдень, вночі);
- наявність і локалізацію болю під час кашлю;
- характер кашлю: грубий (гавкаючий кашель) – схожий на гавкіт собаки; бітональний (двотонний) кашель – під час одного кашльового поштовху вислуховуються два тони – на початку звук грубий, низький, а наприкінці – звучний, високий;
- мокротиння: кількість; консистенція (рідка, густа); характер і колір (слизове – безбарвне, слизово-гнійне – жовте, гнійне – зеленувате, у разі кровотечі – кров'янисте); запах (гнійний, смердючий); кровохаркання (виділення з мокротинням крові) – виділення схожі на рожеву піну, кров – яскраво-червона.

Під час збору **анамнезу** визначають: початок захворювання, контакт з інфекційними хвори-

ми, динаміку захворювання, проведену терапію та обстеження.

Огляд

Під час огляду звертають увагу на: загальний стан дитини; свідомість; поведінку (активна чи млява); положення дитини; встановлюють стан шкірних покривів, зіва, форму грудної клітки та функціональні особливості.

Положення хворого: активне або пасивне; вимушене сидяче (ортопное – дитина сидить, спираючись руками на краєчок ліжка чи власні коліна, що полегшує дихання); вимушене положення на хворому боці, що обмежує дихальні рухи, зменшує біль і частоту кашлю.

Зовнішній вигляд дитини, котра часто кашляє: блідість, пастозність обличчя та повік; ціаноз слизової губ; набряклі шкірні вени; можуть спостерігатися крововиливи в кон'юнктиву та підшкірну клітковину.

Порядок огляду: обличчя, грудна клітка, кінцівки.

Звертають увагу на **колір шкіри:** блідість, ціаноз – локальний (ціаноз носогубного трикутника), генералізований, ціаноз може бути постійний або періодичний; гіперемія однієї щоки чи почервоніння всього обличчя, губ, наявність піни в кутиках рота; тремтіння крил носа.

Під час **огляду грудної клітки** визначають її форму, симетричність, деформацію, стан міжреберних проміжків, рівномірність і симетричність дихальних рухів.

У здорової дитини форма грудної клітки циліндрична, симетрична, міжреберні проміжки мають однакові розміри та добре контуруються, обидві половини її рухаються рівномірно і синхронно.

Варіанти норми

У здорового немовляти форма грудної клітки коротка і широка, ребра відходять від хребта під прямим кутом у горизонтальному напрямку. Передньозадній і поперечний розміри грудей однакові.

У старших дітей:

- **астенічний тип** нагадує положення максимального видиху – вузька довга грудна клітка, епігастральний кут менше ніж 90° , ребра розміщені більш вертикально в бокових відділах, з ширшими міжреберними проміжками, виражені впадини в місцях над- і підключичних ямок, лопатки відстають від грудної клітки;
- **гіперстенічний тип** нагадує положення максимального вдиху – грудна клітка має форму циліндра, епігастральний кут більше аніж 90° , ребра в бокових відділах розміщені більш горизонтально, міжреберні проміжки звужені, згладжені над- і підключичні ямки, лопатки щільно прилягають до грудної клітки;
- **нормостенічний тип** – грудна клітка циліндричної форми, поперечний розмір більший, ніж передньо-задній, епігастральний кут дорівнює 90° , помірно-косе розміщення ребер, у бокових

відділах нормальна ширина міжреберних проміжків, дещо визначаються лише надключичні ямки, лопатки щільно прилягають до грудної клітки.

Патологічні форми грудної клітки:

- **емфізематозна** – така, як у немовляти;
- **паралітична** – зменшення всіх розмірів, атрофія дихальних м'язів, значний нахил ребер донизу, гострий епігастральний кут, відставання лопаток.

Для точного визначення симетричності і рівномірності грудної клітки під кути лопаток, паралельно ребрам, прикладають кінчики вказівних пальців або великі пальці. Дитина повинна глибоко вдихнути і затримати на короткий термін дихання. Після цього оцінюють висоту проміжків між пальцями та кутами лопаток з обох боків. У нормі проміжки повинні бути однакові.

Візуально стежать за рухами обох половин грудної клітки спереду і ззаду на максимальному вдиху. (Із різновидами деформації грудної клітки можна ознайомитися в розділі «Обстеження кістково-м'язової системи».)

Далі визначають характер, глибину, ритм, частоту і тип дихання, наявність задишки, її характер та участь допоміжних м'язів в акті дихання (показники функціональних особливостей дихальної системи).

У здорових дітей дихання спокійне, вільне, майже безшумне, а дихальні рухи непомітні.

Характер дихання: шумний, утруднений, хриплячий, сопучий, клекочучий, стридорозний (зі свистячим шумом), грубий (хриплий, вібраційний).

Глибину дихання (об'єм повітря, яке вдихають) визначають візуально за величиною екскурсії грудної клітки. Вона може бути поверхневою або глибокою і залежить від віку дитини. Що менший вік дитини, то менша глибина дихання.

Ритм дихання оцінюють за регулярністю дихальних рухів грудної клітки. У здорової дитини дихання ритмічне, проміжки між окремими дихальними рухами майже однакові. У новонароджених, особливо недоношених, та немовлят ритм дихання лабільний (нерівномірні інтервали між вдихом і видихом).

Частоту дихання (ЧД) на хвилину рахують:

- візуально за частотою дихальних рухів грудної клітки;
- за частотою вдихів, притримуючи фонендоскоп біля носу дитини;
- поклавши руку на грудну клітку дитини;
- під час аускультатії легень.

Найбільш точні дані отримують за спокійного стану дитини або під час сну. У дитини раннього віку рахують ЧД за 1 хв, у дітей старшого віку – за 30 с, й отриману цифру множать на 2.

Пам'ятайте! ЧД за 1 хв залежить від віку та становить:

- у новонародженого – 40–60;
- до 1 року – 30–35;

- 5 років – 25;
- 10 років – 20;
- старше ніж 12 років – 20–16.

Увага! Фізіологічні коливання у бік зменшення чи збільшення – 10%.

Тахіпное – підвищення ЧД більше ніж на 10%.

Брадипное – зменшення ЧД на 10% і більше.

Апное – короткочасна зупинка дихання.

Виділяють 3 типи дихання:

- **діафрагмальний** (черевний), за якого активну участь в акті дихання бере діафрагма, а реберна мускулатура – незначну. Трапляється у дітей до 1 року;
- **грудний** – активну участь в акті дихання бере реберна мускулатура (у дітей віком від 3 до 7 років);
- **червено-грудний** (змішаний) – в акті дихання задіяні як діафрагма, так і реберні м'язи (у дітей з 2 до 6–7 років).
З 8 до 14 років у хлопчиків формується черевний, а в дівчаток – грудний тип дихання.

Патологічні види дихання:

- хаотичне дихання (неоднакове за глибиною і частотою);
- дихання Біота – за декілька дихальних рухів однакової амплітуди настає пауза (апное) тривалістю 5-30 с;
- дихання Чейна–Стокса – найтяжчий розлад дихального ритму, який полягає у періодичному посиленні глибини дихання з наступним його ослабленням до повної зупинки;
- дихання Куссмауля – гучне, велике, яке чути на відстані, нагадує дихання загнаного звіра;
- дихання Грокко–Фругоні – верхня частина грудної клітки перебуває в стані вдиху, а нижня – у стані видиху.

Задишка – утруднення дихання з порушенням його частоти, глибини та ритму.

Виділяють три **види задишки**:

- **інспіраторна** – порушення руху повітря під час вдиху через верхні ділянки дихальних шляхів. Клінічні ознаки: подовжений утруднений вдих, можлива участь допоміжної мускулатури в акті дихання (втягнення міжреберних м'язів, ділянок яремної, над- і підключичних ямок, епігастрію);
- **експіраторна** – порушення проходження повітря під час видиху через нижні дихальні шляхи (бронхіоли, дрібні бронхи). Клінічні ознаки: подовжений, утруднений видих; тахіпное з переходом у брадипное в разі погіршення стану; участь допоміжної мускулатури в акті дихання, здебільшого м'язів живота; випинання міжреберних м'язів;
- **змішана** – утруднення вдиху й видиху часто на тлі тахіпное.

Пальпація

Поверхнева пальпація визначає: голосове тремтіння, резистентність грудної клітки, біль, набряк і вибухання міжреберних проміжків, підшкірну крепітацію.

Голосове тремтіння – це коливання грудної клітки під впливом голосу хворого під час вимови ним слів з літерою «р», крику, плачу, кашлю, яке відчуває лікар власними руками. У нормі над симетричними ділянками грудної клітки голосове тремтіння однакове з обох боків. У верхніх ділянках воно голосніше порівняно з нижніми.

Резистентність грудної клітки – відчуття піддатливості, її визначають, здавлюючи грудну клітку в симетричних ділянках спереду і ззаду по серединній лінії та з боків. У нормі вона задовільна. Поверхневу пальпацію виконують обома руками. Лікар кладе долоні на симетричні ділянки грудної клітки, обережно, незначно натискаючи кінчиками пальців на шкіру, пересуває руки всією поверхнею.

Під час глибокої пальпації визначають: біль, набряк, вибухання міжреберних проміжків, підшкірну крепітацію. Її проводять 2–3 пальцями, по черзі сильніше натискаючи на ребра, міжреберні проміжки, біля хребта і грудини з обох боків.

Перкусія

Загальні правила перкусії грудної клітки:

- проводять за спокійної обстановки, в теплом приміщенні;
- руки лікаря повинні бути чистими, сухими, теплими;
- положення лікаря – під час перкусії спереду лікар знаходиться з правого боку хворого, ззаду – з лівого;
- положення хворого залежить від віку й тяжкості стану;
- дитину перших 3 міс життя перкутують спереду в положенні на спині, а ззаду – укладають грудьми на долоню лікаря;
- у грудному віці мати тримає дитину вертикально, притиснувши до себе;
- з 2 років дитина стоїть або сидить;
- дитину в тяжкому стані перкутують у тому положенні, в якому вона перебуває, дотримуючись симетричності обох половин грудної клітки;
- під час перкусії спереду у вертикальному положенні дитина розслаблює руки та опускає їх донизу;
- під час перкусії ззаду хворий опускає голову, нахилиється вперед, а руки зводить попереду, тримаючись за плечі;
- під час перкусії бокових поверхонь грудної клітки дитина закидає долоні на потилицю.

Увага! Під час перкусії необхідно стежити за симетричним положенням обох половин грудної клітки.

Методика перкусії

У ранньому дитячому віці застосовують безпосередню перкусію – постукування середнім або вказівним пальцем по грудній клітці. Удар повинен бути нерізкий, нешвидкий, дещо з притиском і ніби такий, що протирає шкірні покриви. Лікар орієнтується не лише на звук, а й на чутливість

фаланги пальця (пальпаторно-дотикова перкусія).

Опосередковану перкусію застосовують для дітей середнього та старшого віку.

Обстеження розпочинають з порівняльної перкусії симетричних ділянок грудної клітки з усіх боків та у відповідній послідовності: спереду, з боків, ззаду. Наносять два перкуторні удари однакової сили на одне й те саме місце.

Спереду в дітей віком до 10 років розпочинають перкусію від ключиці, а в дітей старше 10 років – над ключицею.

На **рисунку 1** зображено послідовність проведення і зони порівняльної перкусії.

Перкусію підключичної ділянки здійснюють паралельно ребрам по міжребер'ях з обох боків по середньо-ключичних лініях до III–IV ребер.

Увага! Ліворуч перкусію не проводять нижче II–III ребра (ділянка серця).

Праворуч продовжують перкусію до нижнього краю правої легені, порівнюючи перкуторний звук зі звуком верхньої частки правої легені.

На бокових поверхнях грудної клітки перкутують по середній пахвовій лінії.

По задній поверхні грудної клітки перкутують спочатку над лопатками, далі – в міжлопатковому просторі та під лопатками. Перкутуючий палець під час перкусії над лопатками і під ними розташовують паралельно ребрам, а між лопатками – паралельно хребту (див. направлення стрілок на **рис. 1**).

У здорових дітей під час порівняльної перкусії вислуховують ясний легеневий звук (гучний, тривалий, низький).

Пам'ятайте! Ліворуч у II–III міжребер'ях (ділянка серця) та праворуч у нижньому відділі пахвової ділянки (ділянка печінки) перкуторний звук укорочений.

На просторі Траубе під час перкусії вислуховується тимпанічний (коробковий) звук. Цей простір відповідає верхньому, наповненому повітрям відділу шлунка. Його межі: праворуч – ліва межа печінки, ліворуч – селезінка, угорі – нижня межа серця і лівої легені, а внизу – реберна дуга.

У разі захворювань органів дихання перкуторний звук змінюється за:

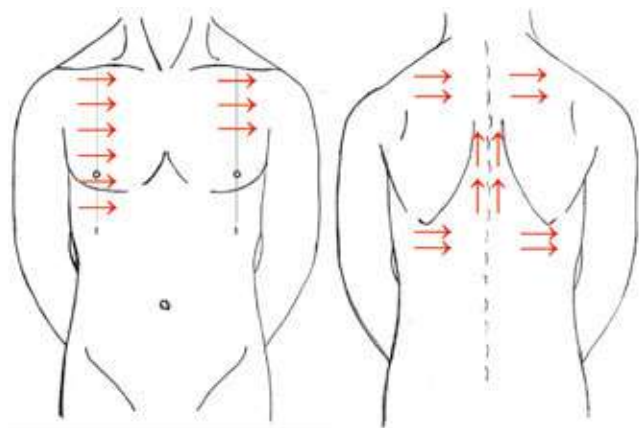


Рис. 1. Порівняльна перкусія легень (стрілками позначено зони перкусії)

- силою (тупий, вкорочення);
- тембром (тимпанічний, металевий, звук тріснучого горщика).

У разі виявлення патологічного перкуторного звуку в легенях вказують його локалізацію (топографію часток легень і їх проекцію на грудну клітку).

Пам'ятайте! нормальну топографію часток легень та їх проекцію на грудну клітку (**табл. 1**).

Визначення й опис локалізації порушень перкуторних даних проводять за такими орієнтирами:

а) по горизонтальним лініям, які проходять паралельно ребрам. Номер ребра рахують зверху спереду, розпочинаючи з ключиці (під нею перше ребро); збоку – по задній пахвовій лінії (по вільному XII ребру), позаду – від остистого відростка VII шийного хребця;

б) по вертикальним лініям:

- передня серединна лінія – через середину груднини;
- грудинні лінії (права і ліва) – біля країв груднини;
- середньоключичні лінії (права і ліва) – зверху донизу із середини ключиць;
- парастернальні лінії (права й ліва) – посередині між грудниною і середньоключичними лініями;
- передні пахвові (права і ліва) – зверху донизу від переднього краю пахвової ямки;
- середні пахвові (права і ліва) – зверху донизу від середини пахвової ямки;
- задні пахвові (права та ліва) – зверху донизу від заднього краю пахвової ямки;
- лопаткові лінії (права й ліва) – зверху донизу від

Таблиця 1. Проекції часток легень на поверхню грудної клітки

| Топографія | Права легеня | Ліва легеня |
|---|----------------|---------------|
| На передню поверхню грудної клітки | | |
| Вище рівня IV ребра | Верхня частка | Верхня частка |
| Нижче рівня IV ребра | Середня частка | Нижня частка |
| На бокову поверхню грудної клітки | | |
| Вище рівня IV ребра | Верхня частка | Верхня частка |
| Нижче рівня IV ребра | -- | Нижня частка |
| Між рівнем IV–VI ребра | Середня частка | -- |
| Нижче рівня VI ребра | Нижня частка | -- |
| На задню поверхню грудної клітки | | |
| Вище лінії, яка з'єднує <i>spina scapulae</i> і IV ребро | Верхня частка | Верхня частка |
| Нижче лінії, яка з'єднує <i>spina scapulae</i> і IV ребро | Нижня частка | Нижня частка |

- кута лопатки;
- вертебральні лінії (права і ліва) – по поперечних відростках хребців;
- паравертебральні лінії (права та ліва) – посередині між лопатковою і вертебральною лініями;
- задня серединна лінія – по остистих відростках хребців.

Топографічна перкусія

Правила перкусії:

- наносять один удар перкутуючим пальцем по міжреберним проміжкам паралельно пошуковій межі (паралельно ребрам);
- напрямком перкусії – від ясного до тупого звуку;
- межі нижніх країв легень визначають за верхнім краєм пальця, поверненого до легень;
- перкусія повинна бути гучною, але сила удару має відповідати тендітності грудної клітки.

Порядок перкусії: верхня межа легень спереду і ззаду, визначення ширини полів Креніґа, нижні межі легень по трьох лініях – середньоключичній, середній пахвовій і лопатковій.

Увага! Верхню межу легень і ширину полів Креніґа визначають лише в дітей старшого шкільного віку. Нижню межу по середньоключичній лінії визначають лише праворуч.

Методика визначення верхньої межі легень спереду (верхівки). Лікар стоїть збоку від дитини. Перкутуючий палець лікар розташовує паралельно середині ключиці. Перкусію проводить знизу вгору від яснолегеневого до притупленого звуку. Межу визначають по нижньому краю пальця. У нормі вона на 2–4 см вище, ніж ключиця.

Визначення верхівки легень ззаду: лікар стоїть позаду від хворого, перкутуючий палець розташовується над віссю лопатки паралельно їй і поступово пересувається в напрямку остистого відростка VII шийного хребця (від ясного легеневого звуку до притуплення). Межу визначають по нижньому краю пальця. У нормі вона знаходиться на рівні зазначеного остистого відростка VII шийного хребця.

Нормативні показники нижньої межі легень за даними топографічної перкусії наведено в **таблиці 2**.

Таблиця 2. Нижні межі легень у дітей

| Лінія | Бік | Вік дитини | |
|------------------|-------|----------------|----------------|
| | | До 10 років | Після 10 років |
| Середньоключична | Права | VI ребро | VI ребро |
| | Ліва | -- | -- |
| Середньопухова | Права | VII-VIII ребро | VIII ребро |
| | Ліва | IX ребро | VIII ребро |
| Лопаткова | Права | IX-X ребро | X ребро |
| | Ліва | X ребро | X ребро |

Визначення ширини полів Креніґа

Поля Креніґа – це площа ясного легеневого звуку від ключиці до вісі лопатки попереду і позаду.

Під час визначення ширини полів Креніґа лікар стоїть позаду дитини. Перкутують у надключичній ямці перпендикулярно ключиці від її середини (кінець пальця спрямований донизу) спочатку у латеральному напрямку – від ясного легеневого звуку до притуплення. Межу визначають із внутрішнього боку пальця. Потім перкусію продовжують від середини надключичної ямки у медіальному напрямку від ясного легеневого звуку до притуплення. Межу визначають за ясным легеним звуком із зовнішнього боку пальця. Відстань між двома зазначеними межами – ширина полів Креніґа, яка в нормі дорівнює 3–5 см.

Активну рухливість легень (екскурсія) встановлюють лише в дітей старше 10 років. Визначають на основі перкуторного виявлення нижньої межі легень по середньо- або задньопуховим лініям з обох боків у фазі максимального вдиху та максимального видиху. В нормі зміщення меж нижніх країв легень становить 2–6 см.

Перкуторні симптоми бронхоаденіту

Перкуторно можна виявити збільшення трахеобронхіальних лімфатичних вузлів – перкуторні симптоми бронхоаденіту Аркавіна, Філософова, Коран'ї, Маслової.

Симптом Аркавіна: хворий стоїть з піднятими вгору і складеними на потилиці руками. Перкутують по передній пахвовій лінії знизу вгору з обох боків паралельно ребрам (по міжреберним проміжкам). У здорових дітей спостерігається вкорочення перкуторного звуку в пахвовій ямці на рівні III ребра і вище.

Симптом Філософова: перкусію проводять у II міжреберному проміжку в напрямку до грудниці з обох боків паралельно грудниці. У здорових дітей вкорочення перкуторного звуку виявляють по стернальним лініям.

Симптом Коран'ї: дитина стоїть спиною до лікаря, голова нахилена вперед і вниз, охоплює себе руками. Лікар підтримує дитину лівою рукою за попереки, а правою – перкутує по остистих відростках грудних хребців знизу вгору з рівня VIII–IX хребців. У здорових дітей раннього віку вкорочення перкуторного звуку відмічають на рівні остистого відростка II грудного хребця, а в дітей старшого віку – на рівні IV грудного хребця.

Симптом Маслової: визначають, перкутуючи паравертебрально на рівні III–IV грудних хребців. Симптом позитивний у разі вкорочення перкуторного звуку з обох боків від хребта.

Аускультация

Аускультация дає змогу охарактеризувати шуми, що виникають у бронхах й легеневій тканині під час дихання, та виявити патологічні процеси.

Правила аускультации:

- тиша в кімнаті;

- бажано роздягнути дитину до пояса;
- положення лікаря щодо дитини таке саме, як під час перкусії;
- вислуховують у положенні дитини стоячи, сидячи, тяжкохворого – лежачи;
- вислуховують легені з обох боків на симетричних ділянках;
- фонендоскоп прикладають на ділянки між-ребер'я;
- аускультацию проводять під час дихання дитини через ніс, після цього просять зробити її декілька глибоких вдихів через рот (глибоко вдихнувши, дитина повинна відразу ж зробити видих). У дітей раннього віку глибокий вдих можна спричинити, закривши їй на декілька секунд ніс, полоскотати.

Положення дитини:

- під час вислуховування передньої частини грудної клітки руки дитини опущені донизу;
- під час вислуховування спини дитина складає руки на грудях і нахиляється вперед;
- під час вислуховування бокових частин грудей руки кладуть на голову.

Порядок аускультатії:

- попереду від ключиць до IV ребра праворуч, до III–II ліворуч по середньключичній лінії;
- з боків – по акселярній середній лінії;
- позаду – над лопатками, в міжлопатковому просторі та під лопатками.

Увага! Обов'язково вислуховуйте середню частку попереду ліворуч під серцем (язичковий сегмент), пахові ямки та паравертебральні зони в нижніх відділах. Ці ділянки легень недостатньо вентилуються, і в них довше зберігаються патологічні зміни.

Під час аускультатії визначають характер дихання, тембр, хрипи (сухі, вологі), крепітацію, шум тертя плеври.

Характер дихання

У здорових дітей старших 7 років і дорослих над усією поверхнею легень вислуховують **везикулярне** дихання. Це м'який ніжний шум, який чути переважно під час вдиху. Видих тихіший, м'який і на 2/3 коротший, аніж фаза вдиху, нагадує звук «ф».

Посилене дихання характеризується подовженим видихом, який становить 2/3 фази вдиху (рис. 2). Його спостерігають у дітей після фізичного навантаження, в астеніків – при тонкій грудній

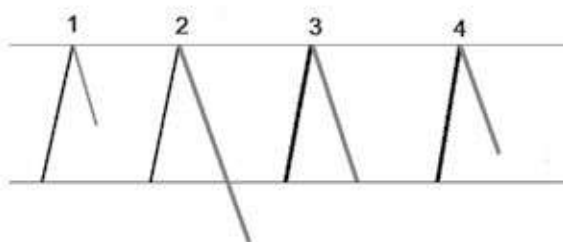


Рис. 2. Види дихання:

1 – пуерильне; 2, 3 – бронхіальне; 4 – жорстке

клітці. За умов патології таке дихання називають **жорстким**, воно нагадує звук «ф», якщо втягувати повітря з сильно напруженими губами.

Ослаблене дихання вислуховують у новонароджених і дітей віком до 6 міс або в разі ожиріння, сильного розвитку м'язової системи, під час сну, при значній фізичній слабкості, а також за патології.

Пуерильне дихання вислуховують у здорових дітей віком від 6 міс до 7 років (варіант посиленого дихання). Фаза видиху під час нього дорівнює 1/2 фази вдиху і нагадує подвійний звук «фф».

Бронхіальне дихання вислуховують у здорових дітей над трахеєю і гортанню (спереду – в ділянці яремної ямки, ззаду на шиї над VI–VII шийними хребцями) і над великими бронхами (спереду – над *manubrius sterni*, позаду – в міжлопатковій зоні на рівні I–II грудних хребців).

У разі бронхіального дихання видих сильніший, ніж вдих. Тривалість його або дорівнює фазі вдиху, або навіть подовжена і нагадує звук «х». При патології його вислуховують в інших місцях.

Варіанти бронхіального дихання, яке вислуховується у випадку патології:

- **амфоричне** – має дууючий характер, більш низький звук, що нагадує звук «хху»;
- **металево** – характеризується гучним звуком і високим тембром. Нагадує звуки, що виникають при ударі по металу.

Хрипи

Розрізняють дві групи хрипів: сухі (*ronchi sicci*) та вологі (*ronchi humidi*).

Сухі хрипи характерні для багатьох патологічних процесів, утворюються в бронхах за наявності в'язкого секрету чи звуження їх просвіту. Розрізняють свистячі хрипи, які з'являються в дрібних бронхах або бронхіолах. Їх звучання схоже на пищання комара. Хрипи у великих бронхах низькі та нагадують дзижчання, вурчання, гудіння. Сухі хрипи вислуховують у фазі вдиху і видиху.

Вологі хрипи виникають внаслідок проходження повітря через трахею і бронхи в разі накопичення в них рідкого секрету. Вислуховують найчастіше під час вдиху.

Залежно від калібру бронхів виділяють дрібно-, середньо- і великопухирчасті хрипи.

Великопухирчасті хрипи виникають лише в дітей старше 5 років, утворюючись у великих бронхах.

Клопочучі хрипи вислуховують у трахеї, їх чути на відстані від хворого.

Вологі хрипи розрізняють за висотою звучання (звучність).

Незвучні вологі хрипи виникають у разі інтактної легеневої тканини. У разі ущільнення легеневої тканини довкола бронхів – хрипи високі та звучні.

Увага! Особливості вологих хрипів:

- при бронхітах вологі хрипи незвучні, вислуховуються над різними ділянками легень з двох боків, після відкашлювання зникають і знову з'являються в іншому місці (непостійні);

- при запаленні легень хрипи звучні, вислуховуються локально, після відкашлювання з'являються у тому самому місці (постійні).

Крепітація (*crepitatio*) виникає в разі накопичення ексудату та трансудату в альвеолах. Це звуковий феномен, який не є хрипами. За звуком крепітація схожа на звук, який виникає при терті волосся між пальцями.

Пам'ятайте! Крепітацію вислуховують на висоті (наприкінці) вдиху. Вона не змінюється при глибокому диханні та не залежить від відкашлювання; має постійний склад і однорідний калібр звуків.

Шум тертя плеври (*affricatio pleurae*) вислуховують над ураженою плеврою в разі набряку та фібринозного нашарування її листків. За звуком він нагадує шелест аркушів паперу, схожий на крепітацію.

Аускультативно визначають особливості **бронхофонії** – проведення звукових коливань з бронхів на грудну клітку під час розмови. Пацієнта просять чітко пошепки вимовляти слова з шиплячими приголосними «чашка чаю», «шуба» тощо. Вислуховування проводять обов'язково над симетричними ділянками легень. У здорової дитини ці слова чітко не вислуховують, окрім ділянки над грудниною, в міжлопатковому просторі, на яких голос вислуховують ясно і виразно. Це фізіологічна бронхофонія.

У разі патології бронхофонія ослаблена або посилена. Посилення бронхофонії виникає внаслідок ущільнення й інфільтрації легеневої тканини. Водночас вимовлені пошепки слова чути чітко та зрозуміло. Послаблення бронхофонії спостерігають у разі накопичення в плевральній порожни-

ні рідини чи повітря. У такому разі слів майже не чути. Послаблення бронхофонії спостерігають також у разі ожиріння чи добре розвинуеного плечового поясу.

Приклад обстеження органів дихання в дитини

Дитина 7 років. Скарг не має. Носове дихання вільне. Виділень з носа немає. Голос чистий, дзвінкий. Кашлю немає.

Форма грудної клітки циліндрична, симетрична, обидві половини її рівномірно беруть участь в акті дихання. Над- і підключичні ямки окреслені однаково з обох боків. Дихання глибоке, ритм правильний. Тип змішаний. Частота дихання 20 на 1 хв. Грудна клітка помірно ригідна, голосове тремтіння однаково на симетричних ділянках грудної клітки.

Під час перкусії виявляється чіткий легеневий звук над симетричними відділами легень. Межі легень у нормі. Рухливість нижнього краю легень 2,5–3 см.

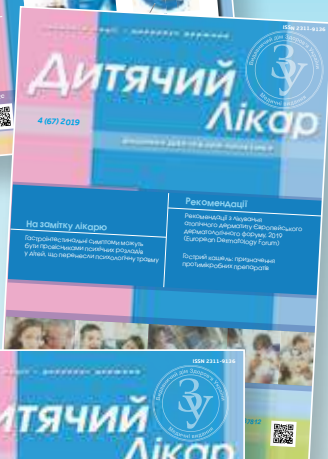
Під час вислуховування – дихання везикулярне, хрипів немає. Бронхофонія фізіологічна.

Висновок: патології дихальної системи не виявлено.

Перший розділ навчального посібника «Клінічне обстеження та семіотика уражень органів і систем у дітей» – «Загальна методика клінічного обстеження здорових і хворих дітей різного віку» – читайте в № 3 (72) 2020.

Продовження – у наступному номері

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК



Шановні читачі! Оформити передплату на наше видання ви можете у будь-якому відділенні зв'язку за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

Передплатний індекс – 37812

Журнал видається 4 рази на рік + збірник клінічних рекомендацій

Вартість річної передплати – 380 грн.

На півріччя – 190 грн.

Реквізити:

ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія.

Інфектологія.», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

ЄДРПОУ 38391854. П/р UA 463510050000026003636466100

в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005.

Відділ передплати:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

тел./факс: (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com

Доказова медицина

Діагностика

лікування та профілактика
захворювань у дітей
і підлітків

Рекомендації

Огляди

Коментарі фахівців

Зарубіжний досвід

Увага! При оформленні передплати через редакцію обов'язково надішліть копію квитанції і зазначте адресу, на яку ви бажаєте отримувати журнал.