

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

5(101)/2019

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2019

АГВАНТАР

розчин 200 мг L-карнітину в 1 мл

ПОКРАЩУЄ МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ

- Зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження
- Підвищує концентрацію уваги та працездатність
- Стимулює клітинний імунітет

Рекомендований дітям з 1-го дня життя



Вироблено: «Шанель Медікал. Лаугрі, Ко. Гелвей», Ірландія.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Інформація подана у скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препаратів.

Фармакотерапевтична група. Амінокислоти та їх похідні. Код АТС А16А А01. Лєвокарнітин є головним кофактором обміну жирних кислот у серці, печінці та скелетних м'язях, відіграє роль основного переносника довголанцюжкових жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їх бета-окиснення до ацетил-КоА з наступним утворенням АТФ. Сприяє виведенню з цитоплазми метаболітів і токсичних речовин. Зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження, чинить нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію, сприяє зменшенню ішемії міокарда та обмеженню інфарктної зони, знижує вміст у крові холестерину, стимулює клітинний імунітет, підвищує концентрацію уваги.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату та інші. **Побічні ефекти.** Диспепсичні розлади, біль в епігастральній ділянці, нудота. Р.П. МОЗ України UA/11554/01/01 від 15.09.2016.

Ерсель Фарма Україна. www.ersel.com.ua

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**

Реклама медичних виробів Хьюмер 050 Гіпертонічний, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 150 для дітей. Декларації відповідності №Н050/01/UA* №Н150/01/UA.
Виробник - Лабораторія УРГО, Франція. Є протипоказання.

«Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» є переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 роках.

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

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

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.7 from 11.09.2019

Passed for printing 27.09.2019

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.28.09/01 from 28.09.2019
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2019
© Bakhtiyarova D.O., 2019

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

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, PИHЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index, Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI.

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

Kiev 2019

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

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтиярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

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

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 11.09.2019, протокол №7

Підписано до друку 27.09.2019 р.

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 28.09/01 від 28.09.2019
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2019

© Бахтиярова Д.О., 2019

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

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

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включений у наукометричні, реферативні та пошукові бази даних: MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, ПИЦ, Science index (eLIBRARY.RU) та Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index, Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI.

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» присвоюється DOI

Київ 2019

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

5(101)/2019

ЗМІСТ

ЮВІЛЕЇ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дорош О.І., Дудаш П.Й., Чезаро С.,
Петрончак О.А., Гулей Р.В.,
Лига О.В., Мелько І.П., Дробченко Л.К.,
Бурак Т.В., Очеретна О.М., Мих А.М.,
Середич Л.П., Романишин Б.С., Захарусь М.Б.
**Лейкемоїдні реакції та хронічні
мієлопроліферативні захворювання у дітей:
схожість і відмінності**

Кушніренко С.В., Ольхович Н.В.
**Вплив метаболічної терапії на карнітиновий
статус і метаболомічний профіль амінокислот
у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок**

Гулиев Н.Дж., Гаджизаде Г.Х.
**Оценка психомоторного розвитку дітей до года,
перенесших желтуху в неонатальном периоде,
с помощью Денверского скринингового теста II**

Рак Л.И., Штрах Е.В.
**Физическая активность и физическое развитие
детей школьного возраста**

Мэтрэгунэ Н.Г.,
Бикир-Тхоряк Л.И., Кожокарь С.В.
**Влияние поведенческих факторов риска
на развитие артериальной
гипертензии у детей**

Слабкий Г.О., Дудник С.В.
**Готовність лікарів загальної практики — сімейних
лікарів до попередження передчасної смерті
дітей: за даними соціологічного дослідження**

CONTENT

7 ANNIVERSARIES

ORIGINAL ARTICLES

9 Dorosh O.I., Dudash P.J., Cesaro S.,
Petronchak O.A., Gulei R.V.,
Lyha O.V., Melko I.P., Drobchenko L.K.,
Burak T.V., Ocheretna O.M., Mykh A.M.,
Seredych L.P., Romanyshyn B.S., Zakharus M.B.
Leukemoid reactions and chronic myeloproliferative diseases in children: similarity and differences

31 Kushnirenko S.V., Olkhovych N.V.
The effect of metabolic therapy on carnitine status and metabolomic amino acid profile in children with chronic kidney disease

38 Guliyev N.J., Hajizade G.
Assessing the psychomotor development using the Denver screening test II in infants who have had jaundice in the neonatal period

43 Rak L.I., Shtrakh K.V.
Physical activity and physical development of school age children

49 Matraguna Nelea, Bichir-Thoreac Lilia, Cojocari Svetlana
Contribution of behavioral risk factors in the implementation of arterial hypertension in children

57 Slabkiy G.O., Dudnyk S.V.
Readiness of general practitioners-family doctors on the prevention of children's premature death: according to sociological research

**Доктор
Биокон**



ЦИНКОДЕРМ беби
ВІД ПОПРІЛОСТЕЙ
ПІД ПІДГУЗОК

БІОПАНТЕНОЛ беби
ПРОФІЛАКТИКА
ПЕЛЮШКОВОГО ДЕРМАТИТУ

РЕКОМЕНДОВАНО ДЕРМАТОЛОГАМИ*

Дбайливий догляд за малюком!

* Спеціалістами КЗ «Івано-Франківського Обласного Клінічного Шкірно-венерологічного Диспансеру».
Виробник: ТОВ «МНВО «БІОКОН». Висновок ДСЄЕ МОЗ України №602-123-20-1/11128 від 14.04.2017 р.
Не є лікарським засобом.

ОГЛЯДИ

Янковский Д.С., Широбоков В.П., Дымент Г.С.
Роль микробиома в формировании здоровья ребенка (обзор литературы)

64 Yankovsky D.S., Shirobokov V.P., Dyment G.S.
The role of microbiome in the formation of child health (literature review)

Бойко Я.Є.
Диференціальна діагностика артритів у дітей

112 Boyko Ya.E.
Differential diagnosis of arthritis in children

Марунчин Т.А., Волоха А.П.
Особливості ведення дітей із первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями (огляд літератури)

123 Marunchyn T.A., Volokha A.P.
Management of children with primary and secondary hypogammaglobulinemia (literature review)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Мальська А.А., Куриляк О.Б., Борова Л.Є.
Аневризма вени Галена як екстракардіальна причина важкої серцевої недостатності у періоді новонародженості

133 Malska Andriana, Kuryliak Olga, Borova Lesya
Vein of Galen aneurysm as an extracardiac cause of severe heart failure in the neonatal period

Душар М.І., Акопян Г.Р., Волос Л.І., Ковалик О.Я., Лошак І.О., Губич Г.М.
Синдром Альперса—Гуттенлохера у лікарській практиці (клінічний випадок)

141 Dushar M.I., Akopyan H.R., Volos L.I., Kovalyk O.Y., Loshak I.O., Gubych G.M.
Alpes-Guttenloher syndrome in medical practice (clinical case)

REVIEWS

CLINICAL CASE

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

Вітаємо з ювілеєм Гавриленка Юрія Володимировича!



16 серпня 1969 р. на Вінниччині народився доктор медичних наук, доцент кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, талановитий вчений і педагог Юрій Володимирович Гавриленко.

Після закінчення Немерченської середньої школи Ю.В. Гавриленко вступив до Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, який закінчив у 1993 р., отримавши спеціальність «Педіатрія».

У 1993–1996 рр. Ю.В. Гавриленко навчається в інтернатурі на кафедрі дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на базі ЛОР-відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ».

У 1996–2012 рр. Ю.В. Гавриленко працював лікарем-ординатором дитячого отоларингологічного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», де зарекомендував себе як досвідчений фахівець і уважний лікар. Юрій Володимирович завжди брав активну участь у лікувально-діагностичній роботі клініки, самостійно виконував ряд оперативних втручань різної складності

на ЛОР-органах, постійно удосконалюючи свій професійний рівень. Своєю сумлінною працею і добропорядним ставленням до людей Ю.В. Гавриленко заслужив повагу колективу.

Ю.В. Гавриленко — висококваліфікований спеціаліст з дитячої отоларингології, лікар вищої кваліфікаційної категорії.

З грудня 2009 р. по 2011 р. Ю.В. Гавриленко навчався в заочній аспірантурі на кафедрі дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

У 2011 р. Ю.В. Гавриленко захистив кандидатську дисертацію на тему «Клініко-лабораторне обґрунтування тактики лікування дітей, хворих на запалення слухової труби» та був обраний на посаду асистента кафедри (2012 р.), а у 2018 р. — доцента кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

У 2019 році Ю.В. Гавриленко захистив докторську дисертацію на тему «Клініко-лабораторна діагностика та лікування хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу».

Він добре володіє англійською, німецькою та польською мовами. У 2013 р. проходив ста-

жування в австрійській клініці Vienna Health Association «Krankenhaus Heitzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhugel» за програмою Observership AAF, Vienna Open Medical Institute. Регулярно бере участь у роботі наукових заходів, у тому числі міжнародних: Weill Medical College of Cornell University (Salzburg, Austria, 2007 р., 2010 р.); Phytomedicine Research Experience Summit (PRES) on Respiratory Phytomedicine (Mallorca, Spain, 05–06/06/2016); 5th International Congress of the Georgian Respiratory Association (Batumi, Georgia, 23–25/06/2016); Chronic Tonsillitis, Treatment Based on Evidence-based Medicine (04/11/2016, Kyiv, Ukraine); Rhinoforum (1–3/11/2016, Warszawa, Poland); 20th Days of Child Otolaryngology (8–10/06/2017, Bydgoszcz, Poland); Phytomedicine Research & Experience Summit (PRES) on Respiratory Phytomedicine (4–5/07/2017, Neumarkt, Nuremberg, Germany); 4th Congress of European ORL-HNS (7–11/10/2017, Barcelona, Spain), 27-й з'їзд Європейського ринологічного Товариства спільно з 37-м з'їздом Міжнародного товариства запалення та алергії носа та XIX

з'їздом Міжнародного ринологічного товариства (23–27.04.2018, Лондон, Англія); 7-й Балтійський Конгрес оториноларингологів (07–09/06/2018, Рига, Латвія).

Ю.В. Гавриленко є автором та співавтором понад 200 наукових робіт, у тому числі Національного підручника «Дитяча оториноларингологія», 10 навчально-методичних посібників, 12 монографій, 7 патентів на винаходи та корисні моделі України, 7 галузевих нововведень.

Ю.В. Гавриленко гідно продовжує справу свого вчителя — д.мед.н., проф. А.А. Лайка. Він успішно поєднує навчально-педагогічну, наукову та практичну діяльність, вирізняється високою працездатністю, колегіальністю, доброзичливістю, готовністю підтримати колег словом і ділом.

Основні напрямки діяльності Ю.В. Гавриленка — розробка нових методів діагностики і комплексного консервативного та хірургічного лікування хворих з ЛОР-патологією. Він володіє сучасними методиками складних хірургічних втручань, бере участь у розробці навчальних планів і програм післядипломного навчання лікарів з дитячої оториноларингології.

***З нагоди ювілею щиро вітаємо Юрія Володимировича
та зичимо йому міцного здоров'я,
добробуту та подальших творчих успіхів
на благо нашої рідної України!***

*ректорат Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика
співробітники кафедри дитячої оториноларингології, аудіології
та фоніатрії НМАПО імені П.Л. Шупика
адміністрація НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України
співробітники ЛОР-відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України
Асоціація дитячих оториноларингологів України
Українське науково-медичне товариство лікарів-оториноларингологів
редакційна колегія та редакція «Журналу вушних, носових і горлових хвороб»
шеф-редактор журналу «Сучасна педіатрія. Україна» проф. В.В. Бережний
співробітники ЛОР-відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні №1*

УДК 616-006.446.8-053.3+616.155.392.8

**О.І. Дорош¹, П.Й. Дудаш², С. Чезаро³, О.А. Петрончак^{2,4}, Р.В. Гулей⁴,
О.В. Лига^{1,5}, І.П. Мелько^{1,6}, Л.К. Дробченко¹, Т.В. Бурак¹, О.М. Очеретна¹,
А.М. Мих^{1,7}, Л.П. Середич^{1,8}, Б.С. Романишин¹, М.Б. Захарусь¹**

Лейкемоїдні реакції та хронічні мієлопроліферативні захворювання у дітей: схожість і відмінності

¹Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

²Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро», м. Львів, Україна

³Центр дитячої онкогематології Університетської клініки, м. Верона, Італія

⁴ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

⁵Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

⁶Центр медичних інновацій NOVO, м. Львів, Україна

⁷Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

⁸Приватний медичний центр «МініПоліклініка», м. Львів, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):9-30; doi 10.15574/SP.2019.101.9

For citation: Dorosh OI, Dudash PJ, Cesaro S, Petronchak OA et al. (2019). Leukemoid reactions and chronic chronic myeloproliferative diseases in children: similarity and differences. Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 9-30. doi 10.15574/SP.2019.101.9

Наведено три клінічні випадки з подібним дебютом хвороби та змінами у гемограмі у дітей першого року життя. У пацієнтів відзначалися: блідість шкіри та видимих слизових оболонок, гепатолієнальний синдром, двобічна пневмонія, поганий приріст у масі тіла, анемія, зміна кількості тромбоцитів, підвищене значення лактатдегідрогенази (LDH) у сироватці крові, гіперлейкоцитоз із гіперплазією клітин гранулоцитарного ряду. У двох осіб спостерігалася поява бластів за відсутності критеріїв гострої лейкемії у мієлограмі. У них діагностовано: лейкемоїдну реакцію (ЛР) на двобічну пневмонію, хронічне мієлопроліферативне захворювання (ХМПЗ)/хронічну мієломоноцитарну лейкемію (ХММЛ) з еозінофілією із t(1;5)(q21;q32) і перебудовою гена TPM3-PDGFR β , та ювенільну мієломоноцитарну лейкемію (ЮММЛ) із мутацією РТПНІІ-гена (с.181G>A). Велику увагу приділено особливостям патологічних змін у загальному аналізі крові (ЗАК), гістологічним та генетичним особливостям, клінічному перебігу хвороби, диференціальній діагностиці між ЛР і відповідним варіантом гемобластозу. Наведено огляд літератури.

У першому клінічному випадку в гемограмі, окрім гіперлейкоцитозу понад $170 \times 10^9/l$ із омолодженням у лейкоцитарній формулі до бластів, анемії, спостерігалася гіпертромбоцитоз понад $1300 \times 10^9/l$, гепатолієнальний синдром, що дало підставу запідозрити ХМПЗ, зокрема ЮММЛ або ХММЛ. Проте неопластичне захворювання крові не підтверджено, зміни мали зворотний характер. Гіпереозінофілія виявлялась у другому та третьому клінічному випадках. Крім вказаних вище клінічних змін діагностовано лімфаденопатію, зокрема у пацієнта з ЮММЛ була виявлена гіперплазія лімфовузлів у середостінні. У дівчинки із ХМПЗ/ХММЛ спостерігалася специфічне ураження шкіри, як і у третини хворих на ЮММЛ. При проведенні гістологічного дослідження тканини лімфатичного вузла та шкіри у цих осіб виявлялись подібні зміни. Біопсійний матеріал презентувався моноцитоподібними клітинами зі значною кількістю незрілих та зрілих еозінофільних гранулоцитів. ХМПЗ/ХММЛ, пов'язані з еозінофілією та ЮММЛ, є надзвичайно рідкісними захворюваннями у дітей, схожими за клінічними та лабораторними ознаками. Тому особливій увазі вимагають пацієнти з гепатоспленомегалією, полілімфаденопатією, дефіцитом маси тіла та змінами у гемограмі, такими як еозінофілія, наявність проміжних форм гранулоцитів, бластемія, моноцитоз, нормобластоз, змінна кількість тромбоцитів — від гіпертромбоцитозу до помірної тромбоцитопенії, підвищення LDH. Остаточна верифікація можлива лише за умови проведення молекулярно-генетичного дослідження. Виявлення відповідних молекулярно-генетичних мутацій, що лежать в основі певної нозологічної одиниці, дозволяє встановити діагноз та правильно спланувати лікування. Лікування іматинібом у дітей із t(1;5)(q21;q32) та перебудовою гена TPM3-PDGFR β дає шанси на одужання та досягнення гематологічної ремісії. Іматиніб слід рекомендувати як першу лінію лікування таких пацієнтів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: лейкемоїдна реакція, хронічне мієлопроліферативне захворювання, ювенільна мієломоноцитарна лейкемія, діти.

Leukemoid reactions and chronic chronic myeloproliferative diseases in children: similarity and differences

O.I. Dorosh¹, P.J. Dudash², S. Cesaro³, O.A. Petronchak^{2,4}, R.V. Gulei⁴, O.V. Lyha⁵, I.P. Melko^{1,6}, L.K. Drobchenko¹, T.V. Burak¹, O.M. Ocheretna¹, A.M. Mykh^{1,7}, L.P. Seredych^{1,8}, B.S. Romanyshyn¹, M.B. Zakharus¹

¹Communal noncommercial enterprise of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre», Lviv, Ukraine

²Municipal institution of Lviv regional council «Lviv regional pathoanatomical bureau», Lviv, Ukraine

³Center for Pediatric Onco-Hematology of the University Hospital of Verona, Italy

⁴Private limited company «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

⁵Lviv National Medical University named after Danylo Halatskyi., Lviv, Ukraine

⁶Center for Medical Innovations «NOVO», Lviv, Ukraine

⁷Medical Center of St. Paraskeva, Lviv, Ukraine

⁸Private Medical Center «Minipoliklinika», Lviv, Ukraine

The publication presents three clinical cases with a similar debut of disease and changes in the hemogram in children under the age of 1. Patients were noted with pale skin and pale visible mucous membranes, hepatolyenal syndrome, bilateral pneumonia, poor weight gain, anemia, changes in platelet count, increased value of lactate dehydrogenase (LDH) in serum, hyperleucocytosis and hyperplasia of granulocyte cells. Two patients had blasts, but no acute leukemia criteria in myelogram. These patients were diagnosed with leukemoid reaction (LR) for bilateral pneumonia, chronic myeloproliferative disease (CMPD)/chronic myelomonocytic leukemia (CMML) with eosinophilia and with t(1; 5)(q21; q32) and rearrangement of the TPM3-PDGFR β gene and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) with the mutation of the PTPN11 gene (c.181G>A). Much attention is paid to pathological changes in the general blood test, histological and genetic aspects, clinical course of disease, differential diagnosis between the LR and the corresponding variant of hemoblastosis as well as to review of the literature.

In the first clinical case hemogram showed hyperleucocytosis of more than $170 \times 10^9/l$ with rejuvenation in the leukocyte count before blasts, anemia, hyperthrombocytosis of more than $1300 \times 10^9/l$, hepatolyenal syndrome, which gave reasons to suspect CMPD, in particular JMML or CMML. With LR anemic syndro-

me is extremely rare. A child with LR anemia had hypochromic iron deficiency. In patients with CMPD/CMML and JMML iron deficiency was not detected, but there was a significant increase in serum vitamin B12 levels. Hyperosinophilia was determined in the second and third clinical cases. In addition to that lymphadenopathy was diagnosed. The patient with JMML was also diagnosed with hyperplasia of the lymph nodes in the mediastinum. A girl with CMPD/CMML had a specific skin lesion, which can be found in a third of patients with JMML. During histological examination of the lymph node and skin tissue similar changes were revealed in these individuals. Biopsy material was presented by monocytes cells with a large number of immature and mature eosinophils. CMPD/CMML associated with eosinophilia and JMML are extremely rare diseases in children. They are clinically similar and show similar lab test results. In these children the diagnosis was based on a combination of clinical, histological, immunohistochemical, molecular genetic methods.

Therefore each doctor must be especially attentive to patients with hepatosplenomegaly, polylymphadenopathy, underweightness, changes in hemogram, such as eosinophilia, presence of intermediate forms of granulocytes, blastemia, monocytosis, normoblastosis with an altered number of platelets from hypertrombocytosis to moderate thrombocytopenia, increased LDH. The child should be referred for a consultation with a hematologist to verify the diagnosis using appropriate diagnostic criteria, including molecular. Final verification is possible only with the help of molecular genetic tests. Identification of the molecular genetic mutations allows to diagnose correctly and to choose the right treatment plan. Treatment with imatinib in children with t(1;5)(q21;q32) and the rearrangement of the TPM3-PDGFR β gene gives a chance of recovery with hematological remission. Imatinib should be recommended as the first treatment for these patients.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: leukemoid reaction, chronic myeloproliferative diseases, juvenile myelomonocytic leukemia, children.

Лейкемоидные реакции и хронические миелопролиферативные заболевания у детей: сходство и различия

О.И. Дорощ¹, П.И. Дудаш², С. Чезаро³, О.А. Петрончак⁴, Р.В. Гулей⁵, О.В. Лыга^{1,5}, И.П. Мелько^{1,6}, Л.К. Дробченко¹, Т.В. Бурак¹,

О.М. Очеретна¹, А.М. Мых^{1,7}, Л.П. Середич^{1,8}, Б.С. Романышин¹, М.Б. Захарусь¹

¹Коммунальное некоммерческое предприятие Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

²Коммунальное учреждение Львовского областного совета «Львовское областное патологоанатомическое бюро», г. Львов, Украина

³Центр детской онкогематологии Университетской клиники, г. Верона, Италия

⁴Западноукраинская гистологическая лаборатория, г. Львов, Украина

⁵Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

⁶Центр медицинских инноваций NOVO, г. Львов, Украина

⁷Медицинский центр Святой Параскевы, г. Львов, Украина

⁸Частный медицинский центр «МиниПоликлиника», г. Львов, Украина

Представлены три клинических случая с похожим дебютом болезни и изменениями в гемограмме у детей первого года жизни. У пациентов отмечались: бледность кожи и видимых слизистых оболочек, гепатолиенальный синдром, двусторонняя пневмония, плохая прибавка в весе, анемия, изменение количества тромбоцитов, повышенное значение лактатдегидрогеназы (LDH) в сыворотке крови, гиперлейкоцитоз с гиперплазией клетки гранулоцитарного ряда. У двух больных наблюдалось появление бластов при отсутствии критериев острой лейкемии в миелограмме. У этих пациентов диагностированы: лейкемоидная реакция (ЛР) на двустороннюю пневмонию; хроническое миелопролиферативное заболевание (ХМПЗ)/хронический миеломоноцитарный лейкоз (СММЛ) с эозинофилией с t(1;5)(q21;q32) и трансформацией гена TPM3-PDGFR β , ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) с мутацией гена RPTNII (с.181G>A). Большое внимание уделено особенностям патологических изменений в общем анализе крови, гистологическим и генетическим особенностям, клиническому течению болезни, дифференциальной диагностике ЛР и соответствующего варианта гемобластоза. Предоставлен обзор литературы.

В первом клиническом случае в гемограмме, кроме гиперлейкоцитоза выше $170 \times 10^9/l$ с омоложением в лейкоцитарной формуле к бластам, анемии, наблюдался гипертромбоцитоз выше $130 \times 10^9/l$, гепатолиенальный синдром, что позволяло заподозрить ХМПЗ, в частности ЮММЛ или ХММЛ. При ЛР анемический синдром бывает крайне редко. У ребенка с ЛР была гипохромная железодефицитная анемия. У пациентов с ХМПЗ/ХММЛ и ЮММЛ не обнаружен дефицит железа, однако наблюдалось значительное повышение уровня витамина В12 в сыворотке крови. Гиперэозинофилия определялась во втором и третьем клиническом случаях. Кроме указанных выше клинических изменений диагностирована лимфаденопатия, в т.ч. у пациента с ЮММЛ была обнаружена гиперплазия лимфоузлов в средостении. У девочки с ХМПЗ/ХММЛ наблюдалось специфическое поражение кожи, которое можно встретить у трети больных с ЮММЛ. При проведении гистологического исследования ткани лимфатического узла и кожи у этих лиц обнаружены похожие изменения. В биопсийном материале присутствовали клетки типа моноцитов с большим количеством незрелых и зрелых эозинофилов. ХМПЗ/ХММЛ, связанные с эозинофилией и ЮММЛ, являются чрезвычайно редкими заболеваниями в детском возрасте, которые имеют клиническое и лабораторное сходство. В упомянутых случаях диагностика основывалась на комбинации клинических, гистологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических методов. Поэтому каждый врач обязан быть особенно внимателен к пациентам с гепатоспленомегалией, полилимфаденопатией, дефицитом массы тела и учитывать как клинические, так и лабораторные патологические изменения, такие как эозинофилия, наличие промежуточных форм гранулоцитов, бластемия, моноцитоз, нормобластоз, с измененным количеством тромбоцитов от гипертромбоцитоза до умеренной тромбоцитопении, повышение LDH. Ребенок должен быть направлен на консультацию к гематологу для верификации диагноза с применением соответствующих диагностических критериев, в т.ч. молекулярных. Окончательная верификация возможна только при молекулярно-генетическом исследовании. Выявление соответствующих молекулярно-генетических мутаций, лежащих в основе определенной нозологической единицы, позволяет установить соответствующий диагноз и правильно спланировать лечение. Лечение детей с t(1;5)(q21;q32) и перестройкой гена TPM3-PDGFR β иматинибом дает шансы на выздоровление и достижение гематологической ремиссии. Иматиниб следует рекомендовать как препарат первой линии в лечении таких пациентов.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: лейкемоидная реакция, хроническое миелопролиферативное заболевание, ювенильная миеломоноцитарная лейкемия, дети.

Вступ

У практиці лікарів різних спеціальностей нерідко зустрічаються пацієнти зі змінами у гемограмі з проявом різноманітних типів лейкемоїдних реакцій (ЛР). При виявленні в аналізі крові таких патологічних змін, як еозинофілія, наявність проміжних форм гранулоцитів, моноцитоз, лімфоцитоз, нормобластоз, гіпертромбоцитоз тощо, перед лікарем постає завдан-

ня диференційного діагнозу між ЛР чи, можливо, лейкемією, оскільки помилкова діагностика «гемобластозу» може призвести до непоправних наслідків. Тому вкрай важливо бути обізнаним зі змінами в крові при різних захворюваннях.

Наводимо власні клінічні спостереження. Дослідження виконані за принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом

(ЛЕК) усіх зазначених у роботі установ. Було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів) на проведення досліджень.

Клінічний випадок 1

Дівчинка, 8 міс., госпіталізована у відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії ЗУСДМЦ у липні 2006 р. зі скаргами матері на загальну слабкість, виразну блідість шкірних покривів, малопродуктивний кашель, субфебрильну гарячку. Дитина від 2-ї вагітності, 2-х пологів, народилася шляхом кесаревого розтину з масою 3050 г, вигодовування грудним

молоком. Із профщеплень – БЦЖ у пологовому будинку. Два тижні до госпіталізації – вологий кашель, згодом – субфебрильна гарячка. Звернулися до педіатра, який за результатами загального аналізу крові (ЗАК) скерував до гематолога. При госпіталізації загальний стан важкий, виразні ознаки загальної інтоксикації, дихальної та серцево-судинної недостатності (СШ). Віджива знижена. Тургор тканин збережений. Шкіра бліда, без висипу. Над легеньми дрібноміхурцеві хрипи вздовж обох легень. Частота дихань (ЧД) 46/хв., SpO₂ 96–97%.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика клініко-лабораторних особливостей дебюту лейкомоїдної реакції нейтрофільного типу та мієлопроліферативних захворювань у дітей

Показник	Клінічний випадок 1 (ЛР)	Клінічний випадок 2 (ХМПЗ)	Клінічний випадок 3 (ЮММЛ)
Вік	8 міс.	3 міс.	3 міс.
Стать	Ж	Ж	Ч
Загальний аналіз крові			
Еритроцити, 10 ¹² /л	3,87	3,18	3,98
Гемоглобін, g/dl	10,0	9,1	10,7
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	170,7	120,58	57,48
Бласти, %	15,0	0,0	7,0
Мієлоцити, %	12,0	5,0	8,0
Метамієлоцити, %	14,0	1,0	3,0
Базофільні, %	0,0	3,0	6,0
Еозинофільні, %	1,0	14,0	5,0
Паличкоядерні, %	10,0	15,0	8,0
Сегментоядерні, %	21,0	35,0	37,0
Лімфоцити, %	20,0	12,0	19,0
Моноцити, %	7,0	15,0	7,0*
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	1384,0	258,0	88,0
Нормоцити, на 100 клітин	0,0	3,0	2,0
ШОЕ, мм/год	28,0	45,0	3,0
Біохімічний аналіз крові			
T.Bili, mkmol/l	5,1	12,0	12,4
D.Bili, mkmol/l	1,0	3,8	4,5
ALT, U/l	24,0	14,0	28,0
AST, U/l	34,5	28,0	34,0
GGT, U/l	10,0	46,0	37,0
ALP, U/l	230,0	841,0	778,0
LDH, U/l	1188,5	701,0	442,0
Fe, mmol/l	5,5	20,0	17,4
Vit B12, ng/ml	—	1400,0	13514,0
Ferritin, ng/ml	—	749,0	210,6
CRP, mg/l	≥6,0	≥12,0	<6,0
UN, mmol/l	3,1	2,2	1,5
Crea, mkmol/l	42,4	34,0	26,0
Glu, mmol/l	4,5	5,0	5,9
T.PROT, g/l	51,0	66,0	58,0
Alb, g/l	21,0	43,0	41,0
K, mmol/l	4,4	4,6	4,1
Na, mmol/l	130,0	138,0	139,0
Ca, mmol/l	2,5	2,67	2,49
Amylase, U/l	10,2	8,0	14,0
HbF, %	негативний	—	3,9%

Продовження таблиці 1

Показник	Клінічний випадок 1 (ЛР)	Клінічний випадок 2 (ХМПЗ)	Клінічний випадок 3 (ЮММЛ)
Вік	8 міс.	3 міс.	3 міс.
Стать	Ж	Ж	Ч
Мієлограма			
Клітинність	гіпер	гіпер	нормо
Бласти, %	0,6	0,4	7,7
Промієлоцити, %	2,0	6,0	2,0
Мієлоцити, %	8,2	1,8	16,0
Метамієлоцити, %	6,8	1,4	2,7
Базофільні, %	0,0	0,8	1,3
Еозинофільні, %	1,0	10,4	9,0
Паличкоядерні, %	11,8	14,2	10,3
Сегментоядерні, %	21,2	26,0	25,7
Лімфоцити, %	27,4	18,4	21,7
Плазматичні клітини, %	0,0	0,2	
Моноцити, %	9,6	16,8	1,0
Еритробласти, %	0,6	3,6	2,7
Нормобласти базофільні, %	0,8	0,2	
Нормобласти поліхроматофільні, %	2,6	2,2	
Нормобласти оксифільні, %	7,4	1,2	
Мегакаріоцити, у препараті	10	поодинокі	поодинокі
Клінічна презентація			
Печінка, см щільність	3,0 помірна щільність	3,0 щільна	4,0 щільна
Селезінка, см щільність	0,5 еластична	3,5 щільна	3,5 щільна
Лімфаденопатія	–	+	+
Ураження шкіри	–	+	+
Пневмонія	+	+	+
Генетичні дослідження кісткового мозку			
Цитогенетичні	Каріотип 46 XX; не виявлено t(9;22)	t(1;5) (q21;q32); не виявлено t(9;22)	Каріотип 46 XY; не виявлено t(9;22)
Молекулярно-генетичне	–	не виявлено: – транслокації BCR/ABL t(9;22)(q34;q11); – AML1/ETO t(8;21) (q22;q22); – реаранжації MLL-гена; – моносомію 5, делецію 5q-; – моносомію 7, делецію 7q-	не виявлено: – транслокації BCR/ABL t(9;22)(q34;q11); – AML1/ETO t(8;21) (q22;q22); – реаранжації MLL-гена; – моносомію 5, делецію 5q-; – моносомію 7, делецію 7q-
Генетичні дослідження периферичної крові			
Виявлена мутація	–	t(1;5) (q21;q32) TPM3- PDGFRβ	PTPN11 гена (с.181G>A, р.D61N),

Примітка. *У наступних аналізах крові виявлявся моноцитоз 14–24%.

Тони серця ритмічні, частота серцевих скорочень (ЧСС) 146/хв., АТ 90/55 мм рт.ст. Периферичні лімфовузли не збільшені. Живіт м'який, печінка +3,0 см та селезінка +0,5 см з-під краю реберної дуги, м'якої консистенції. Кістково-суглобова система візуально не змінена. Темп діурезу збережений. Менінгеальні симптоми відсутні. ВТ 1,2x1,5 см, на рівні кісток черепа. Маса тіла – 6,8 кг. ЗАК: еритроцити (Er) – 3,87x10¹²/l, гемоглобін (Гб) – 10,0 g/dl, лейкоцити (Le) – 170,7x10⁹/l, бласти – 15%,

мієлоцити (мцт) – 12%, метамієлоцити (мтмц) – 14%, базофільні (базо) – 0%, еозинофільні (е) – 1%, паличкоядерні (п) – 10%, сегментоядерні (с) – 21%, лімфоцити (л) – 20%, моноцити (м) – 7%, тромбоцити (Тр) – 1384x10⁹/l, ШОЕ – 28 mm/h. У біохімічному аналізі крові (БАК): висока лактатдегідрогеназа (LDH) 1188,5 U/l, низьке значення сироваткового заліза (Fe 5,5 mmol/l), гіпопротеїн (TPROT 51,0 g/l) та гіпоальбумінемія (Alb 21,0 g/l). Інші показники БАК у межах норми (табл. 1).

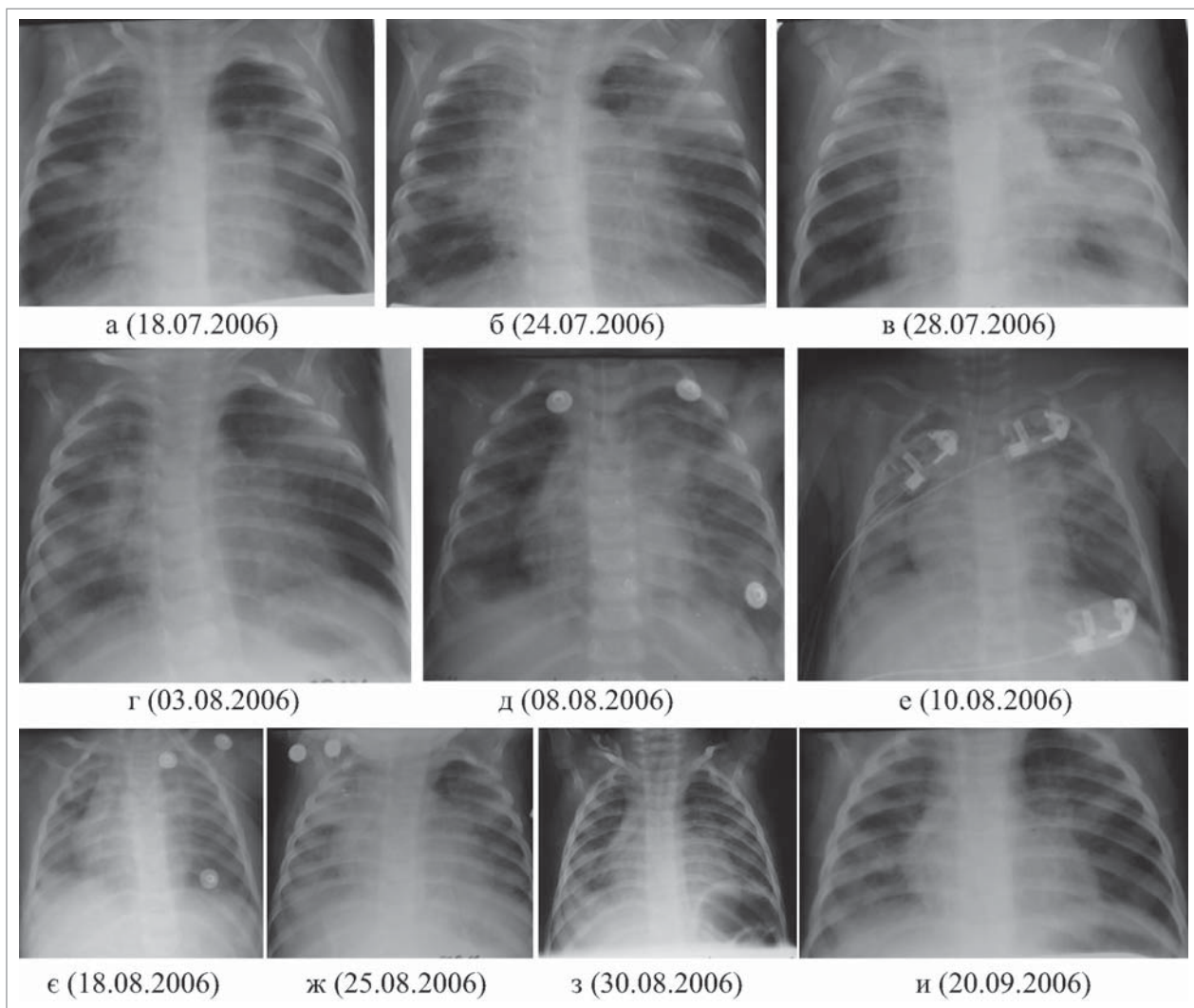


Рис. 1. Динаміка рентгенологічних змін у пацієнта №1

Спостерігалось зниження гуморальної ланки імунітету (IgA 20,6 mg/100 ml, IgM 40,2 mg/100 ml, IgG 208,0 mg/100 ml) транзиторного характеру (оскільки згодом показники нормалізувалися: IgA 40,0 mg/100 ml, IgM 92,6 mg/100 ml, IgG 550,0 mg/100 ml), при нормальних параметрах клітинного імунітету.

Через чотири години після госпіталізації стан дитини мав негативну клінічну динаміку через наростання явищ дихальної недостатності (ДН) (ЧД 80/хв, SpO₂ 86%) та ССН (ЧСС 209/хв). Переведена у відділення реанімації. На рентгенографії органів грудної клітки (РГТ ОГК) пневматизація цілком нерівномірна через ущільнення і гіперпневматизацію. Діагностована двобічна зливна пневмонія з ознаками порушення бронхопрохідності (рис. 1-а). Ехокардіографія (ЕхоКГ) – варіант норми.

Для верифікації діагнозу проведено пункцію кісткового мозку (КМ). Мієлограма (МГ):

гіперклітинний КМ, представлений усіма паростками гемопоєзу, ознаки гіперплазії гранулоцитарного ряду усіма перехідними формами, без порушення дозрівання (табл. 1). Показник активності лужної фосфатази високий у нейтрофільних гранулоцитах периферичної крові (ПК) та КМ. Цитогенетичне дослідження не виявило t(9;22). Проводилася диференціальна діагностика між ЛР нейтрофільного типу на тлі двобічної бронхопневмонії невідомого генезу та хронічними мієлопроліферативними захворюваннями (ХМПЗ). Щодо другого діагнозу були певні сумніви, оскільки паренхіматозні органи були незначно збільшеними, нещільної консистенції, але на тлі антибактеріальної терапії поступово зменшувалися лейкоцитоз і тромбоцитоз, відзначалася нормалізація показників лейкоцитарної формули (ЗАК (на 10-у добу): Ер – $2,89 \times 10^{12}/l$, Гб – 6,9 g/dl, Ле – $55,8 \times 10^9/l$, бласти – 0%, мцт – 0%, мтмц –

0%, базо – 0%, е – 0%, п – 1%, с – 47%, л – 50%, м – 2%, Тр – $381 \times 10^9/l$, ШОЕ – 17 mm/h). Препарати ПК та КМ консультовані у Референтній лабораторії НДСКЛ «ОХМАТДИТ», Інституті експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Е. Кавецького НАН України, у Клініці Святої Анни, м. Відень, Австрія (St. Anna Children's Hospital, Vienna, Austria). На наше прохання у віденській клініці виконано визначення фетального гемоглобіну (HbF). Отримано негативний показник. Діагноз ХМПЗ був запечений.

За клінічними показаннями неодноразово виконувалися РГТ ОГК (рис. 1 а-и). Дитина лікувалася з приводу двобічної бронхопневмонії, ймовірно, бактерійного генезу, не виключалася кашлюкова етіологія, також залишалася відкритим питання туберкульозу (ТБЦ) (тести на кашлюк та ТБЦ у дівчинки негативні). Мікробіологічні посіви: крові на гемокультуру росту не дав; у харкотинні виявлено *Candida albicans*, у наступних – *Pseudomonas aeruginosa*, згодом *Enterococcus faecalis*, *St. haemolyticus*, *Neisseria spp.* Незважаючи на інтенсивну багатокомпонентну антибактеріальну та противірусну терапію, спостерігалася негативна динаміка з ущільненням легеневої тканини із задіянням верхньої частки (рис. 1 б-ж). У батька хворої під час комплексного обстеження виявлено вогнищевий туберкульоз верхньої частки лівої легені. За час госпіталізації дитина неодноразово консультована інфекціоністом, фтизіатром. Особливості перебігу хвороби були наступними: наявність ЛР нейтрофільного типу (лейкоцитоз на старті $170,7 \times 10^9/l$ до $21,8 \times 10^9/l$ на тлі тривалої терапії), прогресування ДН на тлі терапії, аж до потреби переходу на штучну вентиляцію легень (ШВЛ), розвиток поліорганної недостатності, у т.ч. ниркової недостатності з розвитком вторинної ренальної артеріальної гіпертензії, вторинної метаболічної кардіоміопатії з недостатністю кровообігу I ст.; білково-енергетичної недостатності (25-а доба перебування – у БАК: ALT – 134,7 U/l, AST –

370,8 U/l, T.Bili – 5,1 mkmol/l, T.PROT – 51,0 g/l, Alb – 21,0 g/l, UN – 18,9 mmol/l, Crea – 204,8 mkmol/l, LDH – 6271,0 U/l, K – 5,4 mmol/l, Na – 146,0 mmol/l; (27-а доба) UN – 25,0 mmol/l, Crea – 366,0 mkmol/l, K – 3,8 mmol/l, Na – 140,0 mmol/l; загальний аналіз сечі (ЗАС): білок – 0,66 г/л, Ле – на 1/3 поля зору (пз), Ер – незмінні 10–25 у п.з.), резистентність до більшості застосованих антибіотиків. Усього призначалося 11 антибактеріальних препаратів (згідно із чутливістю: цефтріаксон+нетроміцин; меропенем+клерон; бісептол+далацин; роваміцин; фортум; тіенам; ципринол; рифампіцин) та антимікотична терапія: дифлюкан внутрішньовенно (в/в), перорально (п/о). Найкращий ефект отримано від терапії ципринолом. Також застосовувалися людський внутрішньовенний імуноглобулін (біовен-моно 5%), еритромаза, альбумін, парентеральне живлення, свіжозаморожена плазма (СЗП), дексаметазон, інфузійна терапія, посимптомна терапія. Дитина перебувала на стаціонарному лікуванні 67 днів. Після повторних консультацій ципринол замінено на рифампіцин. Хвора виписана із покращанням стану. З моменту виписки пацієнтка двічі була на контрольному огляді у ЗУСДМЦ. Згодом перебувала під спостереженням фтизіатра та дільничного лікаря, показники гемограми нормалізувалися цілком.

Клінічний випадок 2

Дівчинка, 3 міс., госпіталізована у відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії у листопаді 2018 р. зі скаргами матері на кашель та зміни в аналізі крові. З анамнезу захворювання: дитина захворіла приблизно за 10 днів до госпіталізації у ЗУСДМЦ. Хвороба дебютувала кашлем. Лікувалася за місцем проживання з приводу бронхообструктивного синдрому. Через загострення ДН та ССН та збільшення числа Ле у крові з $16,0 \times 10^9/l$ до $93,0 \times 10^9/l$ пацієнтка скерована до гематолога. Анамнез життя: дитина від 1-ї доношеної вагітності, фізіологічних пологів, народилася шляхом кесаревого розтину з масою 3760 г, вигодувалася грудьми. До госпіталізації не хворіла. Анамнез спадковий та алергологічний анамнез – не обтяжені. Профілактичні щеплення – БЦЖ, гепатит В у пологовому будинку. При госпіталізації загальний стан важкий, виразні ознаки загальної інтоксикації, гіпертермія. Віджива задовільна. Тургор тканин збережений. Макулонодулярний висип червоного та бурого кольору на шкірі (рис. 2), пелюшковий дерматит.



Рис. 2. Специфічне ураження шкіри у пацієнта №2

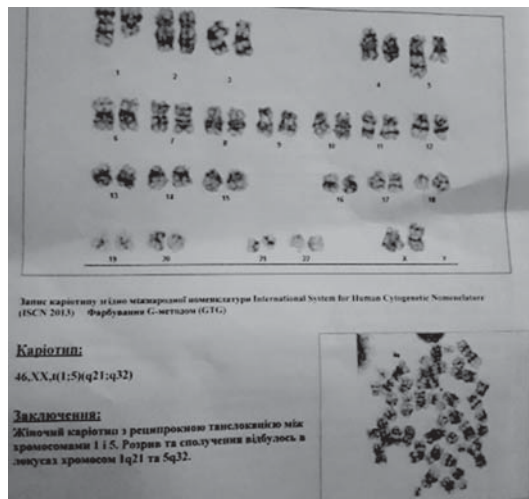


Рис. 3. Цитогенетичне дослідження у пацієнта №2. Каріотип 46 XX, t(1;5) (q21;q32). Транслокація між хромосомами 1 і 5. Розрив та сполучення відбулось в локусах хромосом 1q21 та 5q32

Над легеньми ознаки бронхообструктивного синдрому, з переважанням дрібноміхурцевих хрипів у верхніх відділах легень. ЧД 34/хв. Тони серця ритмічні, ЧСС 130/хв., SpO₂ 98%, АТ 90/55 мм рт.ст. Периферичні лімфовузли не збільшені. Живіт м'який, гепато- (+3,0 см) та спленомегалія (+3,5 см) з-під краю реберної дуги, щільної консистенції. Кістково-суглобова система візуально не змінена. Ентероколіт. Темп діурезу збережений. Менінгеальні симптоми відсутні. ВТ 1,5x1,6 см, злегка пульсує. Маса тіла 5,9 кг. ЗАК: Ер -3,18x10¹²/л, Гб - 9,1 g/dl, Ле - 120,58x10¹²/л, нормоцити (нрмц) - 3:100, мцт - 5%, мтмц - 1%, базо - 3%, е - 14%, п- 15%, с -35%, л - 12%, м - 15%, Тр - 258x10⁹/л, ШОЕ - 45 mm/h. МГ: гіперклітинний КМ, представлений усіма паростками гемопоезу, гранулоцитарний ряд усіма перехідними формами. Еозинофіли у значній кількості різного ступеня зрілості (табл. 1). Генетичне дослідження кісткового мозку: виявлено t(1;5) (q21;q32) (рис. 3) та не виявлено t(9;22)(q34;q11), картина гібридизації: nuc ish 9q34(ABLx2) 22q11 (BCRx2) [100].

У БАК: підвищення LDH - 701,0U/l, ALP - 841,0 U/l, Vit B12 - 1400,0 (N187-883,0), CRP≥12,0 mg/l, Ferritin - 749,0 ng/ml, при нормальному значенні Fe 20,0 mmol/l, інші показники, гуморальний та клітинний імунітет в нормі (IgA - 16,2 mg/100 ml, IgM - 347,5 mg/100 ml, IgG - 914,7 mg/100 ml, IgE - 6,2 U/ml (N<35,0); CD3 - 44%, CD4 - 23%, CD8 - 16%, CD19 - 6%, CD16/56 - 14%, CD4/CD8 - 1,3%). Виключено гепатит В, С, мікоплазму, Епштейна-Барр

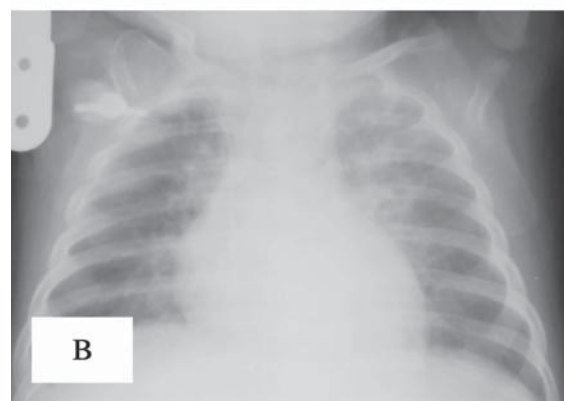
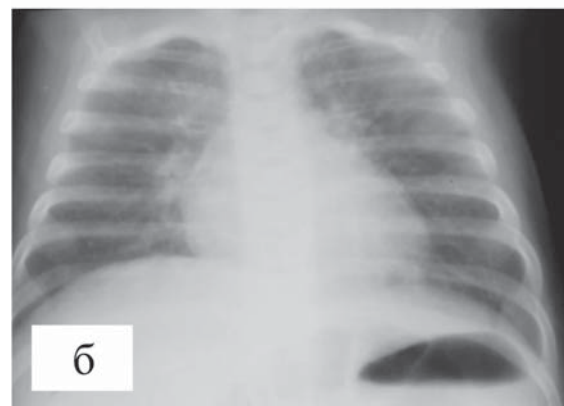
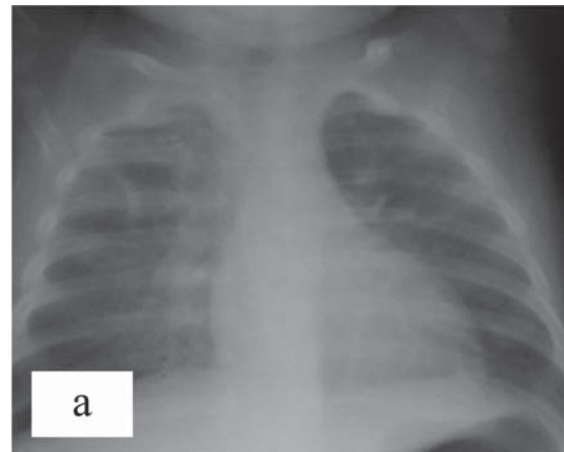


Рис. 4. Рентгенографія органів грудної клітки у пацієнта №2 у динаміці: а (20.11.2018) — явища бронхообструкції з посиленим легневим малюнком, більше справа; б (21.11.2018) — правобічна верхньодольова пневмонія; в (8.12.2018) — двобічна пневмонія

вірус, парвовірус В19, токсоплазмоз, кашлюк, туберкульоз, сифіліс, СНІД. Виявлено CMV-IgM (+); CMV ПЛР 5218,7 вірусних копій. На РГТ ОГК діагностовано: на 1-у добу - ознаки бронхообструкції (рис. 4-а), призначено в/в цефтріаксон, з позитивним ефектом, лихоманка припинилася через дві доби. На 6-у добу аскультаивно - правобічна верхньодольова пневмонія, що підтверджено на РГТ ОГК (рис. 4-б); на 7-у добу - відновилася гарячка, наростили прояви бронхообструктивного синдрому,

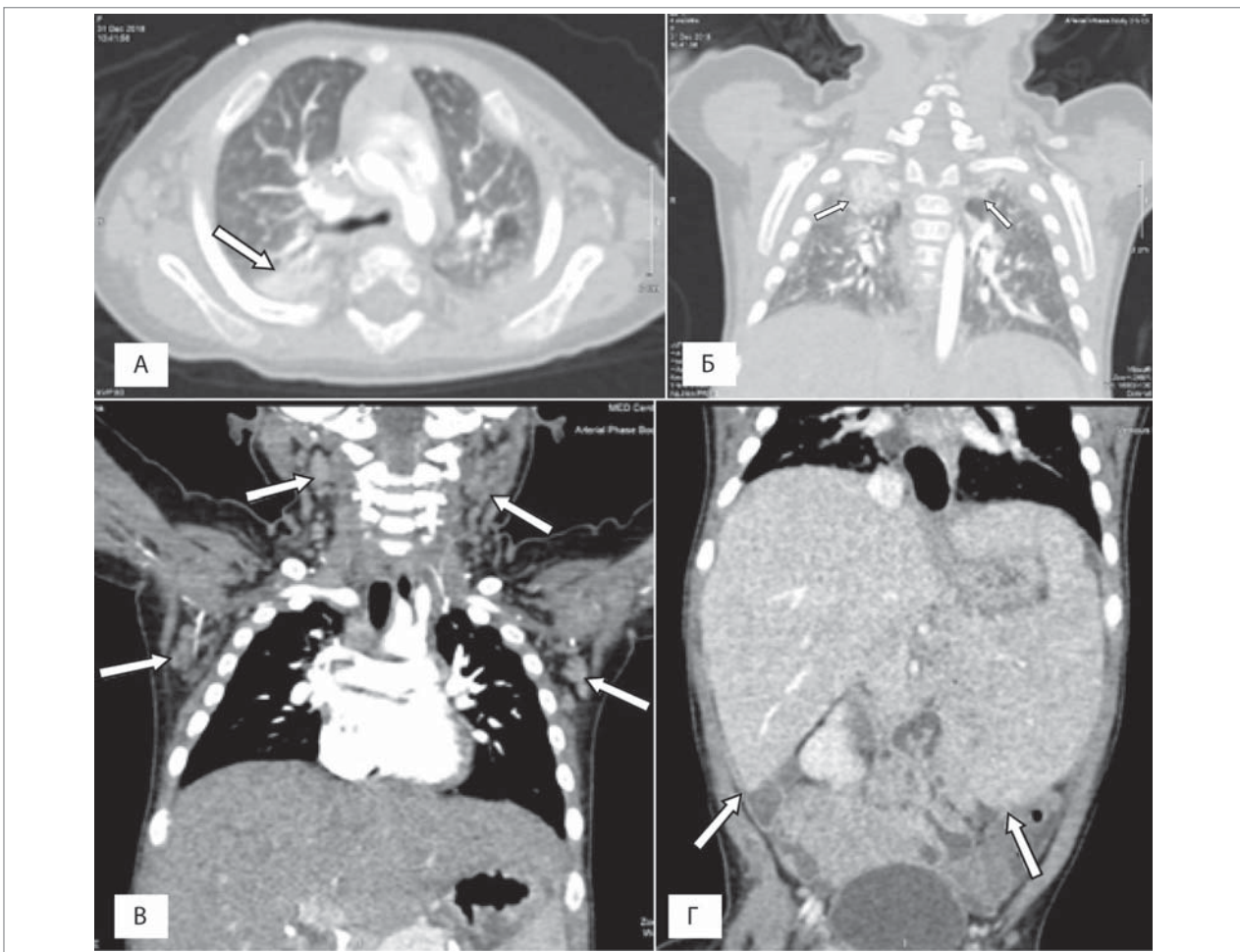


Рис. 5. Комп'ютерна томографія у пацієнта №2: а-б — ділянки ущільнення легеневої тканини; в — шийна аксиллярна лімфаденопатія; г — гепатоспленомегалія

рентгенологічно — ознаки двобічної пневмонії (рис. 4-в).

На комп'ютерній томографії (КТ) виявлено ділянки ущільнення легеневої тканини у верхніх частках обох легень, більше — на верхівці справа, гіперпневматизацію S3 зліва, шийну аксиллярну лімфаденопатію, гепатоспленомегалію (рис. 5 а-г).

При діагностично-санаційній бронхоскопії: анатомічна аномалія — гіперплазія хряща каріни, патології слизової оболонки не виявлено. Дослідження на туберкульоз (слиз промивних вод дихальних шляхів): ТБЦ ПЛР і бактеріологічно в нативних препаратах, квантіфероновий тест негативний. Мікробіологічні дослідження: кров (при госпіталізації) — *St. haemolyticus*, подальші посіви — негативні. Дослідження слизових виділень із зів'я — *Candida alb.* У мокротинні макроскопічно виявлялися грибові спори *Candida alb.*, пневмоцити карінії не було, поодинокі нейтрофіли, еозинофіли. Посів

з ротової порожнини: 5×10^6 *Enterococcus spp.*, 106 *Str. pneumoniae*, 106 *Candida alb.*; калу — 104–105 *Candida alb.*, через 1 міс. — *E. aerogenes* 100% 103–104. За важкістю перебігу хвороби та згідно із чутливістю лікування антибіотиками включало: в/в гепацеф-комбі, кларитроміцин п/о, в/в кубіцин, меронем, зівокс, тазпем, тієнам, мікамін, воріконазол в/в, еритромаза №3, IVIG (біовен-моно 5%). У динаміці відзначалася поява на шкірі нових щільних елементів («лейкемідів»), деякі з попередніх дещо посвітліла, але зовсім не зникали, із наростанням гепато- (+5,0 см) та спленомегалії (+7,5 см), утримувався гіперлейкоцитоз нейтрофільного характеру з еозинофілією, наростаюча тромбоцитопенія. Проведена відкрита біопсія утворів на шкірі. Гістологічне дослідження: у дермі та підшкірній жировій клітковині дифузні інфільтрати, які представлені клітинами типу моноцитів зі значною кількістю незрілих та зрілих еозинофільних і нейтрофільних грануло-

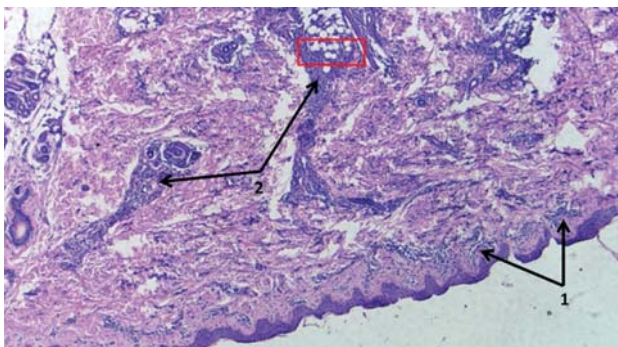


Рис. 6. Фрагмент ураженої шкіри при хронічній мієлопроліферативній неоплазії (ХММЛ) з еозинофілією та перебудовою PDGFR β : 1 — помірно виражений дифузний «лейкемоїдний» інфільтрат у сосочковому шарі дерми, 2 — виражений вогнищевий пухлинний інфільтрат у сітчастому шарі дерми та підшкірно-жировій клітковині переважно довкола додатків шкіри. Гематоксилін-еозин, $\times 40$

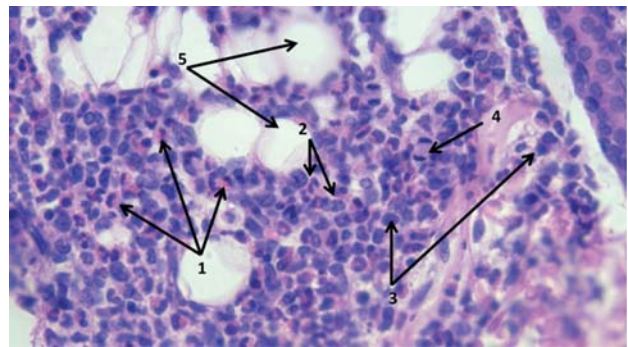
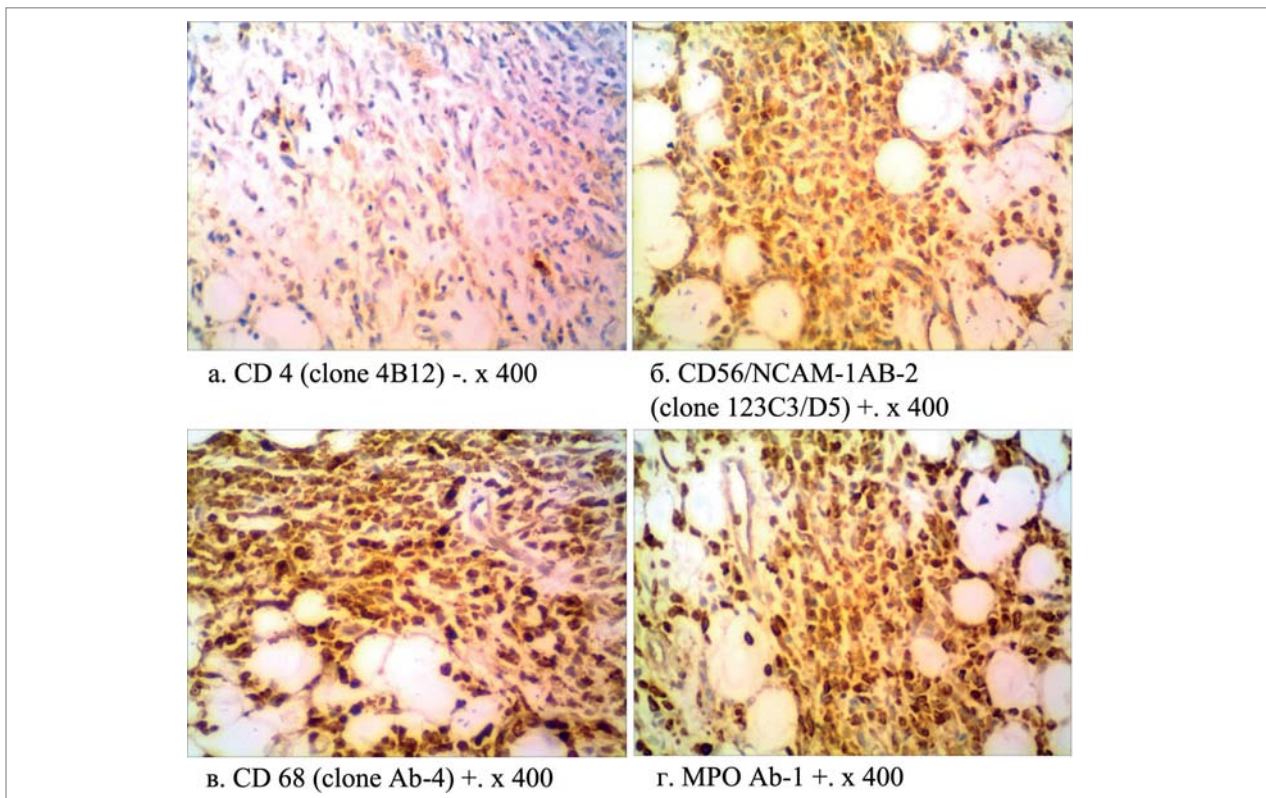


Рис. 7. Фрагмент **Рис. 6** (червона рамка). Густих (виражений) поліморфноклітинний пухлинний («лейкемоїдний») інфільтрат, який складається з численної кількості еозинофілів різного ступеня зрілості (1) — переважно зрілих, а також, у меншій кількості, еозинофільних мієлоцитів та промієлоцитів, крім цього, є також нейтрофіли (2), моноцити та їх попередники (3). Мітози у пухлинній клітині (4). Ліпоцити (5). Стрижень волосини (6). Гематоксилін-еозин, $\times 400$



а. CD 4 (clone 4B12) - . $\times 400$

б. CD56/NCAM-1AB-2 (clone 123C3/D5) +. $\times 400$

в. CD 68 (clone Ab-4) +. $\times 400$

г. MPO Ab-1 +. $\times 400$

Рис. 8. Розподіл імуногістохімічних реакцій у популяції пухлинних клітин в ураженій шкірі при ХММЛ з еозинофілією та перебудовою PDGFR β (клінічний випадок №2)

цитів (рис. 6, 7). Імуногістохімічне дослідження: CD56/NCAM-1AB-2 (Clone 123C3/D5) позитивна в пухлинних клітинах, Муерогохідаза (MPO) Ab-1 позитивна в пухлинних клітинах, CD4 (Clone 4B12) негативна в пухлинних клітинах, CD68 (Clone Ab-4) позитивна в пухлинних клітинах (рис. 8).

З огляду на клінічну картину, морфологічні особливості гемограми, мієлограми та результати гістологічного й імуногістохімічного дослідження, наявність транслокації t(1;5)

(q21;q32), t(9;22)(q34;q11) та еозинофілії, були підстави віднести захворювання до «мієлоїдних/лімфоїдних неоплазій з еозинофілією та перебудовою рецептора тромбоцитарного фактора росту альфа (PDGFR α), рецептора бета-фактора росту тромбоцитів (PDGFR β)», які можуть відповідати ХММЛ з еозинофілією, але й не заперечують ювенільний мієломоноцитарний лейкоз (ЮММЛ). З огляду на наростання проліферативного синдрому та рецидивний затяжний перебіг двобічної бронхопневмонії

Таблиця 2

Динаміка показників гемограми у пацієнта №2 на тлі призначення іматинібу

Показник	1-а доба	3-я доба	5-а доба	8-а доба	10-а доба	13-а доба	20-а доба	25-а доба	Через 1 міс.	Через 3 міс.
Еритроцити, $10^{12}/л$	2,61	3,4	3,46	3,37	3,24	2,95	4,52	4,42	6,5	4,67
Гемоглобін, g/dl	8,0	10,5	10,1	9,8	9,5	8,6	12,2	12,1	12,2	12,6
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	123,28	59,8	19,0	12,47	9,39	7,0	7,05	6,1	6,5	6,5
Бласти, %	0		0			0	0			0
Мієлоцити, %	1,0		1,0			0	0			0
Метамієлоцити, %	6,0		2,0			0	0			0
Базофільні, %	0		0			0	0			0
Еозинофільні, %	38,0		38,0			4,0	10,0		4,0	2,0
Еозинофільні, $\times 10^9/л$	46,84	26,1	7,22	3,47	1,52	0,28	0,71	0,47	0,26	0,13
Паличкоядерні, %	13,0		12,0			1,0	0		1	1
Сегментоядерні, %	26,0		20,0			30,0	23,0		22	20,0
Лімфоцити, %	13,0		23,0			47,0	61,0		63	70,0
Моноцити, %	3,0		4,0			10,0	6,0		10	7,0
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	100,0	81,0	96,0	104,0	147,0	219,0	196,0	233,0	318	273,0
Нормоцити на 100 клітин	2,0									
ШОЕ, мм/год	56,0		43,0			45,0	14,0	16,0	11	7

з бронхообструктивним синдромом, гіпертермію, що могли бути викликані основним захворюванням, дитині, згідно із сучасними поглядами [10,49,56], емпірично, а також керуючись рекомендаціями Р. Егбен та співавт. (2010) про застосування іматинібу, що є обґрунтованим навіть у осіб із відсутністю перебудови у генах PDGFR α чи PDGFR β [26], 4 січня 2019 р. призначено іматиніб у дозі 50 мг/добу.

На тлі призначеного лікування відзначалося покращання: з 4-ї доби дитина перестала гарячкувати, ознаки бронхообструкції суттєво зменшилися, відзначено зменшення розмірів паренхіматозних органів (печінка +4,0 см, селезінка +2,5 см з-під краю реберної дуги); поступове відновлення показників ЗАК, з повною нормалізацією на 25-у добу (табл. 2). Добре набирала вагу.

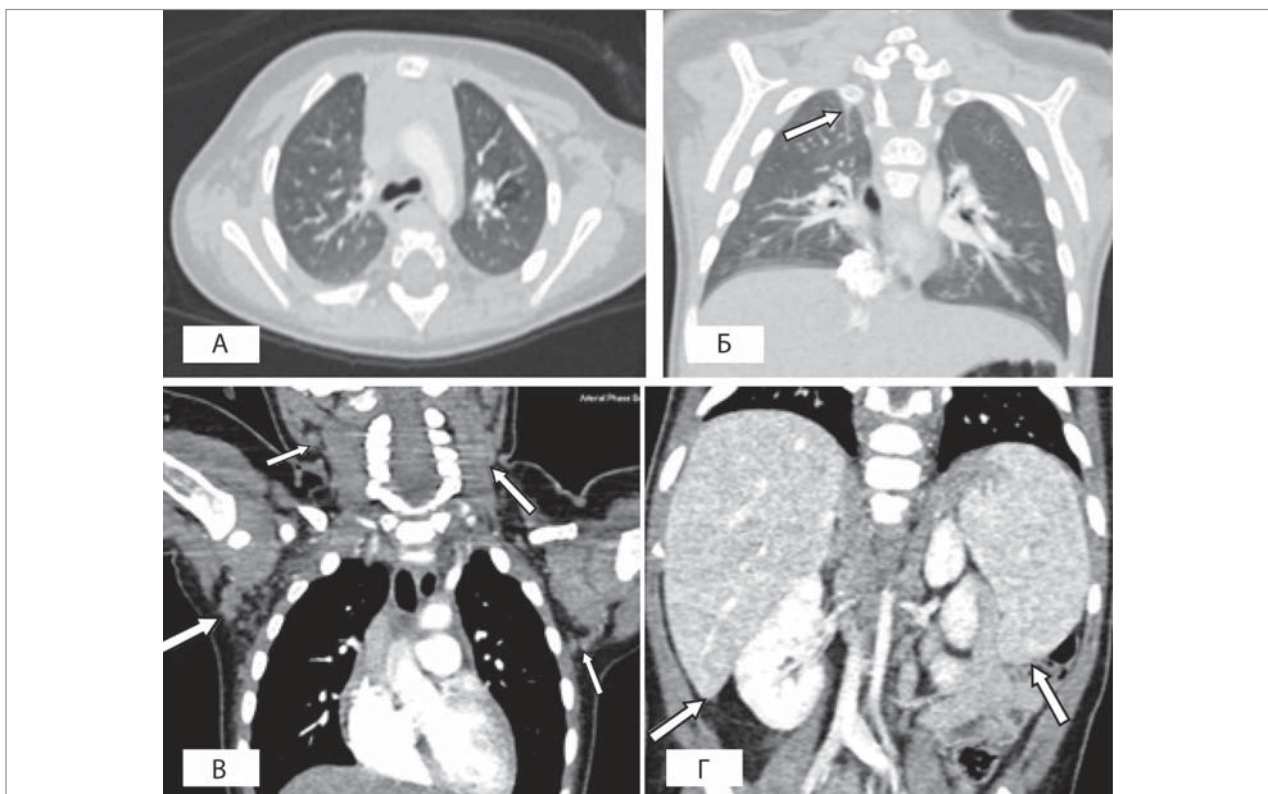


Рис. 9. Комп'ютерна томографія у пацієнта №2: а-б — регресія інфільтративно-специфічних змін у паренхімі легень; в — зменшення розмірів шийних та аксиллярних лімфатичних вузлів; г — регресія гепатолієнального синдрому (на тлі 3-місячного вживання іматинібу)

Тривала верифікація нозологічних одиниць ХМПЗ у дитини. Для цього за сприяння Doc. Simone Cesaro (Direttore U.O.C. Oncoematologia Pediatrica Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Piazzale Aristide Stefani 1, 37126, Verona) виконано молекулярно-генетичне дослідження периферичної крові у Павії, Італія (Prof. Cesare Danesino, dr.ssa Paola De Filippi Genetica, Policlinico San Matteo Via Forlanini 14, 27100, Pavia). Молекулярно-генетичні дослідження не виявили мутацій RPTNII, NRAS, KRAS та CBL (результат отримано 15.02.2019), тим самим заперечивши у дитини ювенільний мієломоноцитарний лейкоз (ЮММЛ). Натомість виявлено t(1;5)(q21;q32) TPM3- PDGFR β (Martina Pigazzi, Laboratorio di Oncoematologia pediatrica Dipartimento di Pediatria Via iustiniani 2, Padova) (результат отримано 7.04.2019), що підтвердило наявність у пацієнтки ХМПЗ/ХММЛ з еозинофілією. Дитина продовжує вживати імаїніб у тій самій дозі. Спостерігається нормалізація показників ЗАК (табл. 2), регресії проліферативного синдрому досягнуто через 3 міс. терапії, що підтверджено результатами КТ (рис. 9 а-г).

Клінічний випадок 3

Хлопчик віком три місяці госпіталізований у січні 2019 р. Хворів близько двох місяців. Хвороба дебютувала із загальною м'язовою гіпотонією, ентероколітом, сухою шкірою, впродовж місяця був поганий приріст ваги. Звернулися до педіатра після виявлення у ЗАК

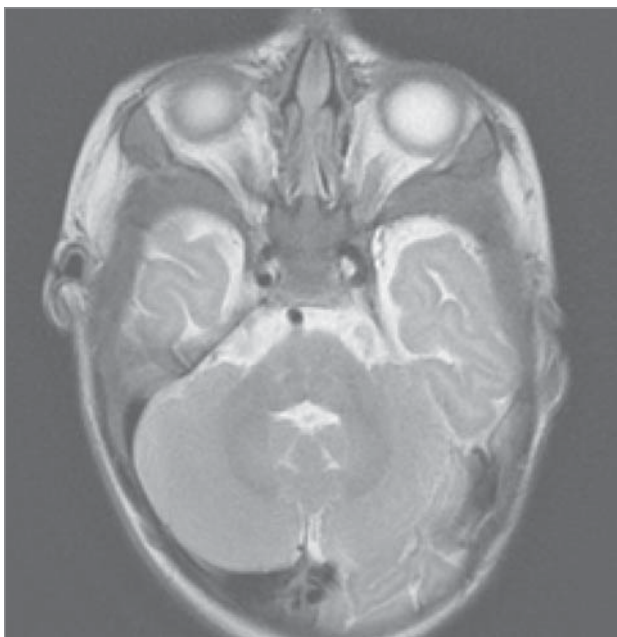


Рис.10. Магнітно-резонансна томографія голови, пацієнта №3: потовщення кісток черепа

змін. Анамнез життя: дитина від 1-ї доношеної вагітності, фізіологічних пологів, маса тіла при народженні 3300 г, вигодовується грудьми. Анамнез спадковий та алергологічний анамнез – не обтяжені. Профілактичні щеплення – БЦЖ. Дані об'єктивного обстеження. При госпіталізації загальний стан важкий. Віджива знижена. Тургор тканин знижений. Себорейний дерматит, пелюшковий дерматит. Над легеньми жорстке дихання. ЧД 32/хв. Тони серця ритмічні, ЧСС 140/хв., SpO₂ 99%, АТ 90/55 мм рт.ст. Периферичні множинні лімфовузли: підщелепові, надключичні, шийні, аксиллярні, лімфовузли з обох сторін 1,1–1,5 см. Живіт м'який, гепато- (+4,0 см) та спленомегаля (+3,5 см), органи щільні. Кістково-суглобова система візуально не змінена. Ентероколіт. Темп діурезу збережений. Менінгеальні симптоми відсутні. ВТ 1,5x1,8 см, на рівні кісток черепа. Маса тіла 5,1 кг. ЗАК: Ер – 3,98x10¹²/l, Гб – 10,7 g/dl, Ле -57,48x10⁹/l, нормоцити – 2:100, бласти – 7%, мц – 8%, мтмц – 3%, б – 6%, е – 5%. п – 8%, с – 37%, л – 19%, м – 7%, Тр – 88,0x10⁹/l, ШОЕ – 3 mm/h. У наступних аналізах крові моноцитоз перевищував 14–24%. У БАК: LDH – 442,0 U/l, ALP – 778,0 U/l, Fe – 17,4 mmol/l, Ferritin – 210,6 ng/ml, Vit B12 – 13514,0 ng/ml (N187-883,0), CRP<6,0 mg/l, інші показники та імунологічні дослідження в нормі: IgA – 34,0 mg/100 ml, IgM – 77,8 mg/100 ml, IgG – 477,4 mg/100 ml, IgE -3,07 U/ml (N<35,0); клітинний імунітет: CD3 – 60%, CD4 – 31%, CD8 – 24%, CD19 – 14%, CD16/56 – 11%, CD4/CD8 – 1,6%. У мієлограмі: нормоцелюлярний КМ; мегакаріоцити поодинокі; подразнений гранулоцитарний паросток, є ознаки дизгранулопоезу (табл. 1).

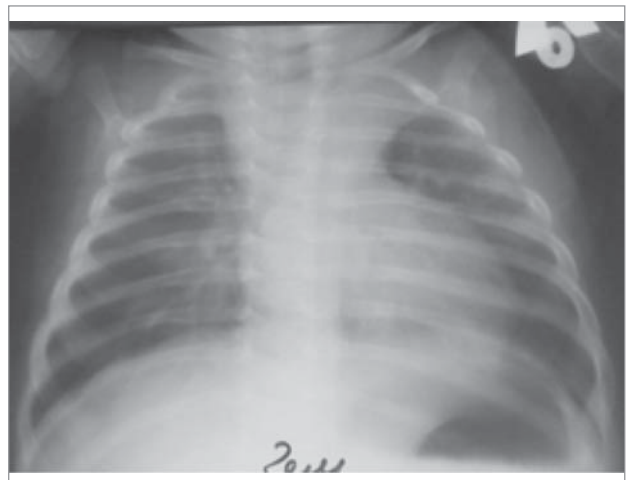


Рис. 11. Рентгенографія органів грудної клітки, пацієнт №3: лімфопроліферативний синдром середостіння, ателектаз S1-S2 зліва

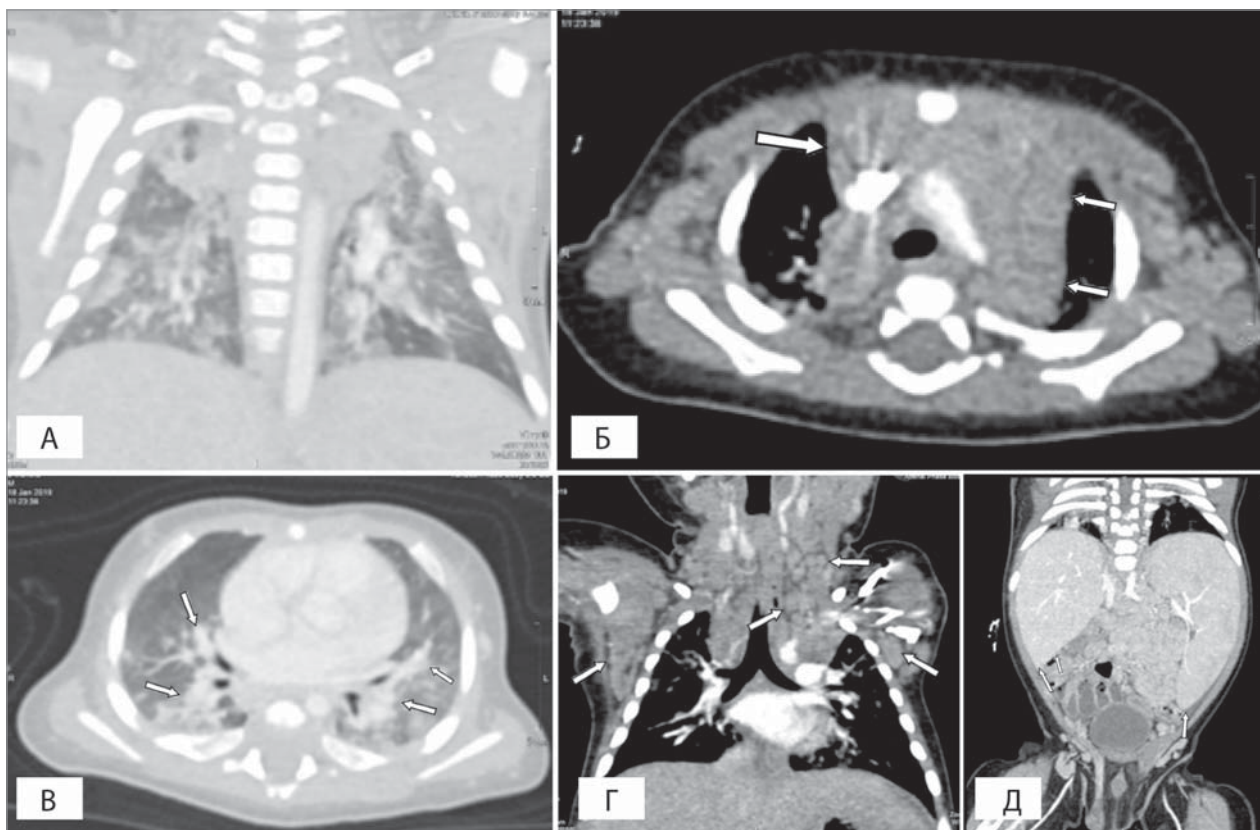


Рис. 12. Комп'ютерна томографія у пацієнт №3: а — ділянки ущільнення легеневої тканини та пухлинна маса у середостінні; б — пухлинна маса у середостінні; в — ділянки ущільнення легеневої тканини; г — шийна аксилярна лімфаденопатія; д - гепатоспленомегалія

Цитогенетичні дослідження КМ — нормальний чоловічий каріотип, 46 XY. Молекулярно-генетичне дослідження КМ: транслокація BCR/ABL t(9;22)(q34;q11), транслокація AML1/ETO t(8;21)(q22;q22) не виявлено; FISH дослідження: не виявлено BCR/ABL-гена. Картина гібридизації *pus ish 9q34(ABLx2)22q11 (BCRx2)* [100], не виявлено реаранжації MLL-гена. Картина гібридизації *pus ish (MLLx2)* [100]; не виявлено моносомію 5, делецію 5q-. Картина гібридизації *5p15.2(D5S23D5S721x2)5q33-34(CSFIRx2)* [100]; не виявлено моносомію 7, делецію 7q-. Картина гібридизації: *(D7Z1,7qter)x2* [100]. Із інфекцій виключено гепатит В, С, токсоплазмоз, туберкульоз, парвовірус В19, мікоплазмозу пневмонію, Епштейна—Барр вірус, сифіліс, СНІД. Знайдено CMV-IgM (+); CMV-IgG 183,61, CMV ПЛР 119,7 вірусних копій. Мікробіологічні дослідження: у крові *St. haemolyticus* (MRSН), згодом не було росту; дослідження слизових виділень із зів'я — *Candida alb.*; з носа поодинокі *St. epidermidis*; посів з ротової порожнини — 1×10^5 *Enterococcus spp.*, 1×10^5 *Str. pneumoniae*, 1×10^3 *St. haemolyticus*; із калу — *Klebsiella pn (100%)*, 1×10^3 *St. aureus*. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) голови: патоло-

гії головного мозку не виявлено, потовщені кістки черепа (рис. 10).

РТГ ОГК (рис. 11) та КТ-скрин: ділянки ущільнення легеневої тканини у дорзальних відділах обох легень, більше справа (рис. 12 а-в), гепатоспленомегалія (рис. 12-д), шийна, надключична, аксилярна лімфаденопатія (рис. 12-г), конгломерат медіастинальних лімфатичних вузлів (рис. 12-б).

Виконана відкрита біопсія аксилярних вузлів справа та трепанаційна біопсія КМ. Гістологічний висновок: у тканині лімфовузла, переважно в синусах, є дифузні інфільтрати, які представлені клітинами типу моноцитів зі значною кількістю незрілих та зрілих еозинофільних гранулоцитів (рис. 13, 14). Кістковий мозок в обох біоптатах гіперцелюлярний за рахунок проліфератів із клітин моноцитарного та гранулоцитарного типів, зі зниженою кількістю мегакаріоцитів. Імуногістохімічне дослідження: Муергоксидаз (МРО) Ab-1 — позитивна реакція в частині клітин пухлинної популяції, CD4 (Clone 4B12) — позитивна реакція в пухлинних клітинах, CD68 (Clone Ab-4) — позитивна реакція в пухлинних клітинах, CD20cy (Clone L26) — негативна реакція

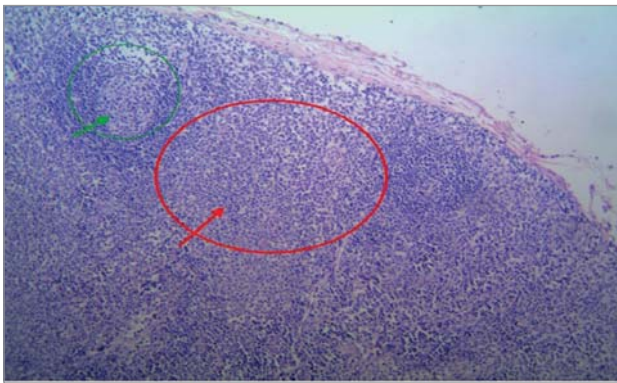


Рис.13. Пацієнт №3. Лімфатичний вузол при ЮММЛ. У червоному колі — пухлинна популяція клітин. Зелене коло зі стрілкою — збережений лімфоїдний фолікул нормальної гістологічної будови. Гематоксилін-еозин, x 100

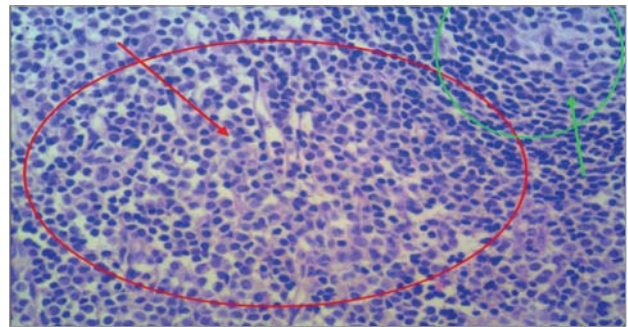
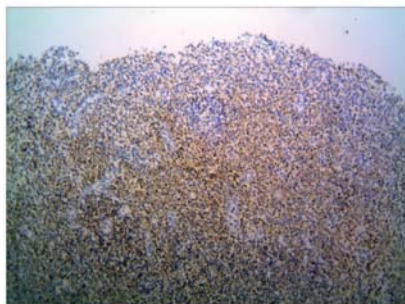
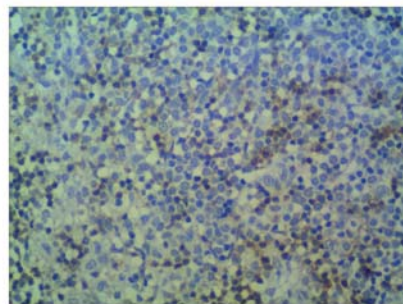


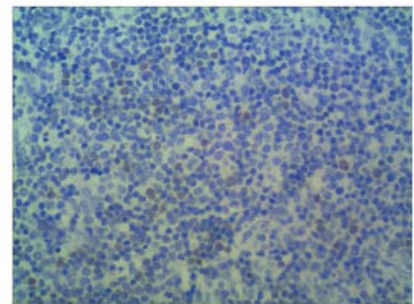
Рис.14. Фрагмент **Рис.13** Лімфатичний вузол при ЮММЛ. У червоному колі у міжфолікулярному просторі пухлинна популяція клітин — різного ступеня зрілості представники моноцитарного та гранулоцитарного рядів. Зелена стрілка спрямована на центр розмноження нормального лімфоїдного фолікула. Гематоксилін-еозин, x 400



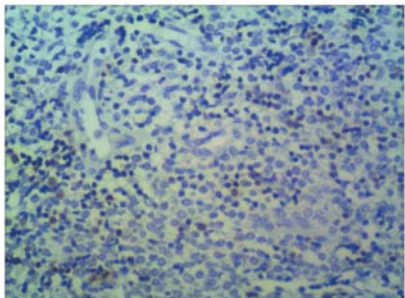
а. CD 4 (clone B12) +, x 100



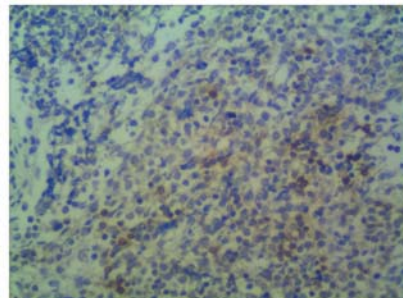
б. CD 3 (clone SP7) -, x 400



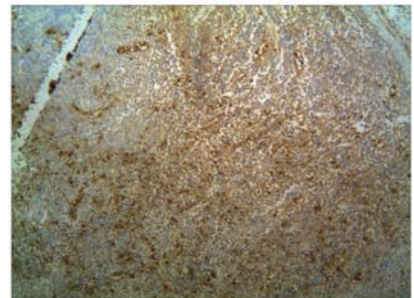
в. Tdt (clone SEN28) +, x 400



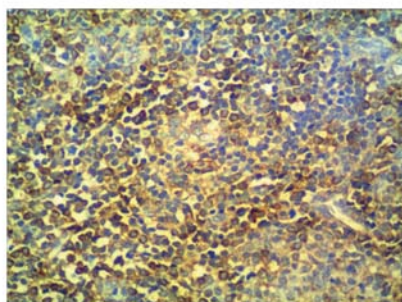
г. PAX 5 (clone SP34) -, x 400



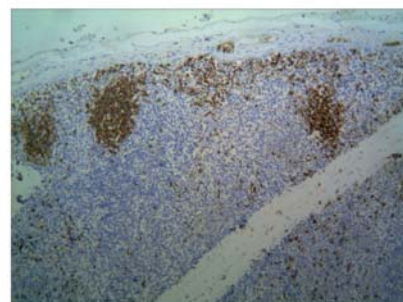
д. CD 10 (clone 56C6) +, x 400



е. MPO Ab-1 +, x 100



є. CD 68 (clone Ab-4) +, x 400



ж. CD 20cy (clone L26) -, x 400

Рис.15. Розподіл імуногістохімічних реакцій у популяції пухлинних клітин у лімфатичному вузлі при ЮММЛ (клінічний випадок №3)

в пухлинних клітинах, Рах-5 (Clone SP34) — негативна реакція в пухлинних клітинах, CD10/CALLA Ab-1 (Clone 56C6) — позитивна реакція в частині клітин пухлинної популяції, CD3 (Clone SP7) — негативна реакція в пухлинних клітинах, TdT (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase) (Clone SEN28) — позитивна реакція в частині клітин з морфологією бластів на фоні пухлинної популяції (рис. 15 а-ж).

Згодом отримано результати молекулярно-генетичного дослідження крові (від 20.02.2019 р.), яке виявило мутацію RPTNII гена (с.181G>A, р.Д61N). Мутацій NRAS, KRAS, CBL не знайдено, результат фетального гемоглобіну HbF — 3,9% (норма <2,0) (від 7.06.2019) (дослідження виконувалися в Італії за сприяння Doc. Simone Cesaro, Direttore U.O.C. Oncematologia Pediatrica Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Piazzale Aristide Stefani 1, 37126, Verona, виконано Prof. Cesare Danesino, dr.ssa Paola De Filippi Genetica, Policlinico San Matteo Via Forlanini 14, 27100, Pavia). Хворий відповідав усім критеріям для діагностики ЮММЛ [43] категорії 1: моноцитоз у крові >1000 в 1 мкл; бласти у крові і КМ <20%; спленомегалія; відсутність t(9; 22) і BCR/ABL-реаранжування, категорії 2: наявність мутації RPTN11 та категорії 3: підвищене значення HbF [43].

Дитина отримувала антибактеріальну посимптомну терапію. За час госпіталізації (40 днів) додала у вазі, регресували прояви себорейного дерматиту, утримувався лімфопроліферативний синдром. Перебуває у компенсованому стані. У ЗАК утримуються зміни: Ер — $4,24 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб — 11,3 g/dl, Ле — $22,46 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоцити — 12%, бласти — 3%, мц — 0%, мтмц — 0%, б — 2%, е — 9%, п — 7%, с — 35%, л — 20%, м — 23%, Тр — $126,0 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 4 mm/h.

Пацієнт готується до алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (алотГСК) від неродинного донора за кордоном.

Обговорення

У гематології виділено окремих тип патологічних реактивних змін складу крові, які подібні на картину при лейкозі та інших системних захворюваннях кровотворення пухлинного генезу, але не є проявом процесів, зумовлених проліферацією злоякісних бластних клітин, які отримали назву «лейкемоїдні реакції» (ЛР). Це — зворотні, вторинні, симптоматичні зміни у «білій» крові, які є реакцією кровотворної, лімфатичної та імунної систем організму на

різні захворювання [48,65]. Як і при лейкемії, так і при ЛР, виникає значне омолодження периферичної крові, аж до появи бластних клітин. Розвитку саме нейтрофільних ЛР сприяють наступні етіологічні фактори: інфекційні захворювання (бактеріальні, вірусні, грибові інфекції); сепсис, гнійні, гострі запальні процеси; гостра хірургічна, гінекологічна, урологічна патологія; гострі та хронічні отруєння, інтоксикації; системні захворювання сполучної тканини і системні васкуліти; злоякісні новоутворення; шок будь-якої етіології; гостра крововтрата, гемолітичний криз; вихід із агранулоцитозу; вплив фізичних факторів (хірургічне втручання, фізична травма, іонізуюча радіація, опікова хвороба тощо); ендокринологічні захворювання (тиреотоксикоз, гіперпродукція аденокортикотропного гормону (АКТГ) або глюкокортикоїдів); шкірні й алергічні захворювання (медикаментозна чи сироваткова хвороба та ін.); гостра та хронічна ниркова недостатність; тривале лікування глюкокортикоїдами; застосування препаратів гранулоцитарного і гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого факторів; вплив емоційних факторів (важка стресова ситуація) [1,3,6,20,35,39,40,46,48,57,60]. Саме з масивною загибеллю мікробних тіл і потраплянням у кров ендотоксину пов'язані підвищена продукція нейтрофільних гранулоцитів і викид у кров гранулоцитарного резерву КМ. При злоякісних новоутвореннях ЛР розвивається під впливом токсинів пухлини, продуктів її розпаду або метастазування пухлини в КМ. Унаслідок патогенетичного механізму продукції цитокінів пухлиною ЛР часто корелюється із розвитком захворювання; описані клінічні спостереження ЛР, регресія яких відбувалася спонтанно через 12–14 годин після видалення пухлини [3]. При тривалому застосуванні глюкокортикоїдів відбувається редукція надходження нейтрофілів із крові в тканини. При лікуванні колонієстимулюючими факторами вихід із агранулоцитозу презентується появою у периферичній крові на короткий час дозріваючих форм гранулоцитів, що пояснюється збільшенням їх продукції у КМ, із прискореним вивільненням і надходженням нейтрофілів із КМ у кров. У розвитку гострих нейтрофілозів найбільше патогенетичне значення мають викид катехоламінів, збільшення циркулюючих нейтрофілів за рахунок скорочення маргінального пулу, підвищений вихід нейтрофілів у периферичну кров з резер-

вного нейтрофільного фонду КМ [7]. ЛР є нещодавно задокументованим рідкісним явищем, із послідовністю поліорганичних запальних захворювань недоношених дітей з низькою вагою [65], при метастатичних ураженнях солідних пухлин (т.з. паранеопластичні лейкоїдні реакції) тощо [20,46].

Для ЛР не характерні ознаки пухлинної прогресії, властиві лейкозам, анемії ж і тромбоцитопенії при цих процесах не є наслідком метастатичного процесу. Так, при лейкоїї відзначається трансформація нормальної гемопоетичної клітини у пухлинну, а при ЛР — активація нормального гемопоезу і надходження у судинне русло надлишків «формених» елементів крові або пригнічення нормального гемопоезу і гальмування виходу в судинне русло певних клітин крові. Основними диференційно-діагностичними відмінностями ЛР від лейкозів є нормалізація ЗАК після усунення етіологічного фактора або стабілізації перебігу захворювання, що її викликало. Такі особливості у гемограмі ми спостерігали у першому клінічному випадку. Хоча у ЛР є риси подібності з лейкозами, однак етіопатогенетичної спільності у цих процесів немає. У першій дівчинки після тривалого курсу комбінованої антибактеріальної та протигрибкової терапії згодом нормалізувався склад периферичної крові. У неї, враховуючи клінічний перебіг хвороби і явища ДН та рентгенологічні зміни, проводилася диференціація між ЛР на кашлюк або туберкульоз. Цій дитині остаточно не вдалося верифікувати збудник, у посівах харкотиння визначалися спектри патогенів на різних етапах госпіталізації. Застосовувана терапія була поліетіологічною. Найбільшого ефекту досягнуто на тлі вживання ципрофлоксацину та згодом — рифампіцину. Враховуючи епідоточення, діагностований туберкульоз у батька, не виключали, що ЛР у хворій виникла на ґрунті специфічної туберкульозної двобічної бронхопневмонії.

У катаральному і спазматичному періодах кашлюка частіше відзначається лейкоцитоз ($(15,0-30,0) \times 10^9/l$ і навіть вище) з лімфоцитозом і моноцитозом [1,39]. Часом кількість лейкоцитів може досягати $(70,0-100,0) \times 10^9/l$ і вище, що вимагає диференціальної діагностики з лейкозом. Лейкоцитоз і лімфоцитоз можуть зберігатися близько 4–5 тижнів, після чого гемограма нормалізується [11,40,57]. Лімфоцитоз зумовлений впливом токсину, що виділяється збудником кашлюка. Цей ток-

син інгібує міграцію лімфоцитів з крові у лімфоїдну тканину [12].

При туберкульозі зміни гемограми залежать від клінічної форми захворювання [17,36,63,64]. Хронічна туберкульозна інтоксикація у дітей може супроводжуватися невеликим лейкоцитозом (іноді кількість лейкоцитів нормальна) із токсичною зернистістю нейтрофілів і лімфоцитозом. При туберкульозному плевриті також спостерігається лімфоцитоз. Зрідка (у 1–4% хворих) можлива лейкопенія при туберкульозі [64]. Гострий міліарний туберкульоз легень супроводжується відносним або абсолютним моноцитозом. У деяких пацієнтів із такою формою туберкульозу може бути різко виражений зсув лейкоцитарної формули вліво з появою бластів, промієлоцитів, що в ряді випадків вимагає виключення гострого лейкозу [60], можливий гіпертромбоцитоз [17], що мало місце у нашій першій пацієнтки. Часто міліарний туберкульоз легень супроводжує лімфопенія [45].

Диференціювати ЛР нейтрофільного типу потрібно насамперед із ХМПЗ. ХМПЗ — це група клональних гематологічних мієлоїдних розладів, які супроводжуються пухлинною трансформацією поліпотентної стовбурової клітини з наступною проліферацією мієлоїдних клітин, які тривалий час зберігають здатність до диференціювання. Усі захворювання цієї групи мають подібну клініко-гематологічну картину: практично безсимптомний початок; згодом — збільшення селезінки, наростають симптоми інтоксикації; проліферація усіх трьох паростків кровотворення призводить до гіперклітинності КМ і у периферичній крові — лейкоцитозу, тромбоцитозу, тромбоцитопенії, еритроцитозу чи анемії, виразність яких залежить від нозологічної форми та стадії ХМПЗ [8].

Провідним клінічним симптомом ХМПЗ є спленомегалія, селезінка пальпаторно щільної консистенції. Для ЛР значне збільшення селезінки не властиве, за винятком сепсису, але коли селезінка збільшена незначно, м'якої консистенції. Такі особливості збільшення і щільності селезінки ми спостерігали у наведених випадках. У другому та третьому клінічних випадках була гепатоспленомегалія зі значним ущільненням органів. У першій дівчинки гепатолієнальний синдром був помірним, без ущільнення органів (табл. 1). У хворих на ХМПЗ, при первинній діагностиці захворювання, у периферичній крові відзначається високий лейкоцитоз — понад $50-100 \times 10^9/l$,

у лейкоцитарній формулі — гіперплазія клітини гранулоцитарного ряду і навіть бласти. У більшості випадків при ЛР лейкоцитоз не перевищує $50 \times 10^9/l$ і в лейкоцитарній формулі зсув, як правило, до юних і одиничних мієлоцитів, паличкоядерних, кількість яких значно збільшена [1,3,6,35,57]. У двох дівчаток гіперлейкоцитоз становив понад $100 \times 10^9/l$, у хлопчика з ЮММЛ — понад $50 \times 10^9/l$. В усіх трьох дітей у гемограмі виявлялися зміни, притаманні ХМПЗ. Повідомляється, що в осіб із ЛР часто відзначається токсична зернистість нейтрофілів, що не властиво ХМПЗ, чого не було у жодного описаного пацієнта. У осіб, хворих на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) та ідіопатичний мієлофіброз (ІМФ), у периферичній крові часто діагностують гіпертромбоцитоз (при ІМФ може бути тромбоцитопенія) та анемічний синдром, що буває вкрай рідко при ЛР (за винятком ряду станів — сепсис, гостра постгеморагічна анемія) [1]. У першому клінічному випадку в гемограмі, окрім гіперлейкоцитозу понад $170 \times 10^9/l$ із омолодженням у лейкоцитарній формулі до бластів, спостерігався гіпертромбоцитоз більше $1300 \times 10^9/l$, гепатолієнальний синдром, які давали підстави запідозрити ХМПЗ, зокрема ЮММЛ або ХММЛ. Необхідно пам'ятати, що провідним при діагностиці ЛР є наявність основного захворювання (інфекція, пухлина, шок, токсемія, пошкодження тощо), при якому мають місце дані трансформаційні зміни в гемограмі. У двох наступних пацієнтів завдяки молекулярно-генетичному аналізу відбулася верифікація патологічного процесу, зміни у гемограмі були подібними, провідною була гіпереозінофілія.

Еозінофілією називаються стани, за яких абсолютне число еозінофільних лейкоцитів у крові перевищує $0,45 \times 10^9/l$. Еозінофіли — це гранулярні лейкоцити, які виявляються в крові й тканинах у здорових людей у невеликих кількостях. У нормі число еозінофілів у крові менше $0,35 \times 10^9/l$ (до 6% всіх лейкоцитів). Ці клітини виконують імунзахисну функцію проти гельмінтної інвазії, бактерій, вірусів, грибів. Еозінофіли беруть участь у реакціях гіперчутливості негайного типу, пов'язаних із гострою алергією, попереджають генералізацію імунної відповіді організму. Підвищення кількості еозінофілів понад $1,5 \times 10^9/l$ називається гіпереозінофілією [37]. Гіпереозінофілія може призводити до патологічного стану, що набуває рис окремої нозології. За етіологічними і патологічними факторами еозінофілії можна

розділити на реактивні (неклональні) і клональні, що супроводжують хвороби системи крові, при яких еозінофіли є частиною злоякісного клону. Реактивні еозінофілії зустрічаються частіше, ніж клональні [4,5,37]. Компоненти цитоплазми еозінофілів, вивільнюючись у кровотоку, спричиняють шкідливу дію на ендотелій, мієлінові нервові волокна і навколишні тканини, викликаючи ураження багатьох органів і систем, насамперед серцево-судинної та нервової [1,28,29]. У патогенезі захворювання надається значення проліферації еозінофілів у КМ, важливу роль при цьому відіграють Т-лімфоцити, які продукують еозінофілопоетичні цитокіни. Ураження органів і систем зумовлене впливом вмісту гранул еозінофілів — катіонними білками, пероксидазою, нейротоксинами та ін. Основними клінічними проявами гіпереозінофільного синдрому є: прогресуюча слабкість, погіршення апетиту, зниження маси тіла, біль невизначеної локалізації у животі, нудота, блювання, непродуктивний кашель; свербіж шкіри, можливий набряк Квінке; підвищення температури тіла, що супроводжується пітливістю, переважно вночі; збільшення печінки та селезінки; ураження серця (аритмії, порушення атріовентрикулярної провідності, розширення меж серця, застійна серцева недостатність), в основі якого лежить розвиток ендоміокардіального фіброзу; поява в легенях вогнищевих інфільтратів або дифузних інтерстиціальних змін, розвиток плевральних випотів; ураження нервової системи (запаморочення, головний біль, у важких випадках — марення, галюцинації, розвиток коматозного стану, при тривалому існуванні гіпереозінофільного синдрому — деменція). Можуть спостерігатися порушення зору, слуху, розвиватися периферичні неврити [4–6]. Основний і катіонний білки гранул еозінофілів мають цитотоксичний ефект на значну частину клітин організму, крім того, зв'язуючи гепарин, зменшують антикоагулянтну активність [1]. Тривала гіпереозінофілія будь-якої етіології може призводити до розвитку еозінофільної інфільтрації органів і тканин [4]. У зв'язку з цим необхідно якомога раніше діагностувати основне захворювання, яке призвело до розвитку гіпереозінофілії. У наведених другому та третьому клінічному випадках, на нашу думку, мало місце комбіноване ураження легень — інфекційне та проліферативне, у тому числі внаслідок еозінофільної інфільтрації. Підтвердженням цього є регресія інфільтра-

тивних змін у паренхімі легень на тлі прийому іматинібу у пацієнтки №2 на КТ (рис. 9 а-б).

Мієлодиспластичні та мієлопроліферативні розлади у дітей є менш поширеними, мають різні морфологічні, цитогенетичні особливості, прогностичні фактори та терапевтичні підходи, порівняно із дорослими. Після відкриття специфічної мутації – транслокації між 9 і 22 хромосомами – розпочалися активні пошуки генетичних дефектів при різноманітних онкологічних захворюваннях. Останніми роками відбулися значні зміни в розумінні розвитку інших Ph-негативних ХМПЗ, у тому числі тих, які супроводжуються еозинофілією. Є певна подібність із механізмами, що лежать в основі ХМПЗ та при ХМЛ, в утворенні мутантної форми білка з постійною тирозинкіназною активністю. Відкриття останніх 10 років призвели до перегляду класифікації ХМПЗ, їх діагностики та лікування. Раніше діагностика Ph-негативних ХМПЗ багато в чому будувалася на даних морфологічного дослідження біоптату. У 2008 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) створила нову основну категорію: «Мієлоїдні та лімфоїдні новоутворення з еозинофілією та аномаліями тромбоцитів». До основних діагностичних критеріїв ХМПЗ було включено наявність мутації *Jak2V617F*, а для встановлення варіанта клональних еозинофілій – обов'язкове дослідження перебудови в ділянках генів тромбоцитарного фактора росту альфа (*PDGFRα*), тромбоцитарного фактора росту бета (*PDGFRβ*) і рецептора фактора росту фібробластів-1 (*FGFR1*) [16]. У 2016 р. ця категорія була переглянута та доповнена в класифікації ВООЗ [13]. Чільне місце посіли молекулярно-генетичні методи.

На даний час досить добре вивчені мутації за участю генів, що кодують рецептори до тромбоцитарного фактора росту (*PDGFRα* і *PDGFRβ*). *PDGFRα* і *PDGFRβ* містять тирозинкіназний домен і в нормі активуються під дією тромбоцитарного фактора росту [66]. Остаточо не з'ясовано, чому спостерігається тільки еозинофілія за даного типу мутацій. При перебудові гена *PDGFRβ* найчастіше відбуваються транслокації за участю локуса 33 хромосоми 5. На хромосомі 5 розташовуються гени, що кодують цитокіни, які регулюють еозинофілопоез: інтерлейкіни 3, 5, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор [41]. Мієлоїдні та лімфоїдні новоутворення з еозинофілією та аномаліями рецепторів *PDGFRα*, *PDGFRβ* та *FGFR1*

є групою гематологічних новоутворень, які кодують конститутивно активовані тирозинкінази [23,26,32,33,34,47,51,56,59]. Виділення хворих з таким варіантом мутацій важливе з огляду на їх терапію, оскільки химерні білки *PDGFRα* [33,34,66], а також *PDGFRβ* [27,47,49] пригнічуються іматинібом, тому на сьогодні терапія першої лінії для таких хворих – це інгібітори тирозинкіназ.

Більшість пацієнтів зі злиттям генів *PDGFRβ* мають ХМПЗ, неоплазми типу мієлодиспластичний синдром (МДС)/мієлопроліферативне захворювання (наприклад, ХММЛ, атипова ХМЛ, ЮММЛ) або зрідка – мієлоїдна бластна фаза/вторинна гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ). Мієлопроліферативні та лімфоїдні новоутворення, пов'язані з перегрупуванням генів *PDGFRα*, *PDGFRβ* та *FGFR1*, утворюють три рідкісні специфічні групи захворювань, які мають деякі спільні ознаки, а також відмінності. Але незмінною особливістю є еозинофілія. Виявити перебудову генів можна за допомогою: *fluorescent-in situ-hybridization* (FISH) або *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR), оскільки кілька генів, що кодують еозинофілопоетичні цитокіни (наприклад, *IL-3*, *IL-5*, *GM-CSF*), містяться, наприклад, при перебудові гена *PDGFRβ* у ділянці хромосоми 5q31-33 [56]. Підвищені рівні триптази та/або вітаміну B12 у сироватці можуть спостерігатися при мієлоїдних новоутвореннях, особливо у випадках із перебудовою генів *PDGFRα* або *PDGFRβ* [38,62]. У сироватці крові пацієнтів 1 та 2 ми теж виявили значне підвищення значення вітаміну B12.

На думку А. Reiter зі співавт. (2017) [56], незважаючи на те, що сучасна класифікація мієлоїдних новоутворень з еозинофілією здебільшого ґрунтується на молекулярних маркерах, діагностика все ж повинна корелюватися із комбінацією гістоморфології та клінічних і лабораторних критеріїв. Фактично жоден із молекулярних маркерів не пов'язаний з єдиним фенотипом. Наприклад, *FIP1L1-PDGFRα* може зрідка асоціюватися з Т-лімфобластною лімфомою/лейкемією, незважаючи на те, що зазвичай презентується як хронічний мієлоїдний новоутвір з еозинофілією; аналогічно, перегрупування *PDGFRβ* може призвести до спектра мієлоїдних новоутворень. Кожен із генів *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3* і *ABL1* пов'язаний з різноманітними нозологіями, включаючи В- або Т-клітинні лімфоїдні лейкемії/лімфобиоми або хронічні, або *de novo*/вторинні гострі міє-

лоїдні лейкої з еозинофілією чи без неї. Цілком ймовірно, що фактори, такі як гермінальні алелі сприйнятливості (germline susceptibility alleles) пацієнтів і фактори захворювання (наприклад, набір набутих соматичних пухлинних мутацій і субклонів), сприяють гетерогенності захворювань. Хоча класифікація ВООЗ є надзвичайно важливою основою для стратифікації еозинофільних новоутворень, лікуючий лікар зобов'язаний враховувати як клініко-патологічні, так і молекулярні критерії для уточнення діагностики та прогнозування захворювання й встановлення відповідного плану лікування [56]. У наведених нами другому та третьому випадках діагностика ґрунтувалася на комбінації клінічних, гістологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних методів.

Ще у 1992 р. описано ХМПЗ з еозинофілією та фіксованою хромосомною поломкою в локусі 8p11-12 із залученням гена FGFR1, який розташовується саме на хромосомі 8 у локусах p11 і p12 і має 19 екзонів [59]. Партнерами гена FGFR1 при транслокаціях можуть бути різні гени. Вже описано сім генів, які при злитті з FGFR1 кодуєть химерні білки з тирозинкіназною активністю. Мієлоїдні пухлини, асоційовані з перебудовою гена FGFR1, погано піддаються терапії в даний час: химерні білки за участю гена FGFR1 стійкі до відомих інгібіторів тирозинкіназ. При лікуванні використовують поліхіміотерапію (ПХТ), за допомогою якої вдається отримати тільки часткову відповідь або стабілізацію захворювання. Хворі гинуть у середньому через 1,5 року від початку захворювання. J. Chen та співавт. (2004) вважають, що тільки застосування алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ало-ТТСК) або мідостауріну дає надію уникнути ранньої смерті у цій когорті хворих [21]. Однак виявлення мутації, що лежить в основі даного захворювання, дозволяє вести активний пошук таргетної терапії — інгібітора білка, що кодується геном ZNF198-FGFR1. Відкриття нових перебудов генів, пов'язаних з еозинофілією, далі допоможе нам зрозуміти молекулярну патобіологію цих захворювань і допомогти у розвитку інгібіторів малих молекул, які пригнічують дерегуляцію кровотворення [59].

Іматиніб є терапією першої лінії у пацієнтів з аномаліями PDGFR α [26,33] і PDGFR β [10,23,26,41], тоді як пацієнти зі злиттям FGFR1 не відповідають на цю терапію і мають поганий прогноз [49]. У більшості літературних джерел терапевтична доза іматинібу коли-

вається від 100 до 400 мг [23,26,33,41]. У даний час не існує певних рекомендацій щодо конкретного дозування та тривалості терапії іматинібом для цієї групи пацієнтів [10]. Повідомляється, що тривале лікування іматинібом може призвести до серцевої токсичності, тому дуже важливо визначити мінімальну ефективну дозу іматинібу, необхідну для підтримки ремісії захворювання [24,33]. G. Helbig зі співавт. (2008) вважають, що одноразова щотижнева доза іматинібу є достатньою для підтримки ремісії у пацієнтів із перебудовою гена FIP1L1-PDGFR α . Крім того, відповідь залишалася стабільною впродовж усього періоду лікування із повною ремісією у 100% пацієнтів, але при припиненні лікування іматинібом хвороба повторювалася [33]. Таке повідомлення є важливим також і з економічної точки зору, оскільки ці препарати є дорогими. Зазначається, що є частина пацієнтів з гіпереозинофілією із ХМПЗ, але без перебудови генів PDGFR α чи PDGFR β , які мають також добру відповідь на терапію іматинібом. На думку P. Erben та його колег (2010), обґрунтованим є випробування іматинібу навіть в осіб із таким негативним генетичним результатом [26]. У нашому другому клінічному випадку молекулярно-генетичне дослідження виявило t(1;5)(q21;q32) [41]. Після вивчення ряду вищезгаданих публікацій, враховуючи важкість стану дитини із швидким прогресуванням лімфопроліферативного процесу, гіпереозинофілії, прийнято рішення розпочати терапію іматинібом до отримання результатів молекулярно-генетичного дослідження (виявлення ТРМЗ-PDGFR β -мутації). Доза препарату нами була вибрана емпірично, оскільки на час старту застосування медикаменту дівчинці виповнилося лише чотири місяці. Терапія іматинібом у дозі 50 мг/добу дала позитивний клініко-лабораторний ефект (табл. 2).

ЮММЛ — це клональне гемопоетичне захворювання дитячого віку, що характеризується проліферацією гранулоцитарної і моноцитарної клітинних ліній [42,43,53,54]. Відповідно до сучасної класифікації ВООЗ, ЮММЛ відносять до групи так званих мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворювань — клональних гемопоетичних неоплазій, які включають в себе захворювання, що мають водночас і диспластичні, і проліферативні характеристики [42,43,54,66]. Частота захворюваності становить приблизно 1,2 на 1 млн дітей на рік, це близько 1,6–2,4% серед гематологічних нео-

плазій дитячого віку [15,43,61]. ЮММЛ зустрічається переважно у дітей, молодших за чотири роки. Вік на момент встановлення діагнозу коливається від одного місяця до раннього підліткового віку, проте у 75% випадків ЮММЛ реєструється у дітей віком до трьох років. Медіана віку, за різними даними, становить від 1,1 до 2,5 року, при цьому 35–40% — це діти віком до року, 26% пацієнтів із ЮММЛ — старші за три роки і лише 4% — старші за п'ять років. Відзначається чітке переважання хлопчиків щодо дівчаток у співвідношенні 2:1,31. Макулярно-папульозний висип на шкірі зустрічається у 35% хворих на ЮММЛ. При ЮММЛ є показові зміни у гемограмі: лейкоцитоз із абсолютним моноцитозом, анемією і тромбоцитопенією є універсальними для діагностики, на відміну від морфології КМ. Хоча кількість тромбоцитів є змінною, можлива помірна тромбоцитопенія. Число лейкоцитів у 30% випадків перевищує $50 \times 10^9/l$, у 7% пацієнтів зустрічається понад $100 \times 10^9/l$. Інколи у пацієнтів виявляється незначна базофілія. Число еозинофілів, зазвичай, у нормі, можлива помірна еозинофілія або ж гіпереозинофілія ($\geq 1,5 \times 10^9/l$). «Гіпереозинофільні» випадки ЮММЛ можуть нагадувати випадки ХМПЗ із еозинофілією, пов'язаною зі специфічними цитогенетичними/молекулярно-генетичними аномаліями із перебудовою генів PDGFR α або PDGFR β , які розглядаються окремо від ЮММЛ. У гемограмі у хворих на ЮММЛ нерідко виявляється анемія, яка є часто нормоцитарною, іноді — макроцитарною. Нерідко можуть спостерігатися атипові, великі форми тромбоцитів. Підвищення HbF з віком є головною характеристикою ЮММЛ, за винятком осіб із моносомією 7, оскільки майже усі діти цієї групи мають нормальне значення HbF. У третьому клінічному випадку показник HbF був підвищеним. Моносомія 7, як єдина аномалія, присутня у 25–30% пацієнтів із ЮММЛ, 10% мають інші цитогенетичні аберації, а у 60% виявляється нормальний каріотип [1,52,53,54]. При ЮММЛ до 90% пацієнтів мають вроджені чи набуті мутації RPTN11, KRAS, NRAS, CBL, NF1, що активують у клітині RAS/MAPK-сигнальні шляхи [44]. Вказані молекулярні характеристики сприяли відкриттю групи генетичних синдромів: «нейро-кардіо-фацио шкірні синдроми» (Neuro-cardio-facio cutaneous syndromes, NCFCS) або RAS-патії (RASopathies). Найчастіше зустрічаються нейрофіброматози 1-го типу (neurofibromatosis type I, NF1),

викликані мутаціями NF1 і RPTN-11 відповідно. Ці синдроми мають загальні клінічні ознаки, включаючи схильність до розвитку злоякісних новоутворень, серед яких особливе місце посідають мієлопроліферативні стани [43]. Мутації CBL є генетичною підгрупою ЮММЛ. Їх виявлено у 40% осіб, які не мають NF1, RAS або RPTN11 мутацій, що відповідає від 10% до 15% пацієнтів із ЮММЛ загалом. Мутації CBL є переважно аутосомно-домінантними. Діти з мутаціями CBL можуть піддаватися згодом ризику розвитку судинних захворювань, а деякі можуть мати затримки розвитку [53]. F. Locatelli зі співавт. (2015) [43] повідомляють критерії верифікації діагнозу ЮММЛ (поділяються залежно від наявності таких симптомів): категорія 1 (виявлення всіх ознак із нижченаведених): моноцитоз в крові >1000 в 1 мкл; бласти в крові й КМ $<20\%$; спленомегалія; відсутність t(9; 22) і BCR/ABL-реаранжування; категорія 2 (виявлення хоча б однієї ознаки): соматична мутація RPTN11 або KRAS, або NRAS; діагноз NF-1 або вроджена мутація NF-1; вроджена мутація CBL або втрата гетерозиготності CBL; категорія 3 (виявлення хоча б двох ознак): моносомія 7 хромосоми або інші цитогенетичні зміни; підвищення вікового рівня фетального гемоглобіну; циркулюючі в крові попередники мієлопоезу; спонтанне зростання або гіперчутливість до ГМ-КСФ при культивуванні; гіперфосфорилування STAT5. У наведеному нами третьому клінічному випадку змін у каріотипі пацієнта не знайдено, але наявні усі згадані критерії 1-ї категорії, виявлено соматичну мутацію RPTN11, підвищення вікового рівня фетального гемоглобіну.

При ЮММЛ проведення ало-ТГСК є методом вибору. Однак серед пацієнтів із ЮММЛ при визначенні показань до ало-ТГСК особливу увагу заслуговують діти з вродженою мутацією RPTN11 та CBL, з огляду на можливу у них спонтанну регресію проявів мієлопроліферативного захворювання, незважаючи на тривалу, іноді впродовж кількох років, персистенцію мутації [43]. На противагу цьому, особи із ЮММЛ соматичними RPTN11, KRAS і більшістю з мутацій NRAS та з NF1, мають поганий прогноз, швидко помирають без ало-ТГСК. Рання ало-ТГСК є єдиним методом лікування в таких випадках. Доведено, що у дітей із низькою кількістю тромбоцитів ($<33 \times 10^9/l$), віком понад чотири роки і високим HbF ($>15\%$) прогнозоване погане виживання. Бластна трансформація трапляється нечасто,

і більшість нелікованих пацієнтів гинуть внаслідок лейкемічної інфільтрації, що призводить до недостатності органів. Ризик рецидиву є високим, незалежно від виду ало-ТГСК: від сімейного або неродинного донора, або ж після трансплантації пуповинної крові. Рецидив хвороби спостерігається у до 40% пацієнтів і часто в середньому від 2-х до 4-х місяців після ало-ТГСК. Тоді слід якомога швидше запропонувати другу трансплантацію з тим самим або альтернативним донором, яка є ефективною у третини пацієнтів [43]. Молодший вік при ало-ТГСК, чоловіча стать, низький HbF і низький відсоток бластів у КМ прогнозують краще виживання, тоді як розміри селезінки і наявність моносомії 7 не мають прогностичного значення у таких осіб [42].

Виконання ТГСК при ЮММЛ асоційоване з 10–20% ризиком трансплантаційної смертності і у 30–40% — рецидивом захворювання [31,42]. Для підготовки пацієнтів з ЮММЛ до ало-ТГСК можливе застосування низьких доз хіміотерапії (ХТ) — 6-меркаптопурин \pm 13-цис-ретиноєва кислота [19], цитозин-арабінозид \pm 13-цис-ретиноєва кислота [9]. Існує думка, що призначення високодозової ХТ доцільне при прогресуванні захворювання з метою підготовки до ало-ТГСК [2,18]. На переконання В. Gustafsson та співавт. (2011), інтенсивна ХТ переважно є неуспішною при ЮММЛ через підвищений ризик смерті, пов'язаної з лікуванням [30]. Таким хворим властива короткочасна ремісія із довготривалим виживанням менше 10%. Автори вважають, що застосування низьких доз ХТ (6-меркаптопурин самостійно або у поєднанні з цитарабіном) у пацієнтів із ускладненнями від гіперлейкоцитозу, органомегалії або легеневих інфільтратів, може мати частковий ефект [30].

Висновки

ХМПЗ та ЛР нейтрофільного типу мають подібний дебют хвороби, зміни у ЗАК. За допомогою цитологічного дослідження гемограми та мієлограми важко розрізнити ці патологічні стани. Стосовно ЛР важливо своєчасно встано-

вити етіологію в кожному конкретному випадку, провести диференціальну діагностику, що дасть можливість верифікувати основне захворювання, яке призвело до розвитку цього патологічного стану, і якомога раніше застосувати раціональне лікування основного процесу. ХМПЗ, пов'язані з еозинофілією, є надзвичайно рідкісними захворюваннями у дітей, клінічно та лабораторно подібними. Діагностувати хворобу можливо завдяки комплексним засобам: у кореляції клінічної презентації із комбінацією гістоморфологічного, імуногістохімічного, цитогенетичного, молекулярно-генетичного досліджень та клінічних і лабораторних критеріїв. Остаточна верифікація нозологічних одиниць ХМПЗ можлива лише за допомогою молекулярно-генетичного дослідження. Виникає необхідність впровадження із розширенням спектра визначення відповідних лабораторних методів (ПЛР, FISH) у регіональних клініко-діагностичних центрах для правильної діагностики окремих нозологічних форм ХМПЗ. Лікування іматинібом у дітей із t(1;5)(q21;q32) та перебудовою гена *TPM3-PDGFR β* дає шанси на одужання з отриманням гематологічної ремісії. Іматиніб слід рекомендувати як перше лікування цих пацієнтів. Для надання фахової медичної допомоги пацієнтам із ЮММЛ слід розвивати неродинну ало-ТГСК в Україні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Висловлюємо щире подяку за допомогу у виконанні лабораторних досліджень у 1-му клінічному випадку Andreas Zoubek, St. Anna Children's Hospital, Vienna, Austria; молекулярно-генетичних досліджень дітям із ХМПЗ: Dott. Simone Cesaro, Direttore U.O.C. Oncoematologia Pediatrica Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Piazzale Aristide Stefani 1, 37126, Verona, Prof. Cesare Danesino, dr.ssa Paola De Filippi Genetica, Policlinico San Matteo Via Forlanini 14, 27100, Pavia, Martina Pigazzi, Laboratorio di Oncoematologia pediatrica Dipartimento di Pediatria Via iustiniani 2, Padova.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Vorobyov AI. (2003). Hematology manual. In 3 vol. (3th ed.). Vol. 2. Moscow: Newdiamed: 277 [Вороб'єв АІ. (2003). Руководство по гематологии: в 3-х т. 3-е изд. Т.2. Москва: Ньюдиамед: 277].
2. Maschan MA, Khachatryan LA, Skvortsova YuV et al. (2011). Hematopoietic stem cell transplantation in juvenile myelomonocytic leukemia: analyse one centre experience and literature review. *Oncohematology*. 1: 45–55 [Масчан МА, Хачатрян ЛА, Скворцова ЮВ и др. (2011). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ювенильном миеломоноцитарном лейкозе: анализ опыта одного центра и обзор литературы. *Онкогематология*. 1: 45–55].
3. Meshcheryakov AA. (2009). Leukemoid reaction in solid tumors: a case report and review of literature. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2: 56–58 [Мещеряков АА. (2009). Лейкемоидная реакция при солидных опухолях: клиническое наблюдение, обзор литературы. *Клиническая онкогематология*. 2: 56–58].
4. Mikhaylova NB, Afanasyev BV. (2007). Hypereosinophilic syndrome. *Clinical Oncohematology*. MA. Volkova (Editor). Moscow: Meditsina: 631–644 [Михайлова НБ, Афанасьев БВ. (2007). Гиперэозинофильный синдром. *Клиническая онкогематология*. МА. Волкова (ред.). Москва: Медицина: 631–644].
5. Mikhaylova NB, Afanasyev BV. (2009). Clonal eosinophilia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2: 1–10 [Михайлова НБ, Афанасьев БВ. (2009). Клональные эозинофилии. *Клиническая онкогематология*. 2: 1–10].
6. Novikova IA. (2013). Clinical and laboratory hematology. IA Novikova, SA Hoduleva (Eds.) Minsk: Vvisheyshaya shkola: 446 [Новикова ИА. (2013). Клиническая и лабораторная гематология. ИА Новикова, СА Ходулева (ред.). Минск: Высшая школа: 446].
7. Okorokov AN. (2001). Diagnosis of internal diseases. Vol.4. Moscow: Meditsinskaya literatura: 502 [Окороков АН. (2001). Диагностика болезней внутренних органов. Т.4. Москва: Медицинская литература: 502].
8. Sokolova NA, Savina MI. (2011). Changes in presentation of the pathogenesis of Ph-negative myeloproliferative diseases. *Molodoy ucheniy*. 5(2): 216–219 [Соколова НА, Савина МИ. (2011). Изменения в представлении о патогенезе Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний. *Молодой ученый*. 5(2): 216–219].
9. Khachatryan LA, Maschan MA, Samochatova EV et al. (2008). Differentiation therapy using 13-cis-retinoic acid and low doses of cytosine-arabioside in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Oncohematology*. 1–2: 34–38 [Хачатрян ЛА, Масчан МА, Самочатова ЕВ и др. (2008). Дифференцировочная терапия с использованием 13-цис-Ретиноевой кислоты и низких доз цитозин-арабинозида у детей с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом. *Онкогематология*. 1–2: 34–38].
10. Abraham S, Salama M, Hancock J, Jacobsen J, Fluchel M. (2012). Congenital and childhood myeloproliferative disorders with eosinophilia responsive to imatinib. *Pediatr Blood Cancer*. 59(5): 928–929.
11. Abramson N, Melton B. (2000). Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician*. 62: 2053–2060.
12. Andreasen C, Powell DA, Carbonetti NH. (2009). Pertussis toxin stimulates IL-17 production in response to *Bordetella pertussis* infection in mice. *PLoS One*. 4: e7079.
13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 127(20): 2391–2405.
14. Arefi M, Garcia JL, Penarrubia MJ, Queizan JA, Hermosin L et al. (2012). Incidence and clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms displaying a PDGFRB rearrangement. *Eur J Haematol*. 89(1): 37–41.
15. Babushok DV, Bessler M. (2015). Genetic predisposition syndromes: when should they be considered in the work-up of MDS? *Best Pract Res Clin Haematol*. 28(1): 55–68.
16. Bain BJ, Gilliland DG, Horny H-P et al. (2008). Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1. In S Swerdlow, NL Harris, H Stein, ES Jaffe, J Theile, JW Vardiman (Eds.), *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press: 68–73.
17. Baynes RD, Flax H, Bothwell TH, McDonald TP, Atkinson TP, Chetty N et al. (1987). Reactive thrombocytosis in pulmonary tuberculosis. *J Clin Pathol*. 40: 676–679.
18. Bergstraesser E, Hasle H, Rogge T et al. (2007). Non-hematopoietic stem cell transplantation treatment of juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis and definition of response criteria. *Pediatr Blood Cancer*. 49(5): 629–633.
19. Castleberry R, Emanuel P, Zuckerman K et al. (1994). A pilot study of isotretinoin in the treatment of juvenile chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 331(25): 1680–1684.
20. Chakraborty S, Keenportz B, Woodward S, Anderson J, Colan D. (2015). Paraneoplastic leukemoid reaction in solid tumors. *Am J Clin Oncol*. 38(3): 326–330.
21. Chen J, DeAngelo DJ, Kutok JL, Williams IR, Lee BH, Wadleigh M et al. (2004). PKC412 inhibits the zinc finger 198-fibroblast growth factor receptor 1 fusion tyrosine kinase and is active in treatment of stem cell myeloproliferative disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101(40): 14479–14484.
22. Cogan E, Roufosse F. (2012). Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. *Expert Rev Hematol*. 5(3): 275–289.
23. David M, Cross NC, Burgstaller S, Chase A et al. (2007). Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. 109(1): 61–64.
24. Desai N, Morkhandikar S, Sahay R, Jijina F, Patil P. (2014). Myeloproliferative hypereosinophilic syndrome presenting as cardiac failure and response to imatinib. *Am J Ther*. 21(2): e35–e37.
25. Doisaki S, Muramatsu H, Shimada A, Takahashi Y et al. (2012). Somatic mosaicism for oncogenic NRAS mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 120(7): 1485–1488.
26. Erben P, Gosenca D, Muller MC, Reinhard J, Score J, del Valle F et al. (2010). Screening for diverse PDGFRA or PDGFRB fusion genes is facilitated by generic quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Haematologica*. 95(5): 738–744.
27. Golub TR, Barker GF, Lovett M, Gilliland DG. (1994). Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. *Cell*. 77(2): 307–316.
28. Gotlib J. (2014). World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 89(3): 325–337.
29. Gotlib J, Cools J. (2008). Five years since the discovery of FIP1L1/PDGFRA: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia*. 22: 41–52.
30. Gustafsson B, Hellebostad M, Iversen M, Sander B, Hasle H. (2011). Acute respiratory failure in 3 children with juvenile myelomonocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 33(8): e363–e367.
31. Hasle H. (2016). Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016(1): 598–604.
32. Helbig G, Kyrz-Krzemien S. (2011). Diagnostic and therapeutic management in patients with hypereosinophilic syndromes. *Pol Arch Med Wewn*. 121(1–2): 44–52.
33. Helbig G, Moskwa A, Hus M et al. (2010). Clinical characteristics of patients with chronic eosinophilic leukaemia (CEL) harbouring FIP1L1-PDGFRB fusion transcript — results of Polish multicentre study. *Hematol Oncol*. 28(2): 93–97.
34. Helbig G, Stella-Holowiecka B, Majewski M, Calbecka M et al. (2008). A single weekly dose of imatinib is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukaemia in FIP1L1-PDGFRB-expressing patients. *Br J Haematol*. 141(2): 200–204.
35. Hoofien A, Yarden—Bilavski H, Ashkenazi S, Chodick G, Livni G. (2018). Leukemoid reaction in the pediatric population: etiologies, outcome, and implications. *Eur J Pediatr*. 177(7): 1029–1036.
36. Hungund BR, Sangolli SS, Bannur HB, Malur PR et al. (2012). Blood and bone marrow findings in tuberculosis in adults - A cross sectional study. *Al Am een J Med Sci*. 5(4): 362–366.
37. Ionescu MA, Wang L, Janin A. (2009). Hypereosinophilic syndrome and proliferative diseases. *Acta Dermatovenerol Croat*. 17(4): 323–330.
38. Klion AD, Noel P, Akin C et al. (2003). Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood*. 101(12): 4660–4666.
39. Kubic VL, Kubic PT, Brunning RD. (2014). The morphologic and immunophenotypic assessment of the lymphocytosis accompanying *Bordetella pertussis* infection. *Am J Clin Pathol*. 95: 809–815.

40. Kuperman A, Hoffmann Y, Glikman D et al. (2014). Severe pertussis and hyperleukocytosis: is it time to change for exchange? *Transfusion*. 54: 1630–1633.
41. Li Z, Yang R, Zhao J, Yuan R, Lu Q, Li Q, Tse W. (2011). Molecular diagnosis and targeted therapy of a pediatric chronic eosinophilic leukemia patient carrying TPM3-PDGFRB fusion. *Pediatr Blood Cancer*. 56(3): 463–466.
42. Locatelli F, Nollke P, Zecca M et al.; European Working Group on Childhood MDS; European Blood and Marrow Transplantation Group. (2005). Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood*. 105(1): 410–419.
43. Locatelli F, Niemeyer CM. (2015). How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 125(7): 1083–1090.
44. Loh ML. (2011). Recent advances in the pathogenesis and treatment of juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 152(6): 677–687.
45. Lombard EH, Mansvelt EP. (1993). Haematological changes associated with miliary tuberculosis of the bone marrow. *Tuber Lung Dis*. 74(2): 131–135.
46. Ma X, Li G, Cai Z, Sun W, Liu J, Zhang F. (2012). Leukemoid reaction in malignant bone tumor patients — a retrospective, single-institution study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 16(14): 1895–1899.
47. Maccacferri M, Pierini V, Di Giacomo D, Zucchini P, Forghieri F et al. (2017). The importance of cytogenetic and molecular analyses in eosinophilia-associated myeloproliferative neoplasms: an unusual case with normal karyotype and TNIP1-PDGFRB rearrangement and overview of PDGFRB partner genes. *Leuk Lymphoma*. 58(2): 489–493.
48. Marinella MA, Burdette SD, Bedimo R, Markert RJ. (2004). Leukemoid reactions complicating colitis due to *Clostridium difficile*. *South Med J*. 97(10): 959–963.
49. Metzgeroth G, Schwaab J, Gosenca D, Fabarius A, Haferlach C, Hochhaus A, Cross NC, Hofmann WK, Reiter A. (2013). Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase. *Leukemia*. 27(11): 2254–2256.
50. Murakami N, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Nagae G et al. (2018). Integrated molecular profiling of juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 131(14): 1576–1586.
51. Naumann N, Schwaab J, Metzgeroth G, Jawhar M, Haferlach C et al. (2015). Fusion of PDGFRB to MPRIP, CPSF6, and GOLGB1 in three patients with eosinophilia-associated myeloproliferative neoplasms. *Genes Chromosomes Cancer*. 54(12): 762–770.
52. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A et al. (1997). Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). *Blood*. 89(10): 3534–3543.
53. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH et al. (2010). Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet*. 42(9): 794–800.
54. Niemeyer CM. (2018). JMML genomics and decisions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018(1): 307–312.
55. Noel P, Mesa RA. (2013). Eosinophilic myeloid neoplasms. *Curr Opin Hematol*. 20(2): 157–162.
56. Reiter A, Gotlib J. (2017). Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 129(6): 704–714.
57. Romano MJ, Weber MD, Weisse ME et al. (2004). Pertussis pneumonia, hypoxemia, hyperleukocytosis, and pulmonary hypertension: improvement in oxygenation after a double volume exchange transfusion. *Pediatrics*. 114:e264–e266.
58. Sakashita K. (2016). [Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): recent advances in molecular pathogenesis and treatment]. *Rinsho Ketsueki*. 57(2): 137–146.
59. Savage N, George TI, Gotlib J. (2013). Myeloid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1: a review. *Int J Lab Hematol*. 35(5): 491–500.
60. Singh KJ, Ahulwalia G, Sharma SK, Saxena R, Chaudhary VP, Anant M. (2001). Significance of hematological manifestations in patients with tuberculosis. *J Asso Physicians Ind*. 49: 788–794.
61. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (2008). WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press: 439.
62. Valent P, Gleich GJ, Reiter A et al. (2012). Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol*. 5(2): 157–176.
63. Wang J, Yin Y, Wang X, Pei H et al. (2015). Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood in patients diagnosed with active tuberculosis. *Braz J Infect Dis*. 19(2): 125–131.
64. Yaranal PJ, Umashankar T, Harish SG. (2013). Hematological Profile in Pulmonary Tuberculosis. *IJHRS*. 2(1): 50–55.
65. Zanardo V, Savio V, Giacomini C, Rinaldi A, Marzari F, Chiarelli S. (2002). Relationship between neonatal leukemoid reaction and bronchopulmonary dysplasia in low-birth-weight infants: a cross-sectional study. *Am J Perinatol*. 19(7): 379–386.
66. Zhang XY, Liu TF, Li CW, Li QH, Zhu XF. (2018). [Pediatric myeloid neoplasms associated with eosinophilia and platelet-derived growth factor receptor beta gene rearrangement: a case report and literature review]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 56(1): 34–38.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії та відділення консультативної поліклініки, КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>

Дудаш Петро Йосипович — лікар-патологоанатом дитячий, зав. дитячої лабораторії, КЗ Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 52. <https://orcid.org/0000-0003-2503-789X>

Cesaro Simone — д.мед.н., проф., директор Центру дитячої онкогематології Університетської клініки Верони. Адреса: Piazzale Aristide Stefani 1, 37126, Верона, Італія. <https://orcid.org/0000-0002-8698-9547>

Петрончак Орест Атанасович — лікар-патологоанатом, КЗ Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро»; ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 52. <https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>

Гулей Роман Володимирович — лікар-патологоанатом, директор ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77, корпус 38. <https://orcid.org/0000-0002-7503-5027>

Лига Ольга Володимирівна — лікар-пульмонолог дитячий відділення педіатрії та відділення консультативної поліклініки КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», асистент каф. педіатрії Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0003-4945-6992>

Мелько Ірина Петрівна — лікар-радіолог відділення променевої діагностики КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр»; Центр медичних інновацій «NOVO». Адреса: м. Львів, вул. Пилипа Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-6836-9849>

Дробченко Лариса Кирилівна — лікар-радіолог, зав. відділення променевої діагностики КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0003-4964-1215>

Бурак Тетяна Володимирівна — лікар-кардіолог дитячий відділення функціональної діагностики КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9679-9918>

Очеретна Оксана Михайлівна — лікар-кардіолог дитячий педіатричного відділення, лікар функціональної діагностики відділення функціональної діагностики КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-9086-7649>

Мих Ала Миколаївна — лікар-цитолог клінічної лабораторії КЗ Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр»; Медичний центр Святої Параскеви. Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2720-8480>

Середич Ліля Петрівна — лікар-цитолог клінічної лабораторії КЗ Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; головний лікар, педіатр Приватного медичного центру «МініПоліклініка». <https://orcid.org/0000-0002-2586-2518>

Романишин Богдан Святославович — лікар-хірург дитячий відділення хірургії та відділення консультативної поліклініки КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9408-0926>

Захарусь Мар'ян Богданович — лікар-хірург дитячий хірургічного відділення та консультативної поліклініки КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2949-5305>

Стаття надійшла до редакції 07.04.2019 р., прийнята до друку 04.08.2019 р.

УДК 616.61-002.2-053.2:612.398.192-035.272

С.В. Кушніренко¹, Н.В. Ольхович²

Вплив метаболічної терапії на карнітиновий статус і метаболомічний профіль амінокислот у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини» НАМН України, м. Київ, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):31-37; doi 10.15574/SP.2019.101.31

For citation: Kushnirenko SV, Olkhovich NV. (2019). The effect of metabolic therapy on carnitine status and metabolomic amino acid profile in children with chronic kidney disease. Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 31-37. doi 10.15574/SP.2019.101.31**Мета:** вивчити вплив метаболічної терапії левокарнітином на карнітиновий статус, метаболомічний профіль амінокислот і функціональний стан серцево-судинної системи у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) 4–5 ст.**Матеріали і методи.** У 38 дітей з ХХН 2–5 ст. віком від 2 до 17 років визначали концентрацію ацилкарнітинів та амінокислот у сухих плямах крові методом рідинної хроматографії тандемної мас-спектрометрії. З метою корекції карнітинового статусу у 20 дітей з ХХН 4–5 ст. застосовувався перорально левокарнітин (Агвантар) із розрахунку 50 мг/кг/добу протягом двох місяців. Оцінка ефективності і безпеки левокарнітину проводилась за динамікою показників метаболомічного профілю амінокислот, карнітинового статусу, клініко-лабораторних показників, електрокардіографії та ехокардіографії.**Результати.** Встановлено, що пероральне застосування левокарнітину супроводжувалося достовірною динамікою збільшення вільного карнітину (С0) до рівня $46,11 \pm 2,9$ μM порівняно з даними, отриманими до лікування у пацієнтів з ХХН 2–5 ст. ($p < 0,05$). Вміст C5DC (глутарилкарнітину) і C6DC (3-метилглутаконилкарнітину) через два місяці лікування левокарнітином зменшився удвічі порівняно з відповідними показниками, отриманими у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування ($p < 0,05$). Прийом левокарнітину не чинив негативного впливу на метаболомічний амінокислотний спектр крові. За два місяці терапії із застосуванням левокарнітину у дітей з ХХН 4–5 ст. вдалося досягти покращання показників функціонального стану серцево-судинної системи і збільшення фізичної витривалості.**Висновки.** Призначення левокарнітину (Агвантар) у дітей з ХХН 4–5 ст. є патогенетично обґрунтованим, дозволяє покращити показники карнітинового статусу, відновити пул вільного карнітину, у поєднанні з комплексною терапією досягти стабілізації функціонального стану серцево-судинної системи. Пацієнти, залучені у дослідження, та/або їхні батьки дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Дослідження було схвалено комітетом з біоетики Київської міської дитячої клінічної лікарні №1 і відповідало етичним та морально-правовим вимогам, згідно з наказом МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, діти, метаболічна терапія, левокарнітин, карнітиновий статус, метаболомічний профіль амінокислот.

The effect of metabolic therapy on carnitine status and metabolomic amino acid profile in children with chronic kidney disease

S.V. Kushnirenko¹, N.V. Olkhovich²¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine²State Enterprise «Institute for Genetic and Regenerative Medicine» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv**Objective:** to study the effect of metabolic therapy with levocarnitine on carnitine status, metabolomic amino acid profile and the functional state of the cardiovascular system in children with chronic kidney disease (CKD) 4–5 st.**Materials and methods.** The concentration of acylcarnitines and amino acids in dry blood spots was determined in 38 children with CKD 2–5 st. aged from 2 to 17 by liquid chromatography tandem mass spectrometry. To correct the carnitine status in 20 children with CKD 4–5 st., levocarnitine (Agvantar) was administered orally at the rate of 50 mg/kg daily for 2 months. The efficacy and safety of levocarnitine was evaluated based on the value dynamics of metabolomic amino acid profile, carnitine status, clinical and laboratory values, electrocardiography and echocardiography.Results. The obtained results showed that oral administration of levocarnitine was accompanied by significant dynamics of an increase in free carnitine (C0) to the level of 46.11 ± 2.9 μM as compared with the data obtained before treatment in patients with CKD 2–5 st. ($p < 0.05$). After 2 months of levocarnitine therapy, the content of C5DC (glutaryl carnitine) and C6DC (3-methylglutaconyl carnitine) decreased twice in comparison with respective values obtained in patients with CKD 5 st. before treatment ($p < 0.05$). Levocarnitine intake did not have a negative effect on the metabolomic amino acid spectrum of the blood. Over 2 months of levocarnitine therapy, improvement of the functional state of the cardiovascular system and an increase in physical endurance was achieved in children with CKD 4–5 st.**Conclusions.** Prescription of levocarnitine (Agvantar) to children with CKD 4–5 st. is pathogenetically justified, it can improve the carnitine status values, restore the free carnitine pool and, in combination with complex therapy, achieve stabilization of the functional state of the cardiovascular system.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: chronic kidney disease, children, metabolic therapy, levocarnitine, carnitine status, metabolomic amino acid profile.

Влияние метаболической терапии на карнитиновый статус и метаболомический профиль аминокислот у детей с хронической болезнью почек

С.В. Кушніренко¹, Н.В. Ольхович²¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна²ГУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини» НАМН України, г. Київ**Цель:** изучить влияние метаболической терапии левокарнитином на карнитиновый статус, метаболомический профиль аминокислот и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 4–5 ст.**Материалы и методы.** У 38 детей с ХБП 2–4 ст. в возрасте от 2 до 17 лет определяли концентрацию ацилкарнитин и аминокислот в сухих пятнах крови методом жидкостной хроматографии тандемной масс-спектрометрии. С целью коррекции карнитинового статуса у 20 детей с ХБП 4–5 ст. применялся перорально левокарнитин (Агвантар) из расчета 50 мг/кг/сутки на протяжении двух месяцев. Оценка эффективности и безопасности левокарнитина проводилась по динамике показателей метаболомического профиля аминокислот, карнитинового статуса, клинико-лабораторных показателей, электрокардиографии и эхокардиографии.**Результаты.** Полученные результаты продемонстрировали, что пероральное использование левокарнитина сопровождалось достоверной динамикой увеличения свободного карнитина (С0) до уровня $46,11 \pm 2,9$ μM по сравнению с данными, полученными до лечения у пациентов с ХБП 2–5 ст.

($p < 0,05$). Содержание C5DC (глутарилкарнитина) и C6DC (3-метилглутаконилкарнитина) через два месяца лечения левокарнитином уменьшилось вдвое по сравнению с соответствующими показателями, полученными у пациентов с ХБП 5 ст. до лечения ($p < 0,05$). Прием левокарнитина не оказывал негативного влияния на метаболомический аминокислотный спектр крови. За два месяца терапии с использованием левокарнитина у детей с ХБП 4–5 ст. удалось достичь улучшения показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы и увеличения физической выносливости.

Выводы. Назначение левокарнитина (Агвантар) детям с ХБП 4–5 ст. является патогенетически обоснованным, позволяет улучшить показатели карнитинового статуса, восстановить пул свободного карнитина, в сочетании с комплексной терапией достичь стабилизации функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Пациенты, вовлеченные в исследование, и/или их родители дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Исследования были одобрены комитетом по биоэтике Киевской городской детской клинической больницы №1 и отвечали этическим и морально-правовым требованиям в соответствии с приказом МЗ Украины №281 от 01.11.2000 г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дети, метаболомическая терапия, левокарнитин, карнитиновый статус, метаболомический профиль аминокислот.

Вступ

Комплексне лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) передбачає широке застосування таких лікарських засобів, як рекомбінантний людський еритропоєтин, препарати заліза, фосфат-біндери, вітамін Д, кальційміметики, гормон росту, що дозволило значно покращити якість лікування пацієнтів, зменшити частоту їх госпіталізації, вплинути на захворюваність і смертність. Протягом останніх років спеціалісти проявляють інтерес ще до одного медикаментозного засобу — карнітину, застосування якого, як продемонстрував ряд досліджень, дозволяє вирішити деякі проблеми пацієнтів із ХХН V ст., які отримують лікування гемодіалізом (ГД), перитонеальним діалізом і після трансплантації нирки [1,4,7]. В умовах тканинної гіпоксії, яка супроводжує уремію, головним джерелом енергії для клітин є жирні кислоти, оскільки, на відміну від глюкози, вони можуть окислюватися при низьких значеннях кисню в крові, але потребують великої кількості карнітину, запаси якого в організмі дорослої людини обмежені [5].

Карнітин чинить анаболічну, антигіпоксичну та антитиреоїдну дію, активує жировий обмін, стимулює регенерацію тканин, підвищує апетит. Ця природна речовина виступає в якості кофактора метаболічних процесів, які забезпечують підтримання активності коензиму А, знижує основний обмін, уповільнює розпад білкових та вуглеводних молекул, сприяє проникненню через мембрани мітохондрій і розщепленню довголанцюгових жирних кислот з утворенням ацетил-КоА (необхідного для забезпечення активності піруваткарбоксілази у процесі глюконеогенезу, утворення кетонів тіл, синтезу холіну та його ефірів, окислювального фосфорилування та утворення АТФ), конкурентно витісняючи глюкозу, включає жирнокислотний метаболічний шунт, активність якого не лімітована киснем [5].

Дефіцит карнітину буває первинним і вторинним [6]. Вторинна карнітинова недостатність спостерігається у зв'язку з аліментарним дефіцитом карнітину, гіперкатаболічними станами, переважанням втрат карнітину над його надходженням. У пацієнтів із вторинною карнітиновою недостатністю також відмічається значне підвищення екскреції карнітину за рахунок зниження його реабсорбції у нирках. Ознаками недостатності карнітину є сонливість, м'язова слабкість, гіпотонія, серцева недостатність й аритмії, минуці судоми. Ці симптоми зазвичай важко відрізнити від подібних ознак, пов'язаних з уремією і діалізом [1–3]. Прояви недостатності карнітину посилюються при супутньому порушенні харчування, коли жирні кислоти, як необхідне джерело енергії, надходять у недостатній кількості. Тривале лікування програмним ГД є однією з основних причин розвитку вторинного дефіциту карнітину. Карнітин виводиться під час процедури ГД, його запаси в м'язах виснажуються. Пацієнти, які отримують ГД, мають тенденцію до зниження вільного плазмового карнітину і помітного підвищення рівня ацилкарнітину з поступовим збільшенням нормального співвідношення ацилкарнітину до вільного карнітину [10,12].

Проблемним питанням залишається обмеженість доказових клінічних даних щодо застосування карнітину у педіатричній практиці, особливо у дітей з ХХН. Питання безпеки будь-якого препарату (і карнітин не є винятком) домінує над доцільністю та ефективністю його призначення, особливо у дитячій популяції.

Мета роботи: вивчити вплив метаболічної терапії левокарнітином на карнітиновий статус, метаболомічний профіль амінокислот і функціональний стан серцево-судинної системи у дітей, хворих на ХХН 4–5 ст.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні брали участь 38 дітей з ХХН 2–5 ст. віком від 2 до 17 років ($7,3 \pm 0,3$ року), які

знаходились на стаціонарному та амбулаторно-му лікуванні в Київському міському дитячому нефрологічному центрі. Чоловічої статі були 24 особи (63,2%), жіночої — 14 (36,8%).

Стадії ХХН визначалися відповідно до клінічних рекомендацій для ХХН NKF-KDOQI 2002 р. і останнього перегляду, проведеного у 2012 р. (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [8,11]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховувалась за формулою Шварца (Creatinine-based «Bedside Schwartz» equation 2009), що стало підставою для розподілу їх за стадіями безвідносно до діагнозу, відповідно до класифікації ХХН.

Формуванню ХХН у дітей передували наступні нозології: вроджені вади розвитку нирок і сечової системи (73,7% хворих), аутосомно-рецесивна полікістозна хвороба нирок (10,5% хворих), нефронофтиз Фанконі (5,3% хворих), хронічний гломерулонефрит, змішана форма, хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит, синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля. Детальна характеристика хворих наведена у таблиці 1.

Пацієнти, залучені у дослідження, та/або їхні батьки дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Дослідження було схвалено комітетом з біоетики Київської міської дитячої клінічної лікарні №1 і відповідало етичним і морально-правовим вимогам, згідно з наказом МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

З метою корекції карнітинового статусу у 20 дітей, хворих на ХХН 4–5 ст. застосовувався препарат «Агвантар» — розчин для перорального застосування 20% по 30 мл і 100 мл у флаконах, що містить 200 мг левокарнітину в 1 мл. Педіатрична доза препарату становить 50–100 мг/кг/добу (максимальна доза 3 г) у два-три прийоми. Препарат дозволений до застосування з першого дня життя, курс терапії становить 1–3 місяці, залежно від конкретної клінічної ситуації. Левокарнітин — вітаміноподібна речовина, яка є головним кофактором обміну жирних кислот, відіграє провідну роль переносника довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їх окислення та синтез АТФ [2]. Препарат сприятливо впливає на виведення токсичних речовин та метаболітів із цитоплазми кардіомиоцитів, покращує метаболічні процеси у міокарді та прискорює репаративні процеси. Левокарнітин чинить виразну кардіопротективну дію, сприяє зменшенню ішемії міокарда.

Дітям з ХХН 4–5 ст. перорально призначали Агвантар з розрахунку 50 мг/кг на добу, розподі-

ляючи на три прийоми, за 30 хвилин до їжі, для дозування застосовували дозуючий шприц. Курс лікування становив два місяці. Оцінка ефективності і безпеки препарату «Агвантар» проводилась за динамікою показників метаболомічного профілю амінокислот, карнітинового статусу, клініко-лабораторних показників, електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (Ехо-КГ).

Визначення статусу карнітину та метаболомічного профілю амінокислот здійснювалось на базі ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини» НАМН України. Визначення ацилкарнітинів та сукцинілацетону, концентрації амінокислот проводилось в сухих плямах крові методом тандемної мас-спектрометрії. Концентрація ацилкарнітинів та амінокислот визначалась у сухих плямах крові методом рідинної хроматографії тандемної мас-спектрометрії з дериватизацією на рідинному хроматографі Dionex (США), мас-спектрометрі API SCIEX 2000 (США) з використанням набору реагентів Chromsystems MassChrom® Amino Acids and Acylcarnitines from Dried Blood — LC-MS/MS (Німеччина). Підготовку зразків та вимірювання концентрації метаболітів проводили відповідно до протоколу виробника. Зразки сухих плям крові були зібрані на паперові бланки Whatman №903 шляхом рівномірного просочення. Після отримання плям крові бланки висувували протягом чотирьох годин у горизонтальному положенні на чистій поверхні, без стороннього впливу сонячних променів або тепла. Висушені зразки до аналізу зберігались при температурі +4°C не довше шести місяців. У дослідження були взяті сухі плями крові, які були набрані та зберігались за всіх належних умов. Методом тандемної мас-спектрометрії визначали концентрацію наступних амінокислот: 5-оксопроліну (5-Oxo Pro), аланіну (Ala), аргініну (Arg), аспартату (Asp), цитруліну (Cit), глютаміну (Glu), гліцину (Gly), гісти-

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів	
Характеристика пацієнтів	Параметри
Вік	7,3±0,3
Стать (чоловіча/жіноча)	24/14
Етіологія ХХН (абс./%):	
Вроджені вади розвитку нирок і сечової системи	28/73,7
Аутосомно-рецесивна полікістозна хвороба нирок	4/10,5
Нефронофтиз Фанконі	2/5,3
Хронічний гломерулонефрит, змішана форма	2/5,3
Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит	1/2,6
Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля	1/2,6

дину (His), лейцину (Leu), метіоніну (Met), орнітину (Orn), фенілаланіну (Phe), проліну (Pro), серину (Ser), триптофану (Trp), тирозину (Tyr), валіну (Val). Також визначали співвідношення: Arg/Ala, Arg/Phe, Cit/Arg, Cit/Phe, Met/Cit, Met/Phe, Met/Tyr, Phe/Tyr, Val/Phe.

Методом тандемної мас-спектрометрії також визначали концентрацію наступних ацилкарнітинів: карнітину (C0), ацетилкарнітину (C2), пропіонілкарнітину (C3), малонілкарнітину (C3DC), ізобутирилкарнітину (C4), метилмалонілкарнітину (C4DC), ізовалерил-2-метилбутирилкарнітину (C5), глутарилкарнітину (C5DC), 3-гідрокси-ізовалерил-2-метил-3-гідроксибутирилкарнітину (C5OH), ізовалерилкарнітину (C5:1), гексанойлкарнітину (C6), 3-метилглутаконілкарнітину (C6DC), октанойлкарнітину (C8), октенойлкарнітину (C8:1), деканойлкарнітину (C10), деканойлкарнітину (C10:1), декадієнойлкарнітину (C10:2), додеканойлкарнітину (C12), додеканойлкарнітину (C12:1), тетрадеканойлкарнітину (C14), 3-гідрокси-тетрадеканойл-

карнітину (C14OH), тетрадеканойлкарнітину (C14:1), тетрадекадієнойлкарнітину (C14:2), гексадеканоїлкарнітину (C16), 3-гідрокси-гексадеканоїлкарнітину (C16OH), гексадеканоїлкарнітину (C16:1), 3-гідрокси-гексадеканоїлкарнітину (C16:1OH), стеаройлкарнітину (C18), олеїлкарнітину (C18:1), 3-гідрокси-олеїлкарнітину (C18:1OH), лінолеїлкарнітину (C18:2) [9].

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням пакету сучасних прикладних програм для статистичного аналізу та обробки даних Statistica 6.0 з використанням параметричного методу оцінки відмінностей середніх двох вибірок за критерієм Ст'юдента і наводилась у формі таблиць. Для оцінки достовірності отриманих результатів було прийнято рівень значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати продемонстрували, що пероральне застосування левокарнітину супроводжувалось достовірною динамікою збіль-

Таблиця 2

Вміст карнітину та ацилкарнітинів у дітей з ХХН 2–5 ст.

Показник	ХХН 2 ст. (n=7)	ХХН 3 ст. (n=11)	ХХН 4 ст. (n=11)	ХХН 5 ст. (n=9)	Після лікування карнітином (n=20)
C0	28,62±1,46* [^]	27,17±1,30* [^]	20,50±2,42* [^]	12,97±1,68	46,11±2,9*
C2	13,61±1,10 [^]	22,63±4,59	16,16±2,23	13,56±1,93	20,18±2,01*
C3	1,25±0,10*	1,10±0,16*	0,99±0,19* [^]	0,46±0,06	1,69±0,20*
C3DC	0,46±0,24	0,24±0,04	0,28±0,04	0,33±0,06	0,24±0,03
C4	0,38±0,04	0,41±0,05	0,47±0,08	0,54±0,09	0,67±0,18
C4DC	0,87±0,16*	0,70±0,12	0,61±0,09	0,55±0,03	0,72±0,10
C5	0,35±0,02 [°]	0,28±0,03	0,42±0,08	0,30±0,06	0,35±0,06
C5DC	0,14±0,02* [^] [°]	0,25±0,05*	0,27±0,04*	0,69±0,14	0,29±0,05*
C5OH	0,44±0,07	0,36±0,08	0,32±0,03	0,38±0,05	0,39±0,04
C5:1	0,10±0,01	0,09±0,00	0,14±0,02	0,14±0,02	0,11±0,02
C6	0,11±0,01 [^]	0,16±0,01	0,14±0,02	0,13±0,02	0,15±0,02
C6DC	0,10±0,01* [^] [°]	0,18±0,03*	0,20±0,03*	0,44±0,07	0,18±0,03*
C8	0,14±0,02* [°]	0,3±0,02	0,21±0,06	0,22±0,03	0,22±0,05
C8:1	0,13±0,03	0,12±0,02	0,16±0,02	0,17±0,02	0,14±0,02
C10	0,19±0,03 [°]	0,35±0,04*	0,21±0,05	0,21±0,02	0,21±0,05
C10:1	0,15±0,02* [°]	0,31±0,02	0,21±0,06	0,27±0,03	0,19±0,04
C10:2	0,07±0,01	0,10±0,02	0,07±0,01	0,09±0,01	0,08±0,01
C12	0,11±0,01 [°]	0,16±0,02	0,13±0,02	0,14±0,02	0,15±0,02
C12:1	0,09±0,02	0,13±0,03	0,12±0,03	0,11±0,01	0,11±0,02
C14	0,12±0,02	0,15±0,02	0,13±0,02	0,14±0,03	0,16±0,02
C14OH	0,04±0,00*	0,06±0,01	0,06±0,01	0,07±0,01	0,05±0,00
C14:1	0,09±0,01	0,17±0,04	0,11±0,02	0,14±0,02	0,14±0,02
C14:2	0,07±0,01	0,1±0,02	0,10±0,02	0,08±0,01	0,07±0,01
C16	0,85±0,16	1,15±0,23	0,83±0,08	0,75±0,16	1,07±0,09
C16OH	0,05±0,01 [^]	0,07±0,01*	0,05±0,01 [^]	0,04±0,00	0,08±0,01*
C16:1	0,1±0,02	0,06±0,01 [^]	0,09±0,02	0,06±0,01	0,12±0,02*
C16:1OH	0,09±0,01	0,11±0,02	0,06±0,01 [°]	0,08±0,01	0,09±0,02
C18	0,48±0,07 [^]	0,92±0,26	0,57±0,04 [^]	0,66±0,2	0,72±0,04
C18:1	0,76±0,07 [#]	1,04±0,20	1,05±0,08	0,69±0,17	1,03±0,11
C18:1OH	0,03±0,00 [°]	0,07±0,01*	0,05±0,01	0,03±0,00	0,05±0,01
C18:2	0,37±0,06	0,32±0,05	0,34±0,05	0,29±0,08	0,43±0,07

Примітка: * – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 5 ст.; ^ – достовірність різниці $p < 0,05$ з показником після лікування карнітином; ° – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 3 ст.; # – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 4 ст.

шення вільного карнітину (C0) до рівня $46,11 \pm 2,9 \mu\text{M}$ порівняно з даними, отриманими до лікування у пацієнтів з ХХН 2–5 ст. ($p < 0,05$) (табл. 2). Паралельно збільшився вміст ацетилкарнітину (C2) до значень $20,18 \pm 2,01 \mu\text{M}$, що достовірно відрізнялось від результатів, отриманих у пацієнтів з ХХН 5 ст. і ХХН 2 ст. ($p < 0,05$), але не виходило за межі референтних значень тандемної мас-спектрометрії (6–48 μM) і не перевищувало значення, отримані у пацієнтів з ХХН 3–4 ст. Підтвердженням безпеки збільшення рівня C2 стало співвідношення ацетилкарнітину до вільного карнітину, яке знизилось і дорівнювало 0,44, що відрізнялось від значень співвідношень, отриманих у пацієнтів до призначення левокарнітину, де за мірою зниження ШКФ простежувалась наочна тенденція до підвищення показника від 0,47 при ХХН 2 ст. до 0,83 при ХХН 3 ст. і до 1,05 при ХХН 5 ст. Вміст пропіонілкарнітину (C3) через два місяці лікування левокарнітином збільшився до рівня $1,69 \pm 0,20 \mu\text{M}$, що достовірно відрізняло його від показників, отриманих у пацієнтів з ХХН 4–5 ст. до лікування ($p < 0,05$), і не відрізнялось від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2–3 ст. та не виходило за межі референтних значень (0,2–5,25 μM).

Вміст C5DC (глутарилкарнітину) і C6DC (3-метилглутаконілкарнітину) через два місяці лікування левокарнітином зменшився удвічі порівняно з відповідними показниками, отриманими у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування ($p < 0,05$), та достовірно не відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 3–4 ст.,

але достовірно і прогнозовано був вищим, ніж значення, отримані у пацієнтів з ХХН 2 ст. ($p < 0,05$). Вміст C16ОН (3-гідрокси-гексадеканойлкарнітину) на тлі лікування левокарнітином збільшився до рівня $0,08 \pm 0,01 \mu\text{M}$, що достовірно відрізняло даний показник від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 4–5 ст. до лікування і з ХХН 2 ст. ($p < 0,05$), але не виходило за межі референтних значень, передбачених тандемною мас-спектрометрією (0–0,2 μM). Вміст C16:1 (гексадеканоїлкарнітин) через два місяці лікування левокарнітином дорівнював $0,12 \pm 0,02 \mu\text{M}$ і був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ХХН 5 ст. і ХХН 3 ст. до лікування ($p < 0,05$), та не відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 4 ст. і ХХН 2 ст. до лікування, не виходячи за межі референтних значень (0–0,32 μM). І ще один показник ацилкарнітинів зазнав відповідних змін на тлі лікування левокарнітином – C18 (стеаройлкарнітин), вміст якого через два місяці лікування збільшився тільки порівняно з результатами, отриманими у пацієнтів з ХХН 2 ст. і ХХН 4 ст. ($p < 0,05$). Він не зазнав змін порівняно з результатами, отриманими у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування, і навіть був нижчим за відповідний показник у пацієнтів з ХХН 3 ст., не виходячи за межі референтних значень (0–1,8 μM).

Вивчали також вплив левокарнітину на показники метаболомічного спектра амінокислот у дітей, хворих на ХХН (табл. 3). Враховуючи, що левокарнітином лікували дітей з ХХН 4 і 5 ст., отримані результати займали проміжне положення між показниками до

Таблиця 3

Метаболомічне профілювання амінокислот у дітей з ХХН 2–5 ст.

Амінокислоти	ХХН 2 ст. (n=7)	ХХН 3 ст. (n=11)	ХХН 4 ст. (n=11)	ХХН 5 ст. (ГД) (n=9)	Після лікування левокарнітином (n=20)
5-Охо Pro	21,35±3,32*	18,28±2,26*	25,65±3,50*	40,46±3,72	28,69±4,06*
Ala	143,44±19,14*	95,10±7,90*	168,89±19,60*^	237,67±20,51	207,45±26,19^
Arg	30,13±6,39	26,1±3,62	38,40±5,67*	17,77±2,12	47,21±7,50*
Asp	74,24±10,05*	87,55±12,93	100,37±11,40	126,26±14,67	114,95±12,23^
Cit	29,89±5,82*^	49,00±3,07*	54,32±7,35*	80,29±4,46	52,20±8,04**
Glu	271,83±13,94*	308,31±26,31*	291,60±25,65*	449,51±32,87	349,26±19,04**
Gly	190,76±17,41*	195,53±28,33*	230,01±22,01*	366,89±18,76	285,15±18,36*^
His	10,67±3,24*	12,74±2,07*	15,52±4,74*	37,06±2,19	12,63±4,15*
Leu	79,40±7,54*	82,82±9,47*	88,73±10,28*	161,96±20,53	100,67±13,61*
Met	15,88±1,76	13,66±1,54	17,10±1,53	18,41±1,72	17,11±1,96
Orn	67,29±6,73*	74,52±10,82*	88,75±11,05*	162,64±7,63	109,13±12,69**
Phe	46,31±5,08*	45,61±3,53*	47,62±5,91*	63,93±3,76	58,75±6,66
Pro	53,02±8,32*	48,75±3,16*	73,77±13,05*	108,28±8,57	82,04±11,3^
Ser	57,18±10,01	53,33±13,32	53,87±4,82	87,99±19,76	69,94±11,09
Trp	8,60±0,49*	11,00±1,18*	9,02±0,73*	17,74±1,39	11,65±0,95* ^{oo}
Tyr	55,27±6,92	41,52±3,22*	46,40±4,89*	60,20±3,60	59,15±7,83
Val	101,56±14,15	93,23±2,48	104,33±8,29	110,50±10,78	108,84±8,77

Примітка: * – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 4 ст.; ^ – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 3 ст.; ° – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 4 ст.; * – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 2 ст.

Таблиця 4

Співвідношення амінокислот у дітей з ХХН 2–5 ст.

Співвідношення	ХХН 2 ст. (n=7)	ХХН 3 ст. (n=11)	ХХН 4 ст. (n=11)	ХХН 5 ст. ГД (n=9)	Після лікування левокарнітином (n=20)
Arg/Ala	0,21±0,03*	0,27±0,02*	0,22±0,02*	0,08±0,02	0,24±0,04*
Arg/Phe	0,78±0,16*	0,60±0,12*	0,79±0,08*	0,3±0,05	0,82±0,12*
Cit/Arg	1,15±0,22*	2,02±0,31* ^	1,39±0,17*	5,14±0,74	1,19±0,16*
Cit/Phe	0,77±0,11*	1,08±0,06°	1,09±0,16	1,3±0,13	0,9±0,12*
Met/Cit	0,56±0,08* ^	0,28±0,04^	0,37±0,06*	0,23±0,02	0,36±0,05*
Met/Phe	0,41±0,05^	0,31±0,05	0,36±0,03^	0,3±0,03	0,29±0,01
Met/Tyr	0,31±0,03	0,34±0,05	0,35±0,02	0,31±0,03	0,30±0,02
Phe/Tyr	0,8±0,11*	1,14±0,14	0,99±0,06	1,07±0,06	1,02±0,07
Val/Phe	2,21±0,29	2,10±0,19	2,29±0,13*	1,73±0,14	1,94±0,18

Примітка: * – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 5 ст.; ^ – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з показником після лікування; ° – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 2 ст.

призначення лікування, ближче до значень пацієнтів з ХХН 4 ст. Значення таких амінокислот, як аспарат, цитрулін, глутамін і гліцин, орнітин і триптофан, достовірно відрізнялись від значень пацієнтів з ХХН 2 ст. ($p < 0,05$), що закономірно для отриманих результатів, як і у випадку порівняння результатів до лікування між пацієнтами з ХХН 5 ст. і ХХН 2 ст. ($p < 0,05$). У цілому прийом левокарнітину не чинив негативного впливу на метаболічний амінокислотний спектр крові, що додатково підкреслює його безпеку застосування у дітей з ХХН 4–5 ст. з метою поповнення вмісту вільного карнітину і здійснення ряду позитивних метаболічних ефектів.

У дітей з ХХН 4–5 ст., які отримували левокарнітин, співвідношення амінокислот переважно не відрізнялись від аналогічних показників до лікування (табл. 4). Достовірні відмінності визначені у значенні співвідношень цитрулін/аргінін і метіонін/цитрулін між пацієнтами, які отримували левокарнітин, і пацієнтами з ХХН 3 ст., яким препарат не призначався ($p < 0,05$). Більш низьке значення співвідношення цитрулін/аргінін у пацієнтів після лікування левокарнітином інтерпрету-

ється на користь останнього. Через два місяці прийому левокарнітину співвідношення метіонін/фенілаланін достовірно відрізнялось від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2 ст. і ХХН 4 ст. ($p < 0,05$).

Проведено кореляційний аналіз, який продемонстрував відсутність залежності між рівнем вільного карнітину і вмістом гемоглобіну (рис.). На момент обстеження тільки у 7 (18,4%) пацієнтів діагностовано анемію, у 4 – нижче 100 г/л, але не нижче 89 г/л. У решти пацієнтів показники були скореговані за рахунок перманентного застосування препаратів заліза та ЕПО-терапії. Отримані результати підтверджують рекомендацію 3.16.2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease (2012): не застосовувати в якості ад'ювантів для ЕПО-терапії вітамін С, вітамін Д, вітамін Е, фолієву кислоту, L-карнітин і пентоксифілін.

Лікування левокарнітином позитивно відбилося на загальному стані пацієнтів: у 15 (75%) дітей збільшилася фізична витривалість, діти стали активнішими, рухливішими.

Щодо показників функціонального стану серцево-судинної системи, то за два місяці терапії із застосуванням левокарнітину вдалося досягти покращання результатів (табл. 5). Якщо до початку терапії надшлуночкові екстрасистоли реєструвались у 30% пацієнтів, то через два місяці лікування левокарнітином у складі комплексної терапії пацієнтів з ХХН 4–5 ст. кількість пацієнтів з надшлуночковими екстрасистолами зменшилась до 5% ($p\chi^2 < 0,05$). Фракція викиду (ФВ) також зазнала позитивних змін, і через два місяці тільки у 1 із 20 пацієнтів реєструвалось зниження ФВ. Кількість пацієнтів з дихальною аритмією достовірно зменшилась порівняно з групою до лікування ($p\chi^2 < 0,05$). І зміни зубця Т, як результат комплексного лікування із застосуванням

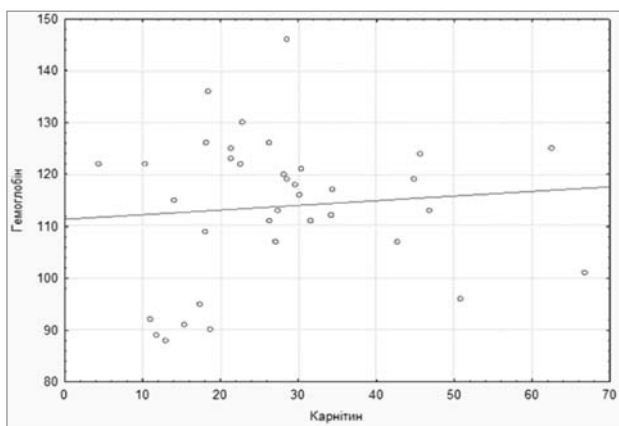


Рис. Кореляційний зв'язок рівня вільного карнітину і вмісту гемоглобіну у дітей з ХХН 2–5 ст.

Таблиця 5

Динаміка показників ЕКГ та Ехо-КГ у дітей з ХХН 4–5 ст. на тлі терапії левокарнітином

Показник	До лікування (n=20)		Через два місяці лікування (n=20)	
	n	%	n	%
Надшлуночкові екстрасистоли	6	30	1	5*
Зниження фракції викиду	5	25	1	5
Дихальна аритмія	6	30	1	5*
Зміни зубця Т	16	80	10	50*

Примітка: * – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

левокарнітину, реєструвались у 1,6 разу рідше, ніж у групі до лікування ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у дітей з ХХН, особливо 4–5 ст., неможливо розраховувати на 100% позитивний ефект з боку показників серцево-судинної системи. Наявність АГ, електролітних змін, метаболічного ацидозу, уремичних токсинів, анемії, застосування нирковозамісної терапії — усе це в комплексі впливає на стан серцево-судинної системи і загальний стан маленьких пацієнтів з ХХН, і без комплексної терапії, спрямованої на ліквідацію вищеперерахованих обтяжуючих факторів, досягнути успіху неможливо.

За період спостереження нами не відмічено небажаних ефектів від застосування препарату «Агвантар» у дітей з ХХН 4–5 ст. У жодної дитини не спостерігалось розвитку алергічних реакцій і розладів шлунково-кишкового тракту. Левокарнітин добре переносився, батьки і діти відмічали зручність застосування препарату.

Висновки

Таким чином, призначення левокарнітину у дітей, хворих на ХХН 4–5 ст., є патогенетично обгрунтованим. Застосування левокарнітину (Агвантар) у дітей з ХХН 4–5 ст. дозволяє покращити показники карнітинового статусу, відновити пул вільного карнітину та у поєднанні з комплексною терапією досягти стабілізації функціонального стану серцево-судинної системи. Доведена безпека застосування левокарнітину (Агвантар) у дітей з ХХН 4–5 ст. на підставі змін показників карнітинового статусу і метаболічного амінокислотного профілю. Препарат добре переноситься і може бути рекомендований у педіатричній практиці у комплексі лікування ХХН 4–5 ступеня.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Матеріал підготовлений за підтримки компанії «Ерсель Фарма Україна».

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Mondoev LG, Birjukova LS. (2007). Application of carnitine in patients with the chronic renal failure, undergoing long-term hemodialysis. *Nephrology and dialysis*. 9(4): 391–394 [Мондоев ЛГ, Бирюкова ЛС. (2007). Применение карнитина у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом. *Нефрология и диализ*. 9(4): 391–394].
- Tokarchuk NI, Vyzhga YV, Starinets LS. (2016). Prescription of the levocarnitine for the treatment of secondary cardiomyopathy in infants. *Sovremennaya pediatriya*. 5(77): 67–70 [Токарчук Ні, Вижга ЮВ, Старинець ЛС. (2016). Застосування левокарнітину для лікування вторинної кардіоміопатії у дітей раннього віку. *Современная педиатрия*. 5(77): 67–70].
- Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Santos MA et al. (2013). The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Pediatr*. 81(5): 368–372.
- di Liberato L, Arduini A, Rossi C et al. (2014). L-carnitine status in end-stage renal disease patients on automated peritoneal dialysis. *J Nephrol*. 27(6): 699–706.
- El-Hattab AW, Scaglia F. (2015). Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Molecular Genetics and Metabolism*. 116(3): 107–112.
- Fu L, Huang M, Chen S. (2013). Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy. *Korean Circulation Journal*. 43(12): 785–792.
- Jafari A, Khatami M-R, Dashti-Khavidaki S. et al. (2017). Protective effects of L-carnitine against delayed graft function in kidney transplant recipients: a pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Renal Nutrition*. 27(2): 113–126.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl*. 3: 1–150.
- Lundin U, Weinberger KM. (2018). Towards metabolic biomarkers for the diagnosis and prognosis of CKD. <https://www.intechopen.com/books/advances-in-nephropathy/towards-metabolic-biomarkers-for-the-diagnosis-and-prognosis-of-ckd>. DOI: 10.5772/intechopen.80335
- Mercadal L, Coudert M, Vassault A et al. (2012). L-carnitine treatment in incident hemodialysis patients: the multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled CARNIDIAL trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7(11): 1836–1842.
- National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 39(1): 17–31.
- Sgambat K, Moudgil A. (2016). Carnitine deficiency in children receiving continuous renal replacement therapy. *Hemodial Int*. 20(1): 63–67.

Відомості про авторів:

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

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

Ольхович Наталія Вікторівна — д.біол.н., гол.н.с., зав. лабораторією метаболоміки ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини» НАМН України.

Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 67; тел. (044) 468-75-50.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2019 р., прийнята до друку 07.09.2019 р.

УДК 616.36-008.5-053.31:616-072.8

Н.Дж. Гулиев, Г.Х. Гаджизаде

Оценка психомоторного развития детей до года, перенесших желтуху в неонатальном периоде, с помощью Денверского скринингового теста II

Научно-исследовательский институт педиатрии имени К. Фараджевой, г. Баку, Республика Азербайджан

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):38-42; doi 10.15574/SP.2019.101.38

For citation: Guliyev NJ, Hajzade G. (2019). Assessing the psychomotor development using the Denver screening test II in infants who have had jaundice in the neonatal period. Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 38-42. doi 10.15574/SP.2019.101.38

Цель: оценка психомоторного развития (ПМП) у детей в возрасте до года, родившихся преждевременно или в срок и перенесших желтуху в неонатальном периоде.

Материалы и методы. Обследовано 86 детей, перенесших желтуху в неонатальном периоде, которые в зависимости от гестационного возраста на момент рождения были разделены на две группы: I группа — доношенные (n=54), II группа — родившиеся преждевременно (n=32). Всем обследованным в 3, 6, 9, 12 месяцев была проведена оценка ПМП с помощью Денверского скринингового теста II. Для изучения влияния неонатальной гипербилирубинемии на проницаемость гематоэнцефалического барьера у всех детей в динамике неонатального периода (1–3, 5–7, 21–28 дни) определялись нейроспецифические белки — нейроспецифическая энлаза (NSE), глиофибрилярный кислый протеин (GFAP) и трофический фактор мозга (BDNF).

Результаты и выводы. У 22,2% доношенных и 35,3% преждевременно родившихся детей, перенесших гипербилирубинемию в неонатальном периоде, отмечается задержка развития. У детей с задержкой ПМП, как доношенных, так и родившихся преждевременно, в неонатальном периоде выявлены более высокие уровни нейроспецифических белков по сравнению с детьми с нормальным ПМП, что позволяет использовать данные показатели в качестве критериев прогнозирования.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденные, неонатальная гипербилирубинемию, Денверский скрининговый тест II, нейроспецифические белки.

Assessing the psychomotor development using the Denver screening test II in infants who have had jaundice in the neonatal period

N.J. Guliyev, G. Hajzade

Scientific Research Institute of Pediatrics named after K. Farajova, Baku, Republic of Azerbaijan

Material and methods. 86 children who have had jaundice in the neonatal period were examined and were divided into 2 groups depending on gestational age at the time of birth: Group I — full term (n=54), Group II — born prematurely (n=32). All examined at 3, 6, 9, 12 months were assessed for psychomotor development using the Denver screening test II. To study the influence the neonatal hyperbilirubinemia on hematoencephalic barrier (blood-brain barrier) permeability in all children in the dynamics of the neonatal period (1–3, 5–7, 21–28 days), neurospecific proteins — neurospecific enolase (NSE), glial fibrillary acidic protein (GFAP) and trophic brain factor (BDNF) were identified.

Results and conclusions. The results of the study showed that 22.2% of full-term and 35.3% of prematurely born children who had hyperbilirubinemia in the neonatal period had a delay in development. In children with psychomotor retardation, both full-term and prematurely born, higher levels of neurospecific proteins were observed in the neonatal period compared with children with normal psychomotor development, which allows using these indicators as prediction criteria.

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

No conflict of interest was declared by the authors

Key words: newborns, neonatal hyperbilirubinemia, Denver screening test II, neurospecific proteins.

Оцінка психомоторного розвитку дітей першого року життя, що мали жовтяницю у неонатальному періоді, за допомогою Денверського скринингового тесту II

Н.Дж. Гулієв, Г.Х. Гаджизаде

Науково-дослідний інститут педіатрії імені К. Фараджевої, м. Баку, Республіка Азербайджан

Мета: оцінка психомоторного розвитку (ПМП) у дітей віком до року, що народилися передчасно та перенесли жовтяницю у неонатальному періоді.

Матеріали і методи. Обстежено 86 дітей, що мали жовтяницю у неонатальному періоді, які залежно від гестаційного віку на момент народження були розподілені на дві групи: I група — доношені (n=54), II група — передчасно народжені (n=32). Усім обстеженим у 3, 6, 9, 12 місяців оцінювали ПМП за допомогою Денверського скринингового тесту II. Для вивчення впливу неонатальної гіпербілірубінемії на проникність гематоенцефалічного бар'єру у всіх дітей у динаміці неонатального періоду (1–3, 5–7, 21–28 дні) визначалися нейроспецифічні білки — нейроспецифічна енлаза (NSE), гліофібрилярний кислий протеїн (GFAP) і трофічний фактор мозку (BDNF).

Результати та висновки. У 22,2% доношених і 35,3% передчасно народжених дітей, що мали гіпербілірубінемію у неонатальному періоді, спостерігається затримка розвитку. У дітей із затримкою ПМП, як доношених, так і народжених передчасно, у неонатальному періоді виявлялися вищі рівні нейроспецифічних білків порівняно з дітьми із нормальним ПМП, що дозволяє використовувати ці показники у якості критеріїв прогнозування. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінкської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені, неонатальна гіпербілірубінемія, Денверський скрининговий тест II, нейроспецифічні білки.

Введение

Желтуха новорожденных является одной из актуальных проблем современной неонатологии. Неонатальная желтуха развивается приблизительно у 60% новорожденных и характеризуется преимущественно доброкачественным течением [14]. Вместе с тем гипербилирубинемии занимают особое место в структуре заболеваемости и летальности в неонатальном периоде [10]. Это связано с повреждающим действием непрямого билирубина на центральную нервную систему (ЦНС) [12]. Будучи липофильным веществом, свободный билирубин проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и накапливается в базальных ганглиях. Свободный билирубин тормозит окислительные процессы в организме, в результате чего нарушается усвоение кислорода, а из некротизированных нейронов высвобождаются нейроспецифические ферменты, которые в большом количестве накапливаются в межклеточном и внутрисосудистом пространстве [15].

Прохождение непрямого билирубина через ГЭБ зависит не только от его уровня в крови. Большая роль в этом отводится и особенностям проницаемости ГЭБ. При различных патологических состояниях (гипоксия, гипероксия, ацидоз, гипогликемия, гипотермия, сепсис и т.д.) проницаемость возрастает. В результате в головном мозге происходит накопление билирубина в высоких концентрациях, что приводит к острой билирубиновой интоксикации [17].

О степени повреждения нейронов и проницаемости ГЭБ позволяет судить определение в периферической крови белков — маркеров повреждения ЦНС, к которым относятся: нейроспецифическая энолаза (NSE), глиафибрилярный кислый протеин (GFAP) и трофический фактор мозга (BDNF). NSE содержится в основном в нейронах головного мозга и нейроэндокринных клетках [13]. GFAP — структурный компонент дифференцированных клеток астроцитарной глии. Показано, что астроцит-эндотелиальные взаимодействия важны для поддержания целостности ГЭБ [2]. BDNF участвует в регуляции нейрогенеза и играет важную роль в защитных механизмах нервной ткани при ишемическом повреждении [1,11]. Поскольку в нормальных условиях ГЭБ является непроницаемым для специфических белков, повышенные значения этих маркеров при перинатальных поражениях ЦНС свидетельствуют о глубине структурно-функциональных

и деструктивных нарушений клеточных мембран нейронов и ГЭБ [4].

Продолжительная гипербилирубинемия способствует развитию хронической билирубиновой интоксикации, что клинически проявляется экстрапирамидными расстройствами (хореоатетоз, дистония, потеря слуха). Такого рода нарушения связаны с повреждением нейронов субталамических ядер, ствола мозга и гиппокампа, а также клеток Пуркинье в мозжечке [5]. Частота встречаемости хронической билирубиновой интоксикации в различных странах неодинакова и во многом определяется уровнем развития. В развивающихся странах этот показатель достаточно высок [16]. Причинами данной ситуации являются слабая организация скрининга неонатальных желтух, широкое распространение заболеваний, приводящих к возникновению гемолитических и конъюгационных желтух (гемолитическая болезнь новорожденных, дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, сепсис и др.), неправильное проведение фототерапии, недостаточные запасы крови для переливаний и т.д. [18].

Необходимо отметить, что свободный билирубин не всегда способен проходить через ГЭБ. Только не связанный с альбумином свободный билирубин приобретает данную способность. Количество такого билирубина зависит от уровня альбумина и общего билирубина в крови, а также от альбуминсвязывающей способности сыворотки крови [6]. Последний показатель зависит от гестационного возраста и массы новорожденного. Многочисленные исследования подтверждают, что развитие билирубиновой интоксикации зависит также и от времени воздействия свободного билирубина, и от изменений на уровне клеток. В ряде исследований указывается, что индикаторами неблагоприятного прогноза являются малый срок гестации и малая масса при рождении [3,9].

Таким образом, в повреждении головного мозга при желтухах большая роль принадлежит альбумину и степени проницаемости ГЭБ. При этом большое значение придается выявлению связи перинатального поражения ЦНС с задержкой последующего психомоторного развития (ПМР) ребенка. Для оценки ПМР используются специальные тесты, среди которых достаточно высокой достоверностью обладает Денверский скрининговый тест II. Проводится оценка четырех блоков: грубая моторика, тонкая моторика, речь, социальная адаптация. Тест имеет преимущества по срав-

нению с другими за счет малого времени для выполнения, а также в связи с тем, что, в отличие от теста Бейли, не требует высшей психологической квалификации исследователя [7,8].

Поскольку зачастую именно раннее выявление поражений ЦНС при неонатальных желтухах играет решающую роль в своевременном проведении необходимой терапии и предотвращении последующего отставания в ПМР, исследование данной проблемы является важным, однако не до конца решенным, вопросом.

Целью исследования явилась оценка ПМР у детей в возрасте до года, родившихся преждевременно или в срок и перенесших желтуху в неонатальном периоде.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 86 детей, перенесших желтуху в неонатальном периоде, которые в зависимости от гестационного возраста на момент рождения были разделены на две группы: I группа — доношенные ($n=54$), II группа — родившиеся преждевременно ($n=32$). Критерием включения в исследование был высокий уровень непрямого билирубина в крови в первые 24–36 часов: у доношенных — выше 12 мг/дл, у преждевременно родившихся — выше 15 мг/дл.

Всем обследованным в 3, 6, 9, 12 месяцев была проведена оценка ПМР с помощью Детверского скринингового теста II. По результатам исследования дети были разделены на две подгруппы: IA и IIA — с нормальным развитием, IB и IIB — с задержкой ПМР.

У всех детей в динамике неонатального периода (1–3, 5–7, 21–28 дни) были отслежены клинические и биохимические показатели.

Для изучения влияния неонатальной гипербилирубинемии на проницаемость ГЭБ иммунохимическим методом в крови определялись нейроспецифические белки — нейроспецифическая эндолаза (NSE), глиафибрилярный кислый протеин (GFAP) и трофический фактор мозга (BDNF).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) участвующих учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Результаты исследований и их обсуждение

Было установлено, что у матерей детей, имеющих в анамнезе отставание в ПМР, как доношенных, так и родившихся преждевременно, чаще отмечалась угроза выкидыша ($p<0,05$).

Ретроспективный анализ раннего неонатального периода показал, что гипербилирубинемия у 33,3% детей I группы и у 75,5% детей II группы протекала на фоне гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) и сопровождалась рядом синдромов (вялость, синдром нервно-рефлекторной возбудимости, судорожный синдром и др.). Среди этих синдромов общее отставание (вялость) преобладало как у доношенных, так и у родившихся преждевременно ($p<0,05$).

Из 8 недоношенных детей с судорожным синдромом в раннем неонатальном периоде у 6 (75%), а из 6 доношенных — у 3 (50%) отмечалось отставание в ПМР ($p<0,01$).

Было установлено, что несмотря на то, что у детей, перенесших гипербилирубинемия на фоне легкой степени ГИЭ, отставания в социальной адаптации и развитии речи не наблюдалось, в 12,5% случаев у преждевременно родившихся и в 7,4% случаев у доношенных отмечалась задержка развития моторных функций. При средней степени ГИЭ такое отставание наблюдалось по группам в 29,5% и 14,8% случаев соответственно.

У детей с пролонгированной гипербилирубинемией на фоне тяжелой степени ГИЭ грубые нарушения моторных функций отмечались чаще ($p<0,01$).

При анализе показателей нейросонографии и доплерографии неонатального периода у детей, которые согласно Детверскому тесту II имели отставание в ПМР, было обнаружено, что наибольшая задержка ПМР наблюдалась при протекании конъюгационной гипербилирубинемии на фоне интравентрикулярного кровоизлияния III степени и перивентрикулярной лейкомаляции.

В процессе оценки задержки ПМР детей, перенесших неонатальную гипербилирубинемия, было выявлено, что в I группе у 12 (22,2%) детей отмечались сочетанные нарушения (у 7 пациентов), отставание социальной адаптации и задержка речи (у 3 пациентов), грубая задержка моторного развития (у 2 детей). Во второй группе из 12 (35,3%) детей в шести случаях имели место сочетанные нарушения, в четырех случаях — задержка социаль-

Таблиця

Уровень нейроспецифических белков в неонатальном периоде и их влияние на ПМР детей в возрасте одного года

Нейроспецифические белки	Дни жизни	Доношенные, I группа (n=54)		Преждевременно родившиеся, II группа (n=32)	
		IA — нормальное развитие (n=42)	IB — задержка ПМР (n=12)	IIA — нормальное развитие (n=20)	IIB — задержка ПМР (n=12)
NSE (нг/мл)	1–3	16,5±1,2 (10,2–20,1)	21,2±1,4 (17,4–27,5)	20,4±1,6 (10,4–20,8)	30,6±2,4** (20,0–40,6)
	5–7	12,8±0,8 (9,2–16,0)	18,2±1,0* (14,6–22,6)	14,0±1,0 (9,6–20,7)	22,6±1,8** (18,0–27,6)
	21–28	9,8±0,8 (6,1–12,5)	13,6±1,2 (8,4–18,0)	10,6±0,6 (8,1–14,2)	18,9±1,2** (12,5–22,0)
GFAP (нг/мл)	1–3	22,0±1,0 (18,6–28,2)	34,01±1,6** (24,6–40,2)	34,2±1,4 (24,4–42,5)	52,0±3,1** (42,8–72,0)
	5–7	16,0±0,8 (12,1–22,4)	28,0±1,2** (21,6–32,5)	29,2±1,2* (20,1–36,2)	46,8±2,2** (36,4–58,0)
	21–28	14,0±0,8 (9,2–18,6)	22,0±1,0** (16,8–28,4)	26,01±1,0 (20,8–32,0)	38,0±1,8** (32,6–44,0)
BDNF (нг/мл)	1–3	24,8±1,2 (19,6–30,2)	34,8±1,0** (26,1–44,6)	32,4±1,6 (21,4–38,5)	42,01±1,2** (36,6–48,0)
	5–7	22,0±1,0 (18,4–28,0)	32,6±1,8** (26,4–38,6)	31,6±0,8 (27,6–38,4)	40,01±1,0** (36,4–46,8)
	21–28	20,6±0,8 (16,6–26,8)	30,6±1,0** (24,4–36,5)	26,4±1,2 (20,1–32,0)	38,01±1,4** (30,4–44,0)

Примечание: p — статистическая разница между показателями детей с задержкой ПМР и с нормальным развитием: *p<0,05; **p<0,01.

ной адаптации и речи, а в двух случаях — грубое отставание моторных функций.

На следующем этапе исследования у детей, перенесших неонатальную гипербилирубинемию, были проанализированы уровни нейроспецифических белков в неонатальном периоде и зависимость ПМР в возрасте одного года от этих показателей. Как видно из таблицы, у детей с задержкой ПМР, как доношенных, так и родившихся преждевременно, в неонатальном периоде отмечались более высокие уровни нейроспецифических белков по сравнению с детьми, имеющими нормальное ПМР. В динамике неонатального периода в подгруппе IB регистрировались достоверно высокие концентрации GFAP и BDNF (p<0,01). Более выраженные достоверные изменения наблюдались в подгруппе IIB (среди преждевременно родившихся детей): здесь имело место достоверное (p<0,01) повышение в крови уровня всех трех показателей (NSE, GFAP, BDNF).

В результате дискретного динамического анализа было установлено, что задержка ПМР в возрасте до года у доношенных детей развивается в том случае, если: в неонатальном периоде на 5–7 день значения NSE составляют выше 16 нг/мл; GFAP на 5–7 день выше 22,4 нг/мл, а на 21–28 день выше 18,6 нг/мл; BDNF на 1–3 день выше 30,2 нг/мл, на 5–7 день — выше 28,0 нг/мл, на 21–28 день выше

26,8 нг/мл. У преждевременно родившихся детей данные критерии составляют: NSE на 1–3 день выше 20,8 нг/мл, на 5–7 день выше 20,2 нг/мл, на 21–28 день выше 14,7 нг/мл; GFAP выше 42,5 нг/мл, 36,2 нг/мл и 32 нг/мл соответственно; BDNF на 1–3 и 5–7 день выше 38,4 нг/мл, на 21–28 день выше 32,0 нг/мл. При наличии подобных изменений прогноз считается неблагоприятным, и в возрасте до года наблюдается задержка ПМР.

Выводы

Таким образом, при оценке с помощью Денверского скринингового теста II ПМР детей до года, перенесших гипербилирубинемию в неонатальном периоде, было выявлено, что у 22,2% доношенных и 35,3% преждевременно родившихся детей отмечается задержка развития.

У детей с неонатальной гипербилирубинемией определение в крови в неонатальном периоде, наряду с общепринятыми клинико-лабораторными показателями, нейроспецифических белков (NSE, GFAP, BDNF) позволяет прогнозировать задержку ПМР, что, в свою очередь, способствует своевременному проведению специализированного лечения и снижению инвалидности у данной группы пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Vedunova MV, Sakharnova TA, Mitroshina EV, Mukhina IV. (2012). Antihypoxic Properties of the Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Modeling of Hypoxia in Dissociated Hippocampal Cultures. *Modern Technologies in Medicine*. 4: 17–23 [Ведунова МВ, Сахарнова ТА, Митрошина ЕВ, Мухина ИВ. (2012). Антигипоксические свойства нейротрофического фактора головного мозга при моделировании гипоксии в диссоциированных культурах гиппокампа. *Современные технологии в медицине*. 4: 17–23].
2. Demyanova IM, Taranushenko TE, Salmina AB i dr. (2008). Markery povrezhdeniya neuronov i astrocitov v plazme krvi novorozhdenykh pri tserebralnoy ishemii raznoy stepeni tyazhesti. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2: 27–31. [Демьянова ИМ, Таранушенко ТЕ, Салмина АБ и др. (2008). Маркеры повреждения нейронов и астроцитов в плазме крови новорожденных при церебральной ишемии разной степени тяжести. *Сибирское медицинское обозрение*. 2: 27–31].
3. Rogatkin SO, Volodin NN, Degtyareva MG i dr. (2011). Sovremennyy podhod k tserebroprotektornoy terapii nedonoshennykh novorozhdenykh v usloviyah otdeleniya reanimatsii intensivnoy terapii. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii*. 1: 27–32. [Рогаткин СО, Володин НН, Дегтярева МГ и др. (2011). Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации интенсивной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 1: 27–32].
4. Taranushenko TE, Okuneva OS, Demyanova IM i dr. (2010). Urovni belkov neyronalnoy i glialnoy prirody v krvi novorozhdenykh pri tserebralnoy ishemii. *Pediatriya*. 89;1: 25–31 [Таранушенко ТЕ, Окунева ОС, Демьянова ИМ и др. (2010). Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии. *Педиатрия*. 89;1: 25–31].
5. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004). Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 114: 297–316.
6. Amin SB, Harte T, Scholer L, Wang H. (2009). Intravenous lipid and bilirubin--albumin binding variables in premature infants. *Pediatrics*. 124: 211–217.
7. Aylward GP. (2009). Developmental screening and assessment: what are we thinking? *J Dev Behav Pediatr*. 30(2): 169–173.
8. Glasco FP. (2008). Developmental screening & surveillance. In: RM Kliegman, HB Jenson, BM Stanton (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. (18th ed.). Philadelphia: Saunders: 74–81.
9. Hacettepe Universitesi Nufus Etutleri Enstitusu, Saglik Bakanligi Ana Cocuk Sagligi ve Aile Planlamasi Genel Mudurlugu, Devlet Planlama Teskilati ve Avrupa Birligi. (2008). Hacettepe Universitesi Etutleri Enstitusu, Turkiye Nufus ve Saglik Arastirmasi. Ankara-Hacettepe Universitesi Nufus Etutleri Enstitusu: 2009.
10. Hansen TWH, Bratlid D. (2012). Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: DK Stevenson, MJ Maisels, JF Watchko (Eds.). *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill: 65–95.
11. Madinier A, Bertrand N, Rodier M, Quirie A, Mossiat C, Prigent-Tessier A et al. (2013). Ipsilateral versus contralateral spontaneous post-stroke neuroplastic changes: involvement of BDNF? *Neuroscience*. 231: 169–81.
12. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D Newman TB, Stark AR, Watchko JF. (2009). Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks gestation: an update with clarification. *Pediatrics*. 124: 1193–1198.
13. Nguyen DN, Spapen H, Fuhong S et al. (2009). Elevated serum levels of S-100b protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 34: 7.
14. Schwarz HP, Haberman BE, Ruddy RM. (2011). Hyperbilirubinemia. *Current guidelines and emerging therapies*. *Pediatr Emer Care*. 27: 884–889.
15. Shapiro SM. (2012). Kernicterus. In: DK Stevenson, MJ Maisels, JF Watchko (Eds.). *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill: 229–242.
16. Slusher TM, Olusaniya BO. (2012). Neonatal jaundice in low-and middle-income countries. *DK Stevenson, MJ Maisels, JF Watchko (Eds.). Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill: 263–273.
17. Tiker F, Gulcan H, Kilicdag H, Tarcan A, Gurakan B. (2006). Extreme hyperbilirubinemia in newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 45: 257–261.
18. Watchko JF, Tribelli C. (2013). Bilirubin-induced neurologic damage-mechanisms and Management approaches. *N Engl J Med*. 369: 2021–2030..

Відомості про авторів:

Гулієв Насіб Джафар огли — д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб І Азербайджанського медичного університету, директор НДІ педіатрії імені К. Фараджевої, гол. педіатр МОЗ Азербайджанської Республіки. Адреса: м. Баку, вул. Басти Багірової, 17.

Гаджизаде Понай Хафіз гизи — лікар-педіатр НДІ педіатрії імені К. Фараджевої. Адреса: м. Баку, вул. Басти Багірової, 17.

Стаття надійшла до редакції 28.04.2019 р., прийнята до друку 02.09.2019 р.

УВАГА!

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

УДК [613.7+572.512]- 057.874

Л.И. Рак^{1,2}, Е.В. Штрах²

Физическая активность и физическое развитие детей школьного возраста

¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков, Украина²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):43-48; doi 10.15574/SP.2019.100.43

For citation: Rak LI, Shtrakh KV. (2019). Physical activity and physical development of school age children. Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 43-48. doi 10.15574/SP.2019.101.43**Цель:** изучить физическую активность детей школьного возраста и ее влияние на их физическое развитие и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы.**Материалы и методы.** Обследовано 290 детей в возрасте 10–17 лет — учеников 5–11-х классов двух школ г. Харькова; мальчиков было 141, девочек — 149. Проводилась антропометрия, изучение физической активности с помощью анкеты МАОФА, оценка толерантности к физической нагрузке по пробе Руфье.**Результаты.** Установлено, что дисгармоничное физическое развитие наблюдалось у 24,18% детей 11–16 лет, преимущественно за счет избыточной массы тела (у 10,25%) и недостатка массы тела (у 9,84%). Ожирение выявлено у 4,10% школьников. Низкая масса тела, избыточная масса тела и ожирение отмечались преимущественно у детей в 11–12 лет независимо от пола. У мальчиков возраст от 14 до 16 лет также характеризуется увеличением числа лиц с избыточной массой тела и ожирением. В целом 58,3±2,9% школьников имели низкую физическую активность в течение недели. За период от 11 до 17 лет (т.е. с 5 по 11 класс) с 45% до 88% возрастает число мальчиков и девочек с гиподинамией. Низкая физическая активность сопровождалась снижением толерантности к физической нагрузке у детей с разным уровнем физического развития. Большинство мальчиков имели удовлетворительные адаптационные возможности сердца. Снижение толерантности к физическим нагрузкам наблюдалось у 20,83% мальчиков с избыточной массой тела и у 28,57% с гармоничным физическим развитием. Среди девочек низкую толерантность к физической нагрузке имели 53,85% с избыточной и 42,37% с нормальной массой тела. Дефицит массы тела у школьников также часто сопровождался снижением адаптационных возможностей: 57,14% мальчиков и 54,55% девочек с низкой массой тела имели сниженную толерантность к физической нагрузке. Неудовлетворительные результаты пробы Руфье в 89% случаев демонстрировали дети с низкой физической активностью.**Выводы.** Физическая активность и физическое развитие детей влияют на адаптационные возможности растущего организма. Достаточная физическая активность поддерживает удовлетворительные параметры адаптационных возможностей, что наблюдалось у большинства мальчиков с избыточной массой тела.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: физическая активность, физическое развитие, дети, подростки, толерантность к физической нагрузке.

Physical activity and physical development of school age children

L.I. Rak^{1,2}, K.V. Shtrakh²¹SI «Institute for Children and Adolescents Health Care at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine²V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The aim of the research: to study physical activity of school age children and its influence on their physical development and adaptive possibilities of the cardiovascular system.

Materials and methods. 290 children in age 10–17 were examined: pupils of 5–11th classes of two schools in Kharkiv. There were 141 boys and 149 girls. Anthropometry was carried out, physical activity was studied using the questionnaire of PAQ-C (The Physical Activity Questionnaire for Children), physical activity tolerance was assessed using the Ruffie's test.**Results.** It has been established that dysgarmomic physical development was observed in 24.18% of children 11–16 years old, mainly due to excessive body weight (10.25%) and body weight deficiency (9.84%). Obesity was found in 4.10% of children. Low body weight, excessive body weight and obesity were observed predominantly in children 11–12 years old, regardless of sex. Boys aged 14 to 16 years are also characterized by increased number of patients with excessive body weight and obesity.In general, 58.3±2.9% of children had low physical activity during the week. Between the ages of 11 and 17 (from 5 to 11 class), from 45% to 88%, the number of boys and girls with hypodynamia increases. Low physical activity was accompanied by decreased tolerance to physical activity in children with different levels of physical development. At the same time, the highest correlation coefficient was observed in children with low body weight ($r=-0.659$; $p<0.02$). Most boys had satisfactory adaptive capabilities of the heart. Reduced tolerance to physical activity was observed in 20.83% of boys with excessive body weight, as well as in 28.57% with harmonious physical development. Among girls, 53.85% with overweight and 42.37% with normal body weight had low tolerance to physical activity. Children's body weight deficiency was also often accompanied by a reduction in adaptive capacity: 57.14% of boys and 54.55% of girls with low body weight had lower tolerance to physical activity. Unsatisfactory results of the Ruffie's test in 89% of cases were shown by children with low physical activity.**Conclusion.** Physical activity and physical development of children affect the adaptive capacity of the growing organism. Adequate physical activity supports satisfactory adaptive capacity parameters, which was observed in most overweight boys.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all institutions.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: physical activity, physical development, children, adolescents, physical exercise tolerance.

Фізична активність та фізичний розвиток дітей шкільного віку

Л.І. Рак^{1,2}, К.В. Штрах²¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна**Мета:** вивчити фізичну активність дітей шкільного віку та її вплив на їхній фізичний розвиток та адаптаційні можливості серцево-судинної системи.**Матеріали і методи.** Обстежено 290 дітей віком 10–17 років — учнів 5–11-х класів двох шкіл м. Харкова. Хлопчиків було 141, дівчаток — 149. Проводились антропометрія, вивчення фізичної активності за допомогою анкетування МАОФА, оцінка толерантності до фізичного навантаження за пробю Руф'є.

Результати. Встановлено дисгармонійний фізичний розвиток у 24,18% дітей 11–16 років, переважно за рахунок надмірної ваги (у 10,25%) і недостатньої маси тіла (у 9,84%). Ожиріння виявлено у 4,10% школярів. Недостатня маса тіла, надмірна вага та ожиріння відзначалися переважно у дітей у 11–12 років незалежно від статі. У хлопчиків віком від 14 до 16 років також спостерігається збільшення числа осіб з надмірною масою тіла та ожирінням. У цілому 58,3±2,9% школярів мали низьку фізичну активність протягом тижня. За період від 11 до 17 років (тобто з 5 по 11 клас) з 45% до 88% зростає число хлопчиків і дівчаток з гіподинамією. Низька фізична активність супроводжувалася зниженням толерантності до фізичного навантаження у дітей з різним рівнем фізичного розвитку.

Більшість хлопчиків мали задовільні адаптаційні можливості серця. Зниження толерантності до фізичних навантажень спостерігалось у 20,83% хлопчиків з надмірною вагою та у 28,57% з гармонійним фізичним розвитком. Серед дівчаток низьку толерантність до фізичного навантаження мали 53,85% з надмірною та 42,37% з нормальною масою тіла. Дефіцит маси тіла у школярів також часто супроводжувався зниженням адаптаційних можливостей: 57,14% хлопчиків і 54,55% дівчаток з низькою масою тіла мали знижену толерантність до фізичного навантаження. Незадовільні результати проби Руф'є у 89% випадків демонстрували діти з низькою фізичною активністю.

Висновки. Фізична активність і фізичний розвиток дітей впливають на адаптаційні можливості організму, що росте. Достатня фізична активність підтримує задовільні параметри адаптаційних можливостей, що спостерігалось у більшості хлопчиків з надмірною масою тіла.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: фізична активність, фізичний розвиток, діти, підлітки, толерантність до фізичного навантаження.

Введение

По данным ВОЗ, хронические неинфекционные заболевания в последние годы имеют эпидемический характер распространения во всем мире и являются основной причиной потери трудоспособности в активном возрасте и преждевременной смерти [5,15]. Несмотря на открытия и успехи современной медицины, патология сердца, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз, ожирение, метаболический синдром и др. состояния продолжают распространяться «семимильными шагами» и «омолаживаться», поражая и детское население. В то же время научно доказано, что предотвратить до 80% случаев вышеуказанных заболеваний помогут не дорогие лекарства, а профилактические мероприятия, направленные на популяризацию здорового образа жизни и изменение самим больным своего образа жизни. В кругу известных факторов риска, ассоциирующихся с возникновением вышеуказанных болезней, наряду с употреблением табака, алкоголя, нездоровым питанием, значится и гиподинамия [1,8]. В 2018 г. опубликован Глобальный план действий ВОЗ по повышению уровня физической активности на 2018–2030 гг. (Submission to the World Health Organization (WHO) on the Draft WHO Global Action Plan on Physical Activity 2018–2030) [3,14], в котором подчеркивается важность достаточной физической активности для человека:

- «Недостаточная физическая активность является одним из основных факторов риска смерти в мире.
- Недостаточная физическая активность является одним из основных факторов риска развития неинфекционных заболеваний (НИЗ), таких как сердечно-сосудистые заболевания, рак и диабет.
- Физическая активность имеет важные преимущества для здоровья и способствует профилактике НИЗ.

- Каждый четвертый взрослый человек в мире недостаточно активен.
- Более 80% подростков во всем мире испытывают недостаток физической активности».

В этом же документе для детей и подростков от 5 до 17 лет с целью укрепления сердечно-сосудистой и скелетно-мышечной систем, снижения риска НИЗ рекомендуется следующий регламент физических нагрузок:

- «Дети и подростки в возрасте 5–17 лет должны уделять физической активности от умеренной до высокой интенсивности не менее 60 минут в день.
- Физическая активность продолжительностью более 60 минут в день принесет дополнительную пользу их здоровью.
- Большая часть физической активности должна приходиться на аэробные занятия.
- Физической активностью, направленной на развитие скелетно-мышечной системы, следует заниматься, как минимум, три раза в неделю».

Исходя из этих рекомендаций, следует, что уроков физкультуры 2–3 раза в неделю недостаточно для детей школьного возраста, обремененных обилием интеллектуальных занятий и информации. Трехлетнее рандомизированное исследование по школьной программе физического воспитания детей 1–5 классов в Швейцарии (2014) показало, что дети, имеющие ежедневные уроки физкультуры, отличались значительно лучшими показателями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, чем те, у которых было только три урока в неделю [6].

В Украине уровень двигательной активности подростков низкий, по данным О.А. Томенко (2009), он составляет около 35% гигиенической нормы [11].

Исследуя двигательную активность детей 7–17 лет, И. Калиниченко и соавт. (2014) показали, что три урока физкультуры в неделю

не восполняют дефицит физической активности. До 14 часов в день дети сидят — за партой в школе, дома за уроками, компьютером, телевизором или телевизором [4].

Физическая активность человека рассматривается медицинскими специалистами с разных позиций. Это один из диагностических критериев состояния сердца, на основании которого классифицируется стадия хронической сердечной недостаточности (НУНА). С другой стороны, это составляющая обычного жизненного уклада человека. Сегодня подчеркивается, что поддержание постоянной умеренной физической активности является основой профилактики возникновения и прогрессирования НИЗ в любом возрасте [10].

С физической активностью, которую дети реализуют на прогулках, на уроках физического воспитания, в спортивных или танцевальных секциях, непосредственно связано их физическое развитие. В то же время интенсивные нагрузки нередко оказывают неблагоприятное влияние на рост и течение пубертатного периода. Поэтому очень важно дозирование физических нагрузок соответственно возрасту и индивидуальным особенностям ребенка, чтобы спортивные занятия действительно были во благо здоровью и благотворно влияли как на физическое, так и психоэмоциональное развитие [7].

Известно, что показатели физического развития детей и подростков отличаются в зависимости от климато-географических, этнических и экологических условий жизни людей [2]. Назрела необходимость изучить физическое развитие современных детей школьного возраста нашего региона (г. Харькова) и установить, существует ли взаимосвязь между адаптационными возможностями, параметрами физического развития и уровнем физической активности данного контингента.

Цель настоящего исследования: изучить физическую активность детей школьного возраста и ее влияние на их физическое развитие и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы исследования

Обследовано 290 детей 10–17 лет, учеников 5–11 классов двух школ г. Харькова, расположенных в разных «спальных» районах. Вовлечение школьников в исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации о правах человека

и Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине. Среди обследуемых был 141 мальчик и 149 девочек. Исследование проводилось в спокойной обстановке, в первой половине дня; на момент исследования никто из детей не предъявлял никаких жалоб; признаков острой заболеваемости ни у кого не было, наличие хронических заболеваний внутренних органов дети отрицали. Проводилась антропометрия с расчетом индекса массы тела; физическое развитие детей оценивалось по центильным таблицам [9]. Физическая активность определялась с помощью анкеты МАОФА [12,13]. Адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы оценивались на основании определения толерантности к физической нагрузке с помощью пробы Руфье. Применялись стандартные параметрические и непараметрические методы математической статистики, корреляционный анализ. Показатели физического развития детей по полу и по возрасту в рамках возраста 11–15 лет носили нормальный характер распределения (согласно критерию асимметрии и эксцесса).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что 24,18% школьников имели дисгармоничное физическое развитие за счет повышенной или пониженной массы тела. Ожирение выявлено у 4,10%, избыточная масса тела — у 10,25%, низкая масса тела — у 9,84%. Среди 10- и 17-летних школьников дисгармоничного физического развития не выявлено, возможно, из-за малочисленности этих групп. Наибольшее число девочек и мальчиков с низкой массой тела (8,86% и 13,04%, соответственно) наблюдалось в 11–12-летнем возрасте. В то же время отмечались существенные половые отличия по частоте избыточной массы тела в разные возрастные периоды. Наибольшее число девочек с избыточной массой тела выявлено среди 11–12-летних, ожирение встречалось в единичных случаях независимо от возраста (табл.). Среди мальчиков не только в возрасте 11–12 лет, но и в 14–16 лет отмечалось наибольшее число лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Установлено, что в целом $58,3 \pm 2,9\%$ школьников имели низкую физическую активность в течение недели. От 50% до 88% девочек 11–17 лет и от 45% до 80% мальчиков — их сверстников были физически неактивными (рис. 1, 2). Обращает на себя внимание значительное увеличение, в 1,7 раза, числа гиподина-

Таблиця 1

Частота избыточной массой тела и ожирения у детей в зависимости от пола и возраста

Мальчики (n=130)			Девочки (n=133)		
возраст, лет, n	ожирение, абс. (%)	избыточная масса тела, абс. (%)	возраст, лет, n	ожирение, абс. (%)	избыточная масса тела, абс. (%)
10, n=4	–	–	10, n=4	–	–
11, n=20	1 (5,0)	2 (10,0)	11, n=19	1 (5,3)	5 (26,3)
12, n=35	2 (5,7)	6 (17,1)	12, n=41	–	3 (7,3)
13, n=19	–	–	13, n=19	1 (5,3)	1 (5,3)
14, n=20	4 (20,0)	3 (15,0)	14, n=17	–	1 (5,9)
15, n=18	1 (5,6)	2 (11,1)	15, n=13	–	–
16, n=10	–	3 (30,0)	16, n=9	1 (11,1)	–
17, n=4	–	–	17, n=11	–	–

мичных девочек в возрасте 14 лет по сравнению с 11-летними. К окончанию школы 80% девочек остаются физически неактивными. Среди мальчиков число физически неактивных в 1,8 раза возрастает к 13 годам, уменьшается среди 14-летних и снова увеличивается в группе 16-летних подростков.

С уровнем физической активности связаны адаптационные возможности организма. По нашим данным, толерантность к физическим нагрузкам корреляционно не зависела от параметров физического развития школьников, но имела обратно пропорциональную связь с физической активностью.

Показатель индекса Руфье имел отрицательную корреляционную взаимосвязь с уровнем физической активности у детей с низкой массой тела ($r=-0,659$; $p<0,02$) и с избыточной массой тела ($r=-0,403$; $p<0,05$), отражая то, что низкая физическая активность сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке. У детей с гармоничным физическим

развитием эта корреляционная связь была несколько менее значима ($r=-0,248$; $p<0,002$). При этом только $20,83\pm 8,29\%$ мальчиков с избыточной массой тела имели снижение адаптационных возможностей, как и $28,57\pm 4,41\%$ мальчиков с нормальными параметрами физического развития. Это связано, очевидно, с их достаточной физической активностью и тренированностью: треть ($36,84\pm 11,07\%$) мальчиков с избыточной массой тела занимались в спортивных секциях в среднем 3,4 раза в неделю, а $52,63\pm 11,45\%$ ежедневно более часа совершали пешие прогулки помимо регулярных, три раза в неделю, уроков физкультуры. Среди девочек выявлено значительно больше имеющих низкую толерантность к физической нагрузке: $53,85\pm 13,83\%$ девочек с избыточной массой тела и $42,37\pm 4,55\%$ с нормальной. Дефицит массы тела также сопровождался снижением адаптационных возможностей, что констатировано у $57,14\pm 13,73\%$ мальчиков и $54,55\pm 15,75\%$ девочек с низкой массой тела.

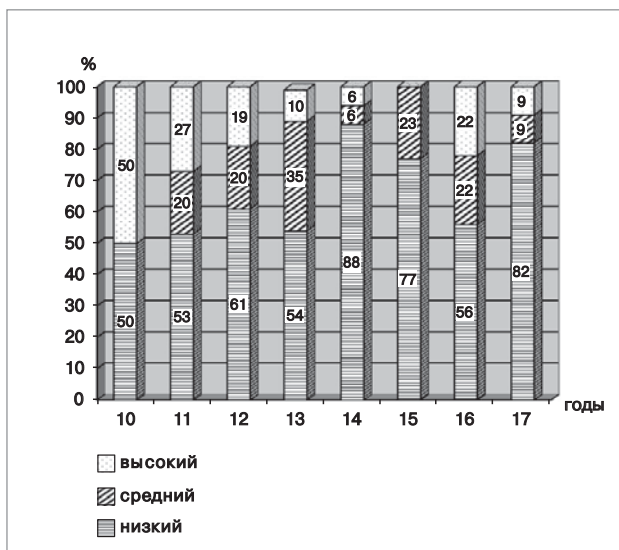


Рис. 1. Уровень физической активности девочек в зависимости от возраста

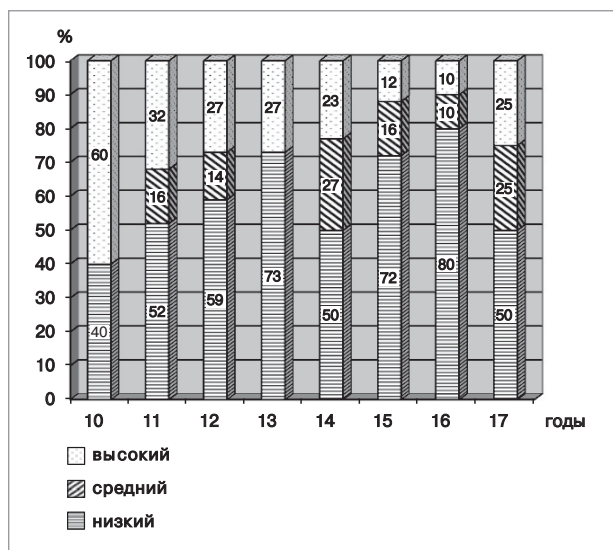


Рис. 2. Уровень физической активности мальчиков в зависимости от возраста

При анализе показателей пробы Руфье установлено, что неудовлетворительные результаты в $88,89 \pm 11,11\%$ случаев демонстрировали физически неактивные дети. В группе детей со слабыми результатами таких оказалось две трети ($66,67 \pm 7,86\%$).

Таким образом, большинство современных детей к последним классам школы характеризуются низкой физической активностью, которая, как и дисгармоничное физическое развитие, часто сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке. В то же время достаточная физическая активность поддерживает удовлетворительные параметры адаптационных возможностей, что наблюдается у большинства мальчиков с избыточной массой тела. Необходимым компонентом сохранения здоровья является повышение физической активности детей старшей школы, а в реализации этой задачи очень важно определить объем и режим физических нагрузок для детей и подростков с учетом уровня их физического развития.

Выводы

1. Дисгармоничное физическое развитие наблюдается у 24,18% детей 10–17 лет, преимущественно за счет избыточной массы тела (у 10,25%) и недостатка массы тела (у 9,84%). Ожирение выявлено у 4,10% школьников.

2. Как низкая масса тела, так и избыточная, и ожирение наблюдаются преимущественно у детей в 11–12 лет. Среди мальчиков также

значительно число лиц с избыточной массой тела и ожирением в возрасте 14, 15 и 16 лет.

3. Для 58,3% детей школьного возраста характерна недостаточная физическая активность.

4. Физическая активность и физическое развитие детей влияют на адаптационные возможности растущего организма. Недостаточная масса тела у мальчиков, недостаточная и избыточная масса тела у девочек, как и низкая физическая активность в целом, сопровождаются снижением толерантности к физической нагрузке.

Перспективы дальнейших исследований. Продолжение мониторинга физической активности детей, как здоровых, так и имеющих хронические заболевания, с учетом места проживания позволит выяснить действительную частоту «сидячего» образа жизни в большом городе (в области, в Украине) и уточнить влияние этого фактора на развитие и течение хронической неинфекционной патологии у детей. В перспективе это позволит разработать четкие критерии определения режимов физических нагрузок для детей с отклонениями в состоянии здоровья и, совместно с работниками образования, улучшить систему физического воспитания школьников.

Конфликт интересов отсутствует.

Благодарность. Авторы выражают благодарность директору ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» доктору медицинских наук профессору Даниленко Георгию Николаевичу за помощь в организации проведения исследований в школах.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bondarenko IG, Bondarenko OV. (2017). Ruhova aktivnist' shkoljariv Norvegii v sistemi fizichnogo vihovannja. Naukova pracja. Pedagogika. 279: 125–129 [Бондаренко ІГ, Бондаренко ОВ. (2017). Рухова активність школярів Норвегії в системі фізичного виховання. Наукова праця. Педагогіка. 279: 125–129].
2. Gelashvili OA, Hisamov RR, Shal'neva IR. (2018). Fizicheskoe razvitie detej i podrostkov. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 3 [Гелашвили ОА, Хисамов РР, Шальнева ИР. (2018). Физическое развитие детей и подростков. Современные проблемы науки и образования. 3].
3. Global'nye rekomendacii po fizicheskoj aktivnosti dlja zdorov'ja. (2009). WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789244599976_rus.pdf;jsessionid=ADF2CD67072A0D1AA04506C1EAE1C51C?sequence=3 [Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. (2009). WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789244599976_rus.pdf;jsessionid=ADF2CD67072A0D1AA04506C1EAE1C51C?sequence=3]
4. Kalinichenko IO. (2014). Gigienichna ocinka dobovoj ruhovoi aktivnosti ditej 7–17 rokov. Sportivna medicina. 1: 36–40 [Калиниченко ИО. (2014). Гигиенична оцінка добової рухової активності дітей 7–17 років. Спортивна медицина. 1: 36–40].
5. Kovalenko VM, Kornac'kij VM. (2016). Problemi zdorov'ja i medicinoj dopomogi ta model' pokrashhannja v suchasni umovah. Kyiv: 261 [Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах. (2016). / Під ред. ВМ Коваленко, ВМ Корнацького. Київ: 261].
6. Levandov'ska L. (2013). Osnovi ta kriterii optimal'nogo normuvannja ruhovoi aktivnosti shkoljariv starshih klasiv. Fizichne vihovannja, sport i kul'tura zdorov'ja u suchasnomu suspil'stvi: zbirnik nauk. prac'. 1(21):181–185 [Левандовська Л. (2013). Основи та критерії оптимального нормування рухової активності школярів старших класів. Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві: збірник наук. праць. 1(21): 181–185].
7. Mandjuk A. (2015). Osoblivosti ruhovoi aktivnosti shkoljariv u SShA. Moloda sportivna nauka Ukraïni. L'viv. 2: 167–172 [Мандюк А. (2015). Особливості рухової активності школярів у США. Молода спортивна наука України. Львів. 2: 167–172].
8. Oficial'nyj sajt Parlamenta Norvegii. <https://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Publikasjoner/Representantforslag/2015-2016/dok8-201516-092/> [Офіційний сайт Парламенту Норвегії. <https://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Publikasjoner/Representantforslag/2015-2016/dok8-201516-092/>].
9. Pro zatverdzhennja Kriteriiv ocinki fizichnogo rozvitku ditej shkil'nogo viku (2013): Nakaz MOZ Ukraïni № 802 vid 13.09.2013. <https://zakon.rada.gov.ua> [Про затвердження Критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку (2013): Наказ МОЗ України № 802 від 13.09.2013. <https://zakon.rada.gov.ua>].

10. Pro shvalennja Koncepції derzhavnoї cil'ovoї social'noї programi rozvitku fizichnoї kul'turi ta sportu v Ukraїni na period do 2020 roku: Rozporjadzhennja Kabinetu Ministriv Ukraїni. <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1320-2015-r> [Про схвалення Концепції державної цільової соціальної програми розвитку фізичної культури та спорту в Україні на період до 2020 року: Розпорядження Кабінету Міністрів України. <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1320-2015-p>]
11. Tomenko OA. (2013). Riven' ruhovoi aktivnosti shkoljariv ta shljahi jogo pidvishhennja v umovah zagal'noosvitn'oi shkoli. Slobozhans'kij naukovo-sportivnij visnik. 3: 19–23 [Томенко ОА. (2013). Рівень рухової активності школярів та шляхи його підвищення в умовах загальноосвітньої школи. Слобожанський науково-спортивний вісник. 3: 19–23].
12. Booth ML, Okely AD, Chey TN et al. (2002). The reliability and validity of the Adolescent Physical Activity Recall Questionnaire. Med Sci Sport Exerc. 34;12: 1986–1995.
13. Hagstromer M, Oja P, Sjostrom M. (2005). The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) :a study of concurrent and construct validity. Public Health Nutrition. 9;6: 755–762.
14. Submission to the World Health Organization (WHO) on the Draft WHO Global Action Plan on Physical Activity 2018–2030
15. WHO (2008). 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: WHO.

Відомості про авторів:

Рак Лариса Іванівна — д.мед.н., ст.н.с., зав. відділення педіатрії і реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; проф. каф. педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <http://orcid.org/0000-0001-9955-2638>

Штрах Катерина Василівна — асистент каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна; аспірант відділення педіатрії і реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <http://orcid.org/0000-0003-3563-0371>

Стаття надійшла до редакції 04.04.2019 р., прийнята до друку 30.07.2019 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. Sity: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. Sity: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-address.

УДК 616.12-108.331.1-053.2

Н.Г. Мэтрэгунэ, Л.И. Бикир-Тхоряк, С.В. Кожокарь

Влияние поведенческих факторов риска на развитие артериальной гипертензии у детей

Научно-исследовательский Институт Кардиологии Республики Молдова, г. Кишинев

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):49-56; doi 10.15574/SP.2019.101.49

For citation: Matraguna N, Bichir-Thoreac L, Cojocari S. (2019). Contribution of behavioral risk factors in the implementation of arterial hypertension in children. Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 49-56. doi 10.15574/SP.2019.101.49

Значительную роль в развитии первичной артериальной гипертензии (АГ) у детей играют поведенческие факторы риска, такие как неправильное питание, гиподинамия и ожирение. В последние годы развитию данной патологии нередко способствуют другие факторы, характерные для взрослого населения, из которых можно выделить хронический стресс, употребление алкоголя и табакокурение.

Цель: определить влияние поведенческих факторов риска на развитие АГ у детей с различной массой тела.

Материалы и методы. В исследование были включены 115 детей с АГ в возрасте 10–18 лет, разделенные на три группы в соответствии с индексом массы тела: I группа – 35 детей с АГ и нормальным весом, II группа — 36 детей с АГ и избыточной массой тела и III группа — 44 ребенка с АГ и ожирением. С целью выявления образа жизни, культуры питания, хронического стресса, семейных вредных привычек был использован метод анкетирования.

Результаты. Большинство детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением ведут малоподвижный образ жизни и несбалансировано питаются, употребляя в избытке жирную пищу, легко усваиваемые углеводы и соль.

Выводы. Пристальное внимание к категории детей с высоким риском развития АГ и ожирением, устранение поведенческих факторов риска, а также поддержание здорового образа жизни, правильного питания и занятий спортом будут способствовать качественной профилактике данной категории заболеваний.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: поведенческие факторы риска, дети, артериальная гипертензия.

Contribution of behavioral risk factors in the implementation of arterial hypertension in children

Nelea Matraguna, Lilia Bichir-Thoreac, Svetlana Cojocari

Cardiological Institute, Chisinau, Republic of Moldova

Unhealthy diet, hypodynamia and obesity have contributed to increasing the prevalence of essential HT in children. Chronic stress, alcohol and long-term smoking have been attributed only to the adult's pathologies, but lately there is a growing concern regarding the increasing exposure of the pediatric population to these factors.

Purpose: Estimation of behavioral risk factors impact in reaching high blood pressure in children.

Materials and Methods. The study included 115 hypertensive children between 10 and 18 years. Depending on their BMI, three research groups were created: group I — 35 normal weight hypertensive children (HT, NW), group II — 36 overweight hypertensive children (HT, OW) and group III — 44 obese hypertensive children (HT, OB). A list of specific aspects were analyzed: family and child adverses, family nutrition culture, sedentarism level, and the influence of chronic family and social stress, according to a survey specially elaborated.

Results. Most hypertensive children from the research, from the overweight and obese category, have a sedentary lifestyle and unbalanced diet. In these families the fatty foods are mainly consumed, as well as carbohydrates easily digestible with a high glycemic index and they also use salt in excess.

Conclusion. Behavioral risk factors can be influenced (removed or at least diminished) by a responsible attitude, which should be directed to the pediatric population that faces an increasing risk, and also is the most receptive to prevention measures that address a healthy lifestyle, with proper nutrition and sport. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of an institution.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: behavioral risk factors, arterial hypertension, children.

Вплив поведінкових чинників ризику на розвиток артеріальної гіпертензії у дітей

Н.Г. Метрегунэ, Л.И. Бикир-Тхоряк, С.В. Кожокарь

Науково-дослідний Інститут Кардіології Республіки Молдова, м. Кишинів

Значну роль у розвитку первинної артеріальної гіпертензії (АГ) у дітей грають поведінкові чинники ризику, такі як неправильне харчування, гіподинамія та ожиріння. Останніми роками розвитку даної патології нерідко сприяють інші чинники, притаманні дорослому населенню, з яких можна виділити хронічний стрес, вживання алкоголю та тютюнокуріння.

Мета: визначити вплив поведінкових чинників ризику на розвиток АГ у дітей з різною масою тіла.

Матеріали і методи. У дослідження були включені 115 дітей з АГ віком 10–18 років, розподілені на три групи за індексом маси тіла: I група — 35 дітей з АГ і нормальною вагою, II група — 36 дітей з АГ та надмірною масою тіла і III група — 44 дитини з АГ та ожирінням. З метою виявлення способу життя, культури харчування, хронічного стресу, сімейних шкідливих звичок було застосовано метод анкетування.

Результати. Більшість дітей з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням ведуть малорухливий спосіб життя та несбалансовано харчуються, вживають надмірну кількість жирної їжі, легкозасвоюваних вуглеводів та солі.

Висновки. Пильна увага до категорії дітей з високим ризиком розвитку АГ та ожирінням, усунення поведінкових чинників ризику, а також підтримка здорового способу життя, правильного харчування та занять спортом сприятимуть якісній профілактиці даної категорії захворювань.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: поведінкові чинники ризику, діти, артеріальна гіпертензія.

Введение

На формирование артериальной гипертензии (АГ) у детей влияют различные факторы риска, среди которых доказана роль избыточного веса и ожирения. Согласно последним научным исследованиям, около 50 млн девочек и 74 млн мальчиков во всем мире страдают ожирением, а 213 млн детей имеют избыточный вес [14]. Также одной из важнейших проблем среди детей во всех регионах мира является недостаточная физическая активность. Около 81% детей во всем мире не выполняют рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о ежедневной 60-минутной физической активности [23]. Гиподинамия является неблагоприятным условием развития функционально-метаболических эффектов катехоламинов, что приводит к сужению сосудистого просвета, агрегации тромбоцитов и увеличению минутного объема [12].

Исследования последних лет доказывают влияние психоэмоционального стресса в становлении АГ. В результате длительного стресса подавляются симпатико-адренергическая и эндокринная системы, что постепенно формирует благоприятные условия для развития АГ. Напряжение адаптационных механизмов, связанных с нейрогуморальными изменениями и высокой частотой дисфункции вегетативной нервной системы, является одной из основных патогенетических составляющих повышения артериального давления [5].

Употребление алкоголя и курение долгое время считались «взрослыми» факторами риска, однако последние исследования подтверждают увеличение вредных привычек среди детей, что вызывает беспокойство. Согласно проведенным исследованиям, распространенность потребления алкоголя среди лиц в возрасте 15–19 лет выше в Латинской Америке и на Карибских островах, где потребляют алкоголь 55% мальчиков и 38% девочек, а также в странах Восточной Европы, где данный показатель составил 69% и 49% соответственно [2]. Злоупотребление алкоголем увеличивает риск развития инсульта, кардиомиопатии и/или аритмии. Хронический избыток алкоголя способствует увеличению артериального давления путем активации нескольких механизмов, таких как дисфункция симпатической нервной системы, увеличение выработки катехоламинов, кортизола и ренина, а также повышение сывороточного уровня натрия и кальция [2,22].

Распространенность табакокурения в мире варьирует в зависимости от региона, а согласно данным ВОЗ, 1 из 10 подростков в возрасте 13–15 лет употребляет табак [24]. Показатели распространенности табакокурения в некоторых странах с низким и средним уровнем дохода значительно выше. Исследования, проведенные в 68 странах с низким и средним уровнем дохода, показали, что распространенность потребления табака среди подростков в возрасте 12–15 лет составила в среднем 13,6%, варьируя от 2,8% в Таджикистане до 44,7% в Самоа. Также была отмечена высокая распространенность пассивного курения (55,9%) — от 16,4% в Таджикистане до 85,4% в Индонезии. Было доказано, что употребление табака родителями сильно коррелировало с употреблением табака среди подростков [25]. К 2030 г. ожидается ежегодное увеличение смертности, как следствие употребления табака, до 8 млн смертей в год [16,22]. Никотин оказывает не прямое влияние на базальный синтез ангиотензин превращающего фермента (АПФ), усиливает фактор роста эндотелия сосудов, снижает уровень ЛПВП, повышает титры фибриногена и агрегацию тромбоцитов [16,22,24,25].

Повышенное потребление соли является наиболее изученным модифицируемым фактором риска развития АГ, однако оно должно быть связано с определенными генетическими особенностями трансмембранного транспорта натрия в эритроцитах. Это приводит к задержке воды и увеличению сопротивления периферических сосудов, что является условием развития АГ у детей [9]. В исследовании, проведенном Феррейра и соавт., было обнаружено, что генетически ассоциированное потребление натрия приводит к быстрому повышению артериального давления [6]. Другое исследование [3] выявило положительную корреляцию между артериальным давлением, индексом массы тела (ИМТ) и количеством потребляемой соли. Исследования последних лет доказали, что более восприимчивыми к развитию АГ при повышенном потреблении натрия являются пациенты с ожирением, лица африканского происхождения, а также лица с отягощенным семейным анамнезом по АГ [4,13,18,20]. Синергическое действие вышеперечисленных факторов увеличивают риск развития АГ у детей.

Цель исследования: определение влияния поведенческих факторов риска на развитие АГ у детей с различной массой тела.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 115 детей с АГ в возрасте 10–18 лет (78 мальчиков и 37 девушек), разделенные на три группы в соответствии с ИМТ: I группа — 35 детей с АГ и нормальным весом; II группа — 36 детей с АГ и избыточной массой тела и III группа — 44 ребенка с АГ и ожирением. Участники исследования были опрошены по специально разработанной анкете, в которую вошли данные о рационе питания, образе жизни, статусе курильщика, употреблении алкоголя, физической активности и т.д.

Степень ожирения и избыточной массы тела определялась при помощи вычисления ИМТ в соответствии с формулой: отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). В соответствии с критериями ВОЗ и International Obesity Task Force, нормальным весом считаются параметры ИМТ между 18,5 и 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; избыточный вес определяется при ИМТ от 25 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; ожирение I степени определяется при ИМТ от 30 до 34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение II степени соответствует ИМТ от 35 до 39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение III степени определяется при $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$. Полученные данные сравнивались с картой процентиля в соответствии с возрастом, полом и ростом.

Измерение артериального давления проводилось с помощью сфигмоманометра в клиностагическом положении ребенка после 5–15 минут отдыха. Делали три последовательные измерения с 5-минутным интервалом, рассчитывая средние значения. Диагноз АГ устанавливался в соответствии с последними рекомендациями по диагностике и лечению АГ

у детей Европейского общества кардиологов (Emprar Lurbea и др., 2016).

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

Результаты исследования

Сравнительная медико-социальная характеристика семей. Установлено, что большинство родителей ($n=31$, 88,6%) из группы детей с АГ и нормальным весом имели среднее образование. Из них только 3 (8,6%) отцов и 4 (11,4%) матерей имели высшее образование, тогда как без образования был один отец (2,9%). В группе детей с АГ и избыточной массой тела было установлено, что 11 (30,6%) отцов и 18 (50,0%) матерей имели высшее образование; среднее образование имели 24 (66,7%) отца и 27 (61,4%) матерей. Аналогичная тенденция прослеживалась и в группе детей с АГ и ожирением, где 27 (61,4%) матерей и 28 (63,6%) отцов имели среднее образование, 15 (34,1%) матерей и 14 (31,8%) отцов имели высшее образование, не имели образования 4,5% родителей.

Интеллектуальным видом деятельности занимались 2 (5,7%) отцов и 4 (11,4%) матерей из группы детей с АГ и нормальным весом; 8 (22,2%) отцов и 13 (36,1%) матерей из группы детей с АГ и избыточной массой тела и 9 (20,5%) отцов и 13 (29,5%) матерей из группы детей с АГ и ожирением. Физическим трудом (рабочие) занимались 28 (80%) отцов и

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп исследования по роду деятельности и образованию родителей

Образование и профессия родителей		I группа (АГ и нормальный вес, n=35)		II группа (АГ и избыточный вес, n=36)		III группа (АГ ожирение, n=44)		Х ²	p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Образование отца	Без образования	1	2,9	1	2,8	2	4,5	7,29	>0,05
	Среднее	31	88,6	24	66,7	28	63,6		
	Высшее	3	8,6	11	30,6	14	31,8		
Образование матери	Без образования	—	—	1	2,8	2	4,5	14,65	<0,01
	Среднее	31	88,6	17	47,2	27	61,4		
	Высшее	4	11,4	18	50	15	34,1		
Род деятельности отца	Не работает	5	14,3	4	11,1	7	15,9	4,74	>0,05
	Физический труд	28	80	24	66,7	28	63,6		
	Интеллектуальный труд	2	5,7	8	22,2	9	20,5		
Род деятельности матери	Не работает	15	42,9	6	16,7	18	40,9	11,05	<0,05
	Физический труд	16	45,7	17	47,2	13	29,5		
	Интеллектуальный труд	4	11,4	13	36,1	13	29,5		

Таблиця 2

Сравнительная характеристика групп исследования по наличию хронического стресса у ребенка

Показатель		I группа (АГ и нормальный вес, n=35)		II группа (АГ и избыточный вес, n=36)		III группа (АГ и ожирение, n=44)		Х ²	p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Психологический климат в семье	неизвестен	1	2,9	4	11,1	3	6,8	2,03	>0,05
	удовлетворительный	22	62,9	22	61,1	28	63,6		
	неудовлетворительный	12	34,3	10	27,8	13	29,5		
Психологический климат в школе	неудовлетворительный	9	25,7	5	13,9	9	20,5	1,67	>0,05
	удовлетворительный	21	60	24	66,7	28	63,6		
	неизвестен	5	14,3	7	19,4	7	15,9		

16 (45,7%) матерей из группы детей с АГ и нормальным весом, 24 (66,7%) отца и 17 (47,2%) матерей из группы детей с АГ и избыточной массой тела и 28 (63,6%) отцов и 13 (29,5%) матерей из группы детей с АГ и ожирением. На момент исследования не работали 5 (14,3%) отцов и 15 (42,9%) матерей из группы детей с АГ и нормальным весом, 4 (11,1%) отцов и 6 (16,7%) матерей из группы детей с АГ и избыточной массой тела, 7 (15,9%) отцов и 18 (40,9%) матерей из группы детей с АГ и ожирением. Статистически значимые различия были получены только при исследовании рода деятельности ($X^2=11,05$; $p \leq 0,05$) и образования матерей ($X^2=14,65$; $p \leq 0,01$) (табл. 1).

Изучение психологического комфорта показало, что от неблагоприятного психологического климата в семье страдают 12 (34,3%) детей с АГ и нормальным весом, 10 (27,8%) детей с АГ и избыточной массой тела и 13 (29,5%) детей с АГ и ожирением. В различных конфликтах с одноклассниками и учителями в школе признались 9 (25,7%) детей с АГ и нормальным весом, 5 (13,9%) детей с АГ и избыточной массой тела и 9 (20,5%) детей с АГ и ожирением (табл. 2).

Важным показателем, характеризующим образ жизни подростков, является усиление влияния сверстников и родителей на их поведение и восприятие вредных привычек. Нашим исследованием установлено, что курили 5 (14,3%) детей с АГ и нормальным весом, 6 (16,7%) детей с АГ и избыточной массой тела и 7 (15,9%) детей с АГ и ожирением. Пассивному курению были подвержены 3 (8,6%) детей из группы с АГ и нормальным весом, 1 (2,8%) ребенок из группы детей с АГ и избыточной массой тела и 1 (2,8%) ребенок из группы детей с АГ и ожирением (табл. 3). Регулярное употребление спиртных напитков в семье отметили 10 (22,8%) детей с АГ и ожирением, 5 (13,9%) детей с АГ и избыточной массой тела и 5 (14,3%) детей с АГ и нормальным весом. Признались в употреблении алкоголя по одному ребенку из каждой группы исследования. Пробовали алкогольные напитки 5 (11,4%) детей с АГ и ожирением, 3 (8,3%) детей с АГ и избыточной массой тела и 1 (2,9%) ребенок с АГ и нормальным весом (табл. 3).

Гиподинамия также является одним из факторов, определяющих развитие АГ. Подавляю-

Таблиця 3

Сравнительная характеристика групп исследования по наличию вредных привычек в семье

Вредные привычки		I группа (АГ и нормальный вес, n=35)		II группа (АГ и избыточный вес, n=36)		III группа (АГ и ожирение, n=44)		Х ²	p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Табачокурение	Никто	19	54,3	19	52,8	20	45,5	10,39	>0,05
	Родители			1	2,8	1	2,3		
	Другие члены семьи, проживающие с ребенком	3	8,6						
	Курит ребенок	5	14,3	6	16,7	7	15,9		
	Ребенок пробовал курить			1	2,8	2	4,5		
Злоупотребление алкоголем	Никто	28	80	26	72,2	28	63,6	5,29	>0,05
	Родители	4	11,4	5	13,9	9	20,5		
	Другие члены семьи, проживающие с ребенком	1	2,9			1	2,3		
	Ребенок	1	2,9	2	5,6	1	2,3		
	Ребенок пробовал алкоголь	1	2,9	3	8,3	5	11,4		

Таблиця 4

Сравнительная характеристика групп исследования по способу времяпровождения

Активность	I группа (АГ и нормальный вес, n=35)		II группа (АГ и избыточный вес, n=36)		III группа (АГ и ожирение, n=44)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Активное времяпровождение — посещение спортивных секций, проведение перед компьютером, телевизором <2 часов	1	2,9	2	5,6	2	4,5	28,77	<0,001
Умеренно активное — непрофессиональный спорт или другие динамичные занятия, проведение перед компьютером, телевизором <2 часов	15	42,9	5	13,9	1	2,3		
Умерено сидячий образ жизни — активная ходьба более 30 минут ежедневно, проведение перед компьютером, телевизором >2 часов	14	40	15	41,7	15	34,1		
Сидячий образ жизни — активная ходьба менее 30 минут ежедневно, проведение перед компьютером, телевизором >2 часов	5	14,3	14	38,9	26	59,1		

пее большинство обследованных детей с избыточной массой тела и ожирением предпочитают сидячий и умеренно сидячий образ жизни. Анализ физической активности респондентов показал, что 15 (41,7%) детей с избыточным весом и 15 (34,1%) детей с ожирением активны >30 минут в день и проводят время за компьютером более двух часов, в то же время 14 (38,9%) детей с избыточным весом и 15 (34,1%) страдающих ожирением активны менее 30 минут в день и проводят за компьютером более двух часов. Исследование группы детей с АГ и нормальным весом выявило, что 14 (40%) из них ведут умеренно активный образ жизни и 5 (14,3%) детей характеризуются полным отсутствием физической активности. Вызывает беспокойство тот факт, что только 2 (5,6%) детей с АГ и избыточным весом, 2 (4,5%) детей с АГ и ожирением и один ребенок (2,9%) с нормальным весом предпочитают активную форму времяпровождения ($\chi^2=28,77$; $p<0,001$) (табл. 4).

Из всех опрошенных детей только 14 (12,2%) делают утреннюю гимнастику, а остальные 101 (87,8%) ее не выполняют ($\chi^2=21,67$; $p<0,05$) (рис.1).

Особое место и важную роль в формировании пищевого поведения детей играют семейные привычки, количество и качество питания, образ жизни семьи, а также общий уровень культуры. При оценке режима питания нерегулярное питание (1–2 раза в день) наблюдалось у 11 (31,4%) детей с АГ и нормальным весом, у 6 (16,7%) детей с АГ и избыточным весом, а также у 7 (15,9%) детей с АГ и ожирением. Питание по типу fast-food было у 15 (42,9%) детей с АГ и нормальным весом, у 13 (36,1%) детей с АГ и избыточным весом и у 10 (22,7%)

детей с АГ и ожирением. Нарушают режим питания и отдают предпочтение пище типа fast-food 6 (17,1%) детей из группы с АГ и нормальным весом, 14 (38,9%) детей с АГ и избыточной массой тела и 27 (61,4%) детей с АГ и ожирением. Данные имели статистически значимые различия ($\chi^2=18,33$; $p<0,01$) (рис. 2).

Одной из причин поддержания высоких цифр артериального давления является избыточное потребление соли. Изучение количества употребляемой с пищей соли показало, что 23 (65,7%) ребенка с АГ и нормальным весом,

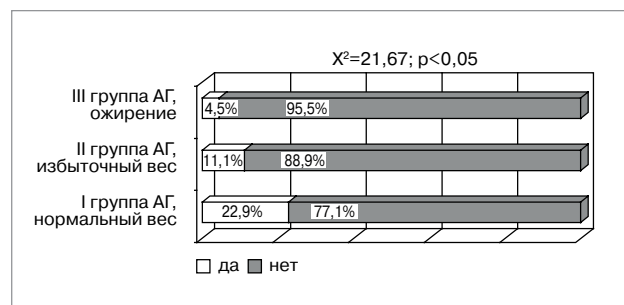


Рис.1. Сравнительная характеристика групп исследования по проведению утренней гимнастики

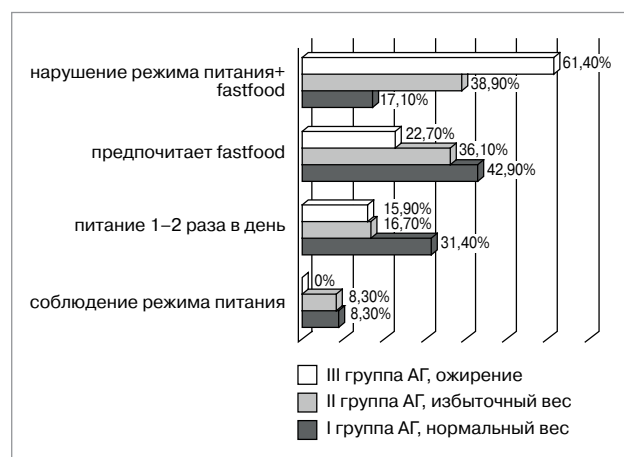


Рис.2. Соблюдение режима питания в исследованных группах

Таблиця 5

Сравнительная характеристика групп исследования по количеству потребляемой соли

Употребление соли	I группа (АГ и нормальный вес, n=35)		II группа (АГ и избыточный вес, n=36)		III группа (АГ и ожирение, n=44)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Несоленая пища	3	8,6	4	11,1	0	0%	12,25	<0,001
Умеренно соленая пища	23	65,7	21	58,3	19	43,2		
Соленая пища	9	25,7	11	30,6	25	56,8		

21 (58,3%) ребенок с АГ и избыточным весом и 19 (43,2%) детей с АГ и ожирением употребляли соль в умеренных количествах. В то же время соленую пищу предпочитали 9 (25,7%) детей с АГ и нормальным весом, 11 (30,6%) детей с АГ и избыточным весом и 25 (56,8%) детей с АГ и ожирением ($\chi^2=12,25$; $p<0,001$) (табл. 5).

Изучение рациона детей с АГ показало следующее. Отдают предпочтение жирам растительного происхождения только 5 (14,3%) детей с АГ и нормальным весом и 2 (5,6%) детей с АГ и избыточным весом. Большинство опрошенных – 20 (57,1%) детей с АГ и нормальным весом, 18 (50,0%) детей с АГ и избыточным весом и 15 (34,1%) детей с АГ и ожирением – употребляют жиры животного происхождения. Данные имели статистически значимые различия ($\chi^2=15,78$; $p<0,05$) (рис. 3).

Ежедневно употребляют в пищу продукты с высоким содержанием углеводов 9 (25,7%) детей с АГ и нормальным весом, 20 (55,6%) детей с АГ и избыточным весом и 32 (72,7%) ребенка с АГ и ожирением. Отдают предпочтение легкоусваиваемым углеводам 1–2 раза в неделю 21 (60%) ребенок с АГ и нормальным весом, 13 (36,1%) детей с АГ и избыточным весом, а также 9 (20,5%) детей с АГ и ожирением. Вместе с тем выявлено, что лишь 5 (14,3%) детей с АГ и нормальным весом, 3 (8,3%) детей с АГ и избыточным весом и 3 (6,8%) детей с АГ и ожирением не используют в своем рационе продукты с высоким содержанием углеводов ($\chi^2=17,581$; $p<0,01$) (табл. 6).

Обсуждение

Эссенциальная АГ является многофакторной патологией, которая своими корнями уходит в детский и пубертатный возраст. Вероятность ее развития существенно увеличивается при наличии факторов риска.

Анализ глобальной распространенности АГ выявил важную роль социально-экономического статуса в развитии данного заболевания. Так, в странах с высоким уровнем дохода средние показатели АГ значительно снизились – до 13–19% отметки [15]. В нашем исследовании мы не получили статистически значимых различий в соответствии с образованием родителей. Во всех группах большинство детей родились в семьях, где родители имели среднее и высшее образование, но интеллектуальным трудом были заняты только 2 (5,7%) отцов и 4 (11,4%) матерей детей с АГ и нормальным весом, 8 (22,2%) отцов и 13 (36,1%) матерей детей с АГ и избыточной массой тела и 9 (20,5%) отцов и 13 (29,5%) матерей детей с АГ и ожирением.

Аспекты взаимосвязи АГ с такими факторами, как избыточная масса тела и ожирение, представлены в многочисленных отечественных и зарубежных источниках. Genovesi и соавт. выявили АГ у 1,4% детей с нормальным весом, у 7,1% детей с избыточным весом и у 25% детей, страдающих ожирением [8]. Другое исследование, основываясь на модели множественной регрессии, выявило относительный риск развития АГ у пациентов с избыточной массой тела,

Таблиця 6

Сравнительная характеристика групп исследования по употреблению продуктов с высоким содержанием углеводов

Употребление легко-усваиваемых углеводов	I группа (АГ и нормальный вес, n=35)		II группа (АГ и избыточный вес, n=36)				X ²	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Не предпочитает	5	14,3	3	8,3	3	6,8	17,58	<0,01
Употребление 1–2 раза в неделю	21	60	13	36,1	9	20,5		
Ежедневное употребление	9	25,7	20	55,6	32	72,7		

который составил 3,26 (СІ: 2,5–4,2), а ИМТ был наиболее мощным детерминантом появления АГ [11,19]. В европейском исследовании при участии 57 915 детей в возрасте от 6 до 18 лет АГ была зарегистрирована у 27% детей с избыточным весом и у 47% детей с ожирением [7,26].

ВОЗ отмечает увеличение распространенности ожирения среди детей за счет малоподвижного образа жизни и неправильного питания [1,17]. Отсутствие регулярных физических нагрузок является одним из факторов, способствующих появлению избыточного веса, а затем и АГ у детей. В нашем исследовании 26 (59,1%) детей с АГ и ожирением, 14 (38,9%) детей с АГ и избыточной массой тела, а также 5 (14,3%) детей с АГ и нормальным весом активно проводят менее 30 минут в день, тогда как за компьютером и/или телевизором — более двух часов ежедневно. Сидячий образ жизни в сочетании с неправильным питанием представляет собой большую проблему не только для здоровья ребенка, но и для его социального статуса.

Психологические нагрузки и хронический стресс стали нормой современной жизни. Это привело к распространению и омоложению АГ. Сильный и длительный стресс приводит к подавлению симпатико-адренергической и эндокринной систем, постепенно и существенно усиливая влияние других факторов риска, формируя благоприятные предпосылки для развития АГ [5]. В нашем исследовании неблагоприятный семейный и социальный климат был выявлен у всех детей с АГ, как с избыточной массой тела и ожирением, так и у детей с нормальным весом без статистически достоверных значений.

В последнее время растет беспокойство в связи с растущим употреблением алкоголя и курением в педиатрической популяции, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно последним исследованиям, потребление алкоголя на душу населения увеличилось во всем мире, хотя тенденции варьируют в зависимости от страны и региона. Хронический избыток алкоголя способствует увеличению артериального давления путем активации симпатической нервной системы, увеличение выработки катехоламинов, кортизола, ренина, повышение уровня натрия и кальция в плазме крови [10]. В нашем исследовании попробовали минимум один раз в жизни алкогольные напитки 5 (11,4%) детей с АГ и ожирением, 3 (8,3%) детей с АГ и избыточной массой тела и 1 (2,9%) ребенок с АГ и нормальным весом. Данные оценки носят субъек-

тивный характер, так как в процессе опроса не каждый признает данный факт. Тем не менее, 1 (2,3%) ребенок с АГ и ожирением, 2 (5,6%) детей с АГ и избыточной массой тела и 1 (2,9%) ребенок с АГ и нормальным весом имели смелость признаться в частом употреблении алкоголя. Данная привычка может исходить из семейных традиций, поскольку мы выявили, что в 10 (22,8%) семьях детей с ожирением и АГ, в 5 (13,9%) семьях детей с избыточной массой тела и АГ, а также в 5 (14,3%) семьях детей с нормальным весом и АГ часто употребляют алкоголь.

Эксперты ВОЗ отмечают что во всем мире курит 1 из 10 подростков в возрасте от 13 до 15 лет [24]. В некоторых странах с низким и средним уровнем дохода показатели распространенности табачных изделий значительно выше [16,25]. В нашем исследовании курили 5 (14,3%) детей с АГ и нормальным весом, 6 (16,7%) детей с АГ и избыточной массой тела и 7 (15,9%) детей из группы с АГ и ожирением.

Нарушения питания обусловлены в основном преобладанием в рационе жиров и углеводов и/или нарушениями режима питания, с увеличенным содержанием легкоусвояемых углеводов и потреблением основной доли суточного энергетического рациона, являются факторами развития АГ.

Связь между избыточным потреблением поваренной соли и повышением артериального давления была замечена задолго до открытия методов измерения артериального давления и появления понятия «артериальная гипертензия». Сочетание наследственной предрасположенности к гипертонической болезни и

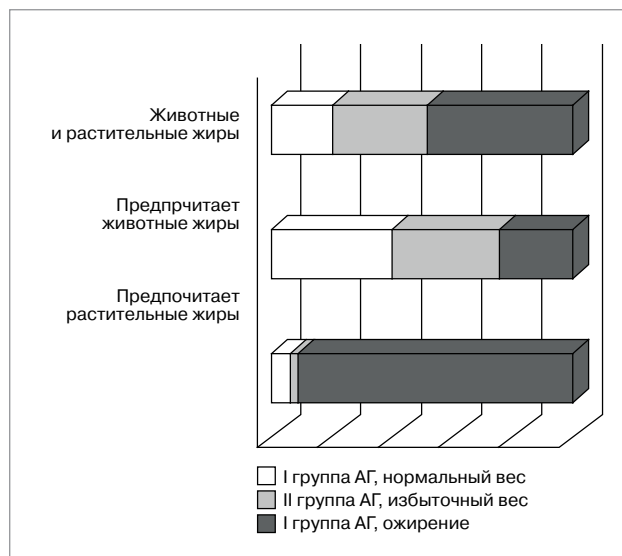


Рис.3. Сравнительная характеристика групп исследования по употреблению жиров

избыточному потреблению соли приводит к тому, что компенсаторные почечные механизмы со временем уже не могут полностью выводить избыток соли, что в свою очередь приводит к увеличению объема жидкости, вследствие чего увеличивается объем циркулирующей крови и повышается артериальное давление [18,20]. В нашем исследовании большинство детей с АГ, страдавших избыточным весом и ожирением, питались несбалансировано. В их семьях употребляют пищу, богатую жирами, легкоусвояемыми углеводами с высоким гликемическим индексом, избыток соли. Это соответствует данным мировой статистики.

Таким образом, коррекция факторов риска развития АГ с целью предотвращения распространенности и осложнений данного заболевания

позволит достигнуть максимально возможных результатов в поддержании здоровья детского населения.

Выводы

Большинство детей с АГ, страдающих избыточным весом и ожирением, ведут малоподвижный образ жизни и питаются несбалансировано. Устранение поведенческих факторов с высоким риском развития АГ, а также поддержание здорового образа жизни, правильного питания и занятий спортом являются эффективными мерами профилактики АГ и ожирения среди детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Benson L, Baer H, Kaelber D. (2009). Trends in the diagnosis of overweight and obesity in children and adolescents: 1999–2007. *Pediatrics*. 123 (1): 153–158.
- Brumana L, Arroyo A, Schwabe NR et al. (2017). Maternal and child health services and an integrated, life-cycle approach to the prevention of NCDs. *British Medical Journal of Global Health*. 2:e000295.
- Costa JS, Barcellos FC, Sclowitz ML et al. (2007). Prevalencia de Hipertensao Arterial em Adultos e Fatores Associados: um Estudo de Base Populacional Urbana em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 88(1): 54–59.
- De Oliveira-Martins S, Oliveira T, Gomes JJ et al. (2011). Factores associados a hipertensao arterial nos utentes de farmacias em Portugal. *Revista de Saude Publica*. 45(1): 136–144.
- Ferrazzo KL, Meinke GS, Silva ME et al. (Setembro/outubro de 2014). Pre-hipertensao, hipertensao arterial e fatores associados em pacientes odontologicos: estudo transversal na cidade de Santa Maria-RS, Brasil. *Revista de Odontologia da UNESP*. 43(5): 305–313.
- Ferreira JS, Aydos RD. (2010). Prevalencia de hipertensao arterial em crianças e adolescentes obesos. *Ciencia and Saude Coletiva*. 15(1): 97–104.
- Flechtner-Mors M, Neuhauser H, Reinehr T, Roost HP, Wiegand S, Siegfried W et al. (2015). APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *Am J Cardiol*. 115: 1587–1594.
- Genovesi S, Antolini L, Giussani M, Pieruzzi F, Galbiati S, Valsecchi MG et al. (2008). Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension. *J Hypertens*. 26: 1563–1570.
- Isabel C Pinto, Deborá Martins (2017). Prevalence and risk factors of arterial hypertension: A literature review. *J Cardiovasc Med Ther*. 1;2. <http://www.alliedacademies.org/cardiovascular-medicine-therapeutics/>.
- Jennings G, Parati G. (2010). Blood pressure up in a puff of smoke. *In: Journal of Hypertension*. 28(9): 1806–1808.
- Katona E, Zri'nyi M, Lengyel S, Komonyi E, Paragh G, Zatik J et al. (2011). The prevalence of adolescent hypertension in Hungary – the Debrecen hypertension study. *Blood Press*. 20: 134–139.
- Martinez-Gomez D, Tucker J, Heelan K et al. (2009). Associations between sedentary behavior and blood pressure in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 163(8): 724–730.
- Moura IH, Silva GR, Silva AR et al. (2015). Prevalencia de hipertensao arterial e seus fatores de risco em adolescentes. *Acta Paulista de Enfermagem*. 28(1): 81–86.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017, Dec 16). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 390 (10113): 2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
- NCD Risk Factor Collaboration. (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 389: 37–55.
- Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A et al. (2011). Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 377: 139–46.
- Pastucha D, Talafa V, Jana Malincikova et al. (2010, Mar). Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood – a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 154(1): 77–82.
- Ribeiro MJ, Oliveira TC, Salgado Filho N et al. (2009). Prevalencia do Hiperaldosteronismo Primario em uma Liga de Hipertensao Arterial Sistematica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 92(1): 39–45.
- Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. (2004). Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*. 113: 475–482.
- Ulbrich AZ, Stabelini Neto A, Bertin RL et al. (2011). Associacao do estado nutricional com a hipertensao arterial de adultos. *Motriz rev educ fis (Imp.)*. 17(3): 424–430.
- WHO. (2014). Global status report on alcohol and health. Geneva: WHO.
- WHO. (2014). Global status report on noncommunicable disease 2014. Geneva: World Health Organization.
- WHO. (2014). Health for the world's adolescents. A second chance in the second decade. Geneva: WHO.
- WHO. (2017). Report on the global tobacco epidemic, 2017: Monitoring tobacco use and prevention policies. Geneva: WHO.
- Xi B, Liang Y, Liu Y et al. (2016, Nov). Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12–15 years: data from 68 low-income and middle-income countries. *Lancet Glob Health*. 4(11): e795–e805. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30187-5.
- Zhang YJ, Wang YO, Li L, Guo JJ, Wang JB. (2011, Aug 27). China's first rare-disease registry is under development. *Lancet*. 378(9793): 769–70.

Відомості про авторів:

Метрегунє Нелеа Георгієвна — к.мед.н, доц., лікар-кардіолог, зав. лабораторії дитячої кардіології НДІ Кардіології Республіки Молдова, зав. відділення дитячої кардіології. Адреса: м. Кишинів, вул. Н. Тестеміцану, 29/1.

Бижир-Тхоряк Лілія Іллівна — лікар-кардіолог, н.с. наукової лабораторії дитячої кардіології НДІ Кардіології Республіки Молдова. Адреса: м. Кишинів, вул. Н. Тестеміцану, 29/1.

Кожокарь Світлана Вікторівна — к.мед.н, лікар-кардіолог, вчений секретар НДІ Кардіології Республіки Молдова. Адреса: м. Кишинів, вул. Н. Тестеміцану, 29/1.

Стаття надійшла до редакції 16.04.2019 р., прийнята до друку 18.09.2019 р.

УДК 614.253:314.42:616-058.86:303.62

Г.О. Слабкий¹, С.В. Дудник²

Готовність лікарів загальної практики — сімейних лікарів до попередження передчасної смерті дітей: за даними соціологічного дослідження

¹Ужгородський національний університет, Україна²ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», м. Київ, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):57-63; doi 10.15574/SP.2019.101.57

For citation: Slabkiy GO, Dudnyk SV. (2019). Readiness of general practitioners-family doctors on the prevention of children's premature death: according to sociological research. Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 57-63. doi 10.15574/SP.2019.101.57

Мета — вивчити та проаналізувати рівень знань лікарів загальної практики — сімейних лікарів (ЛЗП-СЛ) з попередження передчасної смерті дітей та визначити шляхи підвищення рівня їх інформованості з даного питання.

Матеріали і методи. Проведено опитування 400 ЛЗП-СЛ, які проживають у м. Києві, Київській та Закарпатській областях. Більшість респондентів склали: лікарі, які працюють у містах (65,75%); у віці старше 40 років (66,25%); жінки (82,25%); які навчалися професії на курсах спеціалізації із загальної лікарської практики — сімейної медицини (73,25%); атестовані на вищу (38,50%) та першу (32,75%) атестаційні категорії; працюють у лікарських амбулаторіях (90,75%). Опитування проводилося за спеціально розробленою анкетною. Методи дослідження: математичний, соціологічного опитування (анкетування), статистичний, аналітичний, порівняльного аналізу.

Результати. Встановлено недостатній рівень готовності ЛЗП-СЛ до попередження дитячої смертності: респонденти оцінили як недостатній рівень своїх теоретичних знань з тактики дій при таких загрозливих життю дитини станах, як черепно-мозкова травма (12,25±1,6%), гостра асфіксія (9,25±1,4%), опіки, у тому числі дихальних шляхів (8,5±1,4% та 8,0±1,4% відповідно), судоми (7,75±1,3%). Найменше ЛЗП-СЛ володіють практичними навичками з надання медичної допомоги дітям при черепно-мозковій травмі (16,0±1,8%), крупі (15,5±1,8%), опіках дихальних шляхів (11,5±1,6%), судомах (10,5±1,5%). На низькому рівні знаходиться роз'яснювальна регулярна освітня робота ЛЗП-СЛ з батьками з питань збереження здоров'я дітей та навчання тактиці при загрозливих життю станах (21,25±2,0% респондентів організували роботу школи відповідального батьківства, 15,75±1,8% навчали батьків тактиці дій при загрозливих життю дітей станах).

Висновки. Недостатній рівень теоретичних знань та практичних навичок ЛЗП-СЛ з тактики дій при окремих станах, які загрожують життю дітей, вимагає навчання лікарів компетенційним та кваліфікаційним рівням знань з надання допомоги дітям та профілактики дитячої смертності. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) усіх установ. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: лікар загальної практики — сімейний лікар, діти, передчасна смертність, попередження, соціологічне дослідження.

Readiness of general practitioners-family doctors on the prevention of children's premature death: according to sociological research

G.O. Slabkiy¹, S.V. Dudnyk²¹Uzhhorod National University, Ukraine²SE «Ukrainian Institute of Strategic Researches of Ministry of Public Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Purpose — to study and analyze the level of knowledge of general practitioners-family doctors in preventing the premature death of children, to determine ways of increasing their awareness on this problem.

Materials and methods. Sociological survey was conducted of 400 general practitioners, family doctors, who live in Kiev, Kiev and Zakarpattia regions. The majority of respondents are represented by general practitioners-family doctors working in cities (65.75%), over the age of 40 years (66.25%), women made up (82.25%), the number of doctors trained on specialization course «general medical practice — family medicine» (73.25%), doctors who has certificate for the highest (38.50%) and first (32.75%) certification categories working in medical ambulatories (90.75%). The study was conducted according to a specially designed questionnaire. Research methods: mathematical, sociological survey (questioning), statistical, analytical, comparative analysis.

Results. Sociological study established an insufficient level of readiness of general practitioners — family doctors to prevent children's premature mortality: respondents rated their theoretical knowledge of the tactics of actions as insufficient for conditions that threaten a child's life, such as traumatic brain injury (12.25±1.6%), acute asphyxia (9.25±1.4%), burns, including respiratory tract (8.5±1.4% and 8.0±1.4%, respectively), convulsions (7.75±1.3%). The least general practitioners — family doctors possess practical skills in providing medical care for children with traumatic brain injury (16.0±1.8%), croup (15.5±1.8%), and respiratory tract burns (11.5±1.6%), convulsions (10.5±1.5%). The explanatory regular educational work of general practitioners — family doctors with parents on maintaining children's health and learning tactics for conditions that threaten a child's life has low level (21.25±2.0% of respondents organized the work of the school of responsible parenthood, 15.75±1.8% taught parents tactics in conditions that threaten a child's life).

Conclusions. The established insufficient level of theoretical knowledge and practical skills of general practitioners — family doctors in tactics of action in certain conditions that threaten the threaten a child's life requires doctors to be trained on the competent and qualification levels of knowledge in helping children and preventing child mortality.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all institutions.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: general practitioners — family doctors, children, premature mortality, prevention, sociological research.

Готовность врачей общей практики — семейных врачей к предупреждению преждевременной смерти детей: по данным социологического исследования

Г.А. Слабкий¹, С.В. Дудник²

¹Ужгородский национальный университет, Украина

²ГУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины», г. Киев, Украина

Цель — изучить и проанализировать уровень знаний врачей общей практики — семейных врачей по предупреждению преждевременной смерти детей, определить пути повышения уровня их информированности по данному вопросу.

Материалы и методы. Проведен опрос 400 ВОП-СВ, проживающих в г. Киеве, Киевской и Закарпатской областях. Большинство респондентов составили: врачи, работающие в городах (65,75%); в возрасте старше 40 лет (66,25%); женщины (82,25%); обучавшиеся профессии на курсах специализации по общей врачебной практике — семейной медицине (73,25%); аттестованные на высшую (38,50%) и первую (32,75%) аттестационные категории; работающие во врачебных амбулаториях (90,75%). Опрос проводился по специально разработанной анкете.

Методы исследования: математический, социологического опроса (анкетирование), статистический, аналитический, сравнительный анализ.

Результаты. Установлен недостаточный уровень готовности ВОП-СВ к предупреждению детской смертности: респонденты оценили, как недостаточный, уровень своих теоретических знаний по тактике действий при таких угрожающих жизни ребенка состояниях, как черепно-мозговая травма (12,25±1,6%), острая асфиксия (9,25±1,4%), ожоги, в том числе дыхательных путей (8,5±1,4% и 8,0±1,4% соответственно), судороги (7,75±1,3%). Наименее ВОП-СВ владеют практическими навыками по оказанию медицинской помощи детям при черепно-мозговой травме (16,0±1,8%), крупе (15,5±1,8%), ожогах дыхательных путей (11,5±1,6%), судорогах (10,5±1,5%). На низком уровне находится разъяснительная регулярная просветительская работа ВОП-СВ с родителями по вопросам сохранения здоровья детей и обучения тактике при жизнеугрожающих состояниях (21,25±2,0% респондентов организовали работу школы ответственного родительства, 15,75±1,8% обучали родителей тактике действий при угрожающих жизни детей состояниях).

Выводы. Недостаточный уровень теоретических знаний и практических навыков ВОП-СВ относительно тактики действий при отдельных состояниях, угрожающих жизни детей, требует обучения врачей компетенционным и квалификационным уровням знаний по оказанию помощи детям и профилактике детской смертности.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех учреждений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, преждевременная смертность, предупреждение, социологическое исследование.

Вступ

За даними ВООЗ (2017), у світі переважна більшість (85,7%) дітей не доживає до п'яти років. Щодня відбувається 15000 випадків смерті дітей у віці до п'яти років, майже половина цих випадків припадає на дітей, що помирають протягом першого місяця життя. І хоча прогрес у скороченні дитячої смертності, у тому числі у віці до п'яти років, у всьому світі йде наростаючими темпами, вона продовжує залишатися однією з провідних проблем, зберігаючи диспропорції між регіонами і країнами в тому, що стосується показників смертності серед дітей молодше п'яти років, нерівність всередині країн, що обумовлена географічним положенням або соціально-економічним статусом (з 1990 р. глобальний коефіцієнт смертності дітей у віці до п'яти років знизився на 58% — з 93 випадків смерті на 1000 живонароджених у 1990 р. до 39 у 2017 р.) [1,2,5]. При цьому більше половини випадків смерті дітей у віці до п'яти років викликані хворобами або відбуваються через стани, яким можна запобігти або лікувати за наявності доступу до простих і доступних за вартістю заходів (наприклад, приблизно 45% випадків смерті дітей у віці до п'яти років пов'язані з харчуванням) [1,6,12,13,18]. Прийняті ООН у 2015 р. Цілі в галузі сталого розвитку (ЦСР) спрямовані на забезпечення

здорового способу життя та сприяння благополуччю всіх дітей, зокрема Ціль 3 полягає в тому, щоб до 2030 р. покласти край запобіжній смертності новонароджених і дітей у віці до п'яти років [7,10]. Завдання ЦСР стосовно жінок і дітей були відображені і у новій Глобальній стратегії охорони здоров'я жінок, дітей і підлітків (Глобальній стратегії ВООЗ), яка закликає покласти край запобіжній смертності дітей шляхом вжиття заходів щодо виникаючих пріоритетів у царині здоров'я дітей, для чого державам-членам необхідно встановити власні цільові показники, розробити конкретні стратегії скорочення дитячої смертності та відслідковувати свій прогрес у справі її скорочення, також вони мають забезпечити загальне охоплення населення послугами охорони здоров'я, у тому числі захист від фінансових ризиків, доступ до якісних основних медико-санітарних послуг та доступ до безпечних, ефективних, якісних і недорогих основних лікарських засобів і вакцин для всіх, а також нарощувати потенціал щодо раннього попередження, зниження ризиків і регулювання національних і глобальних ризиків для здоров'я [4,8,11,14]. Досягнення суттєвого скорочення дитячої смертності, виконання завдань ЦСР та заходів Глобальної стратегії охорони здоров'я жінок, дітей і підлітків вимагає, передусім, зміцнення систем охорони

здоров'я країн (більшість країн світу, у тому числі Україна), де ключову роль у забезпеченні громадського здоров'я відіграє первинна медико-санітарна допомога, що організована за принципом лікаря загальної практики — сімейного лікаря (ЛЗП-СЛ), діяльність якого має спиратись на науково обґрунтовані і доведені ефективні форми організації роботи установ і фахівців первинної ланки з урахуванням сучасної ситуації і національних особливостей [9,10,14,15]. Лікар загальної практики — сімейний лікар має розширений діапазон функцій за рахунок введення додаткових видів і обсягів медичної допомоги у вузькопрофільних напрямках, а також за рахунок розширення контингенту, який обслуговується, — надання медичної допомоги не тільки дорослому населенню, але й дітям та підліткам. У зв'язку з цим підготовка ЛЗП-СЛ має бути такою, щоб він міг, поряд із суто лікувальною роботою, займатися профілактикою, виконувати соціально-психологічну функцію і займатися вирішенням питань соціального захисту пацієнтів. Європейським ЛЗП-СЛ притаманна порівняно висока залученість до надання послуг з планування сім'ї, середня залученість — у педіатричне спостереження та імунопрофілактику, і мінімальна залученість — у гігієнічне навчання [3,14,16,17]. Тому і досі, поряд із пошуком ефективної системи попередження дитячої смертності (у тому числі в Україні), актуальним залишається питання визначення оптимальної і функціонуючої системи організації первинної медико-санітарної допомоги дітям.

Результати останніх досліджень (за даними ВООЗ) стану первинної медико-санітарної допомоги та якості її надання свідчать про неналежне оцінювання ЛЗП-СЛ стану багатьох хворих дітей, ненадання належного лікування і правильних порад батькам, відсутність або неадекватність діагностичної підтримки (радіологічні, лабораторні послуги тощо), ліків, устаткування, що унеможлиблює надання якісної допомоги хворим дітям [3,6,7,14]. Для вирішення цієї проблеми і створення комплексного підходу до охорони здоров'я дітей, у центрі якого знаходиться здоров'я дитини в цілому, починаючи з первинного рівня, ВООЗ і ЮНІСЕФ розробили стратегію під назвою «Інтегроване ведення хвороб дитячого віку (ІВХДВ)», що включає як профілактичні, так і лікувальні елементи, які здійснюються як сім'ями та громадами, так і медичними закладами. Метою стратегії є скорочення числа випад-

ків смерті, хвороб та інвалідності та сприяння кращому росту і розвитку дітей у віці до п'яти років. Стратегія ІВХДВ має сприяти точному визначенню дитячих хвороб у поліклініці, забезпечити належне комбіноване лікування всіх основних хвороб, покращити консультування осіб, які здійснюють догляд за дітьми, і прискорити скерування важко хворих дітей до необхідних фахівців [2,5]. У домашніх умовах стратегія має стимулювати звернення по належну допомогу, сприяти кращому харчуванню та профілактиці, а також правильному виконанню лікарських приписів [2,12,13,18].

З урахуванням вищенаведеного, актуальним питанням для скорочення дитячої смертності залишається забезпечення якісної підготовки ЛЗП-СЛ, орієнтованої на надання медичної допомоги дітям у рамках їх компетенції, створення нормативної бази зі стандартизації основних медичних послуг за уніфікованими клінічними протоколами, які повинні надавати дітям лікарі цієї спеціальності. Це стосується як лікувально-діагностичного процесу в рамках медичного супроводу дітей, так і профілактичного спрямування, знання лікарської тактики на первинному рівні надання допомоги та організації раціонального маршруту хворої дитини по фахівцях вищих рівнів надання медичної допомоги, впровадження синдромального підходу до ведення дітей з патологічними станами, що найбільш часто зустрічаються, і дозволяє прийняти правильне діагностичне рішення та призначити раціональну доступну стартову терапію і спостереження маленьких пацієнтів [3,5,14,16,17].

В Україні загалом визначені напрями стратегічного реформування системи охорони здоров'я, у зв'язку з чим одними з найгостріших питань для обговорення залишаються питання переходу первинної педіатричної допомоги на засади сімейної медицини та якості спостереження дітей ЛЗП-СЛ, тому важливо налагодити систему навчання і перенавчання ЛЗП-СЛ з акцентом на педіатричну практичну діяльність, для чого особливо важливим є вивчення готовності українських ЛЗП-СЛ до попередження передчасної смерті дітей.

Мета роботи: вивчити та проаналізувати рівень знань ЛЗП-СЛ із попередження передчасної смерті дітей та визначити шляхи підвищення рівня їх інформованості з даного питання.

Дослідження проведене в рамках виконання НДР «Наукове обґрунтування і розробка системи заходів по оптимізації ефективності медич-

ної допомоги матерям і новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної допомоги» ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», № держреєстрації 0117U002419, строки виконання 2017–2019 рр.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилося за спеціально розробленою анкетною, яка затверджена рішенням комісії з біоетики ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України». Було опитано 400 ЛЗП-СЛ, які проживають у м. Києві, Київській та Закарпатській областях. Процес заповнення анкет та їх опрацювання забезпечував збереження конфіденційності інформації про респондентів.

При проведенні соціологічного дослідження дотримані принципи Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Європейської конвенції з використання хребетних тварин для експериментів (1986 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та чинного законодавства України.

Таблиця 1

Дані про опитаних у ході соціологічного дослідження ЛЗП-СЛ

Показник	Абс.	%
Місце роботи		
Місто	263	65,75
Сільська місцевість	137	34,25
Вік		
До 30 років	54	13,50
31–40 років	81	20,25
41–50 років	80	20,00
51–60 років	97	24,25
61 рік і старше	88	22,00
Стать		
Чоловік	69	17,25
Жінка	331	82,25
Вид підготовки		
Інтернатура із загальної лікарської практики — сімейної медицини	107	26,75
Спеціалізація із загальної лікарської практики — сімейної медицини	293	73,25
Атестаційна категорія		
Вища	154	38,50
Перша	131	32,75
Друга	82	20,50
Сертифікат	29	7,25
Не атестований	4	1,00
Тип закладу охорони здоров'я, де працює		
Лікарська амбулаторія	363	90,75
Поліклініка	37	9,25

Таблиця 2

Рівень самооцінки ЛЗП-СЛ особистих знань та практичних навичок із попередження передчасної смерті дітей

Показник	Абс.	P±m%
Рівень теоретичної підготовки		
Добрий	24	6,00±1,2
Задовільний	105	26,25±2,2
Недостатній	164	41,00±2,5
Вкрай недостатній	107	26,75±2,2
Рівень практичної підготовки		
Добрий	21	5,25±1,1
Задовільний	98	24,50±2,2
Недостатній	172	43,00±2,5
Вкрай недостатній	109	27,25±2,2

Дані про опитаних ЛЗП-СЛ наведено в табл. 1. Як видно з таблиці, переважна більшість респондентів працюють у містах (65,75%), мають вік старше 40 років (66,25%), жінки (82,25%), навчалися професії на курсах спеціалізації із загальної лікарської практики — сімейної медицини (73,25%), атестовані на вищу (38,50%) та першу (32,75%) атестаційні категорії і працюють у лікарських амбулаторіях (90,75%).

Результати дослідження та їх обговорення

На початку дослідження вивчалось питання самооцінки ЛЗП-СЛ своїх знань та практичних навичок з попередження передчасної смерті дітей. Аналіз наведених в табл. 2 даних вказує на те, що високо оцінили рівень своїх теоретичних знань з питань попередження передчасної смерті дітей тільки 32,25±2,3% респондентів, в той час як вкрай недостатніми вважають свої теоретичні знання з даного питання 26,75±2,2% опитаних. Рівень практичної підготовки 29,75±2,3% опитаних оцінили на «добре» та «задовільно», а 27,25±2,2% — як вкрай недостатній та 43,00±2,5% — як недостатній.

Далі було вивчено та проаналізовано питання щодо самооцінки ЛЗП-СЛ особистих знань та практичних навичок з тактики дій при окремих станах, які загрожують життю дитини (табл. 3). Найкраще свої теоретичні знання респонденти оцінили з таких питань, як гострий біль у животі (26,25±2,2%), блювота та кривава блювота (18,50±1,9%), судоми (17,25±1,9%), а практичні навички — при гострому болю в животі (27,25±2,2%), блювоті (19,00±2,0%), кривавій блювоті (16,25±1,8%).

Як вкрай недостатній лікарі оцінили рівень своїх теоретичних знань при таких станах, як черепно-мозкова травма (12,25±1,6%), гостра асфіксія (9,25±1,4%), опіки та опіки

Таблиця 3

Рівень самооцінки ЛЗП-СЛ особистих знань та практичних навичок з тактики дій при окремих станах, які загрожують життю дитини

Стан дитини	Теоретичні знання												Практичні навички											
	1			2			3			4			1			2			3			4		
	абс.	R±m%	абс.	R±m%	абс.	R±m%	абс.	R±m%	абс.	R±m%	абс.	R±m%	абс.	R±m%	абс.	R±m%	абс.	R±m%	абс.	R±m%	абс.	R±m%	абс.	R±m%
Анафілактичний шок	52	13,00±1,7	196	49,00±2,5	140	35,00±2,4	12	3,00±0,9	55	13,75±1,7	182	45,50±2,5	144	36,00±2,4	19	4,75±1,1								
Вогнепальне поранення	34	8,50±1,4	154	38,50±2,4	193	48,25±2,5	19	4,75±1,0	32	8,00±1,4	142	35,50±2,4	201	50,25±2,5	25	6,25±1,2								
Ураження електричним струмом	43	10,75±1,5	165	41,25±2,5	161	40,25±2,4	31	7,75±1,3	39	9,75±1,5	153	38,25±2,4	172	43,00±2,5	36	9,00±1,4								
Гостра асфіксія	51	12,75±1,7	201	50,25±2,5	111	27,75±2,2	37	9,25±1,4	50	12,50±1,7	196	49,00±2,5	115	28,75±2,3	39	9,75±1,5								
Гостра дихальна недостатність	64	16,00±1,8	214	53,50±2,5	103	25,75±2,2	19	4,75±1,0	61	15,25±1,8	209	52,25±2,5	106	26,50±2,2	24	6,00±1,2								
Гострий біль у животі	105	26,25±2,2	262	65,50±2,4	26	6,50±1,2	7	1,75±0,6	109	27,25±2,2	255	63,75±2,4	31	7,75±1,3	5	1,25±0,6								
Кривава блювота	74	18,50±1,9	194	48,50±2,5	123	30,75±2,3	9	2,25±0,7	65	16,25±1,8	195	48,75±2,5	125	31,25±2,3	15	3,75±0,9								
Круп	26	6,50±1,2	62	15,50±1,8	283	70,75±2,3	29	7,25±1,3	9	2,25±0,7	55	13,75±1,7	274	68,50±2,3	62	15,50±1,8								
Опік дихальних шляхів	17	4,25±1,0	64	16,00±1,8	287	71,75±2,3	32	8,00±1,4	11	2,75±0,8	80	20,00±2,0	263	65,75±2,4	46	11,50±1,6								
Опіки	34	8,50±1,4	192	48,00±2,5	140	35,00±2,4	34	8,50±1,4	41	10,25±1,5	189	47,25±2,5	141	35,25±2,4	29	7,25±1,3								
Падіння з висоти	49	12,25±1,6	127	31,75±2,3	197	49,25±2,5	27	6,75±1,2	32	8,00±1,4	144	26,00±2,2	190	47,50±2,5	34	8,50±1,4								
Блювота	74	18,50±1,9	194	48,50±2,5	127	31,75±2,3	5	1,25±0,6	76	19,00±2,0	199	49,75±2,5	119	29,75±2,3	6	1,50±0,6								
Судоми	69	17,25±1,9	183	45,75±2,5	117	29,25±2,3	31	7,75±1,3	61	15,25±1,8	181	45,25±2,5	116	29,00±2,3	42	10,50±1,5								
Травма грудної клітки	51	12,75±1,7	191	47,75±2,5	134	33,50±2,4	24	6,00±1,2	42	10,5±1,5	204	51,00±2,5	120	30,00±2,3	34	8,50±1,4								
Травма живота	56	14,00±1,7	184	46,00±2,5	131	32,75±2,3	29	7,25±1,3	45	11,25±1,6	200	50,00±2,5	118	29,50±2,3	37	9,25±1,4								
Черепно-мозкова травма	49	12,25±1,6	115	28,75±2,3	187	46,75±2,5	49	12,25±1,6	32	8,00±1,4	142	35,50±2,4	162	40,50±2,5	64	16,00±1,8								

Примітка: 1 – добрий; 2 – задовільний; 3 – недостатній; 4 – вкрай недостатній рівень самооцінки.

Таблиця 4

Джерела та бажання отримання ЛЗП-СЛ знань із попередження передчасної смерті дітей і тактики дій при життєво загрозливих станах

Показник	Абс.	P±m%
Джерела отримання інформації		
У процесі навчання в інтернаті	104	26,00±2,2
У процесі проходження спеціалізації	209	52,25±2,5
Курси тематичного удосконалення	32	8,00±1,4
Передатестаційні цикли підвищення кваліфікації	46	11,50±1,6
Стажування на робочому місці	29	7,25±1,3
Спеціальні тренінги	47	11,75±1,6
Наукові конференції	9	2,25±0,7
Навчальна література	211	52,75±2,5
Наукова література	72	18,00±1,9
Методична література	183	45,75±2,5
Бажання проходити навчання		
Має бажання навчатися	358	89,50±1,5
Не має бажання навчатися	17	4,25±1,0
Не визначився	25	6,25±1,2
Найзручніший спосіб навчання		
Курси тематичного удосконалення	269	67,25±2,3
Стажування на робочому місці	207	51,75±2,5
Спеціальні короткотривалі тренінги	264	66,00±2,4
Спеціальна методична література	172	43,00±2,5
Спеціальна навчальна література	154	38,50±2,4
Спеціальна наукова література	82	20,50±2,0

дихальних шляхів (8,5±1,4% та 8,0±1,4% відповідно), судоми (7,75±1,3%).

Найменше ЛЗП-СЛ володіють практичними навичками з надання медичної допомоги дітям при черепно-мозковій травмі (16,0±1,8%), крупі (15,5±1,8%), опіках дихальних шляхів (11,5±1,6%), судомах (10,5±1,5%).

Наступним кроком дослідження стало вивчення питання щодо джерел та бажання отримання ЛЗП-СЛ знань із попередження передчасної смерті дітей та тактики дій при життєво загрозливих станах у процесі безперервної післядипломної освіти. Респондентам було запропоновано відповісти на три питання: про джерела, з яких вони зазвичай отримують інформацію із попередження передчасної смерті дітей та тактики дій при життєво загрозливих станах, про їхнє бажання проходити навчання та найзручніший спосіб навчання із зазначеної проблеми (табл. 4).

Аналіз наведених у табл. 4 даних вказує на те, що 26,0±2,2% опитаних свої знання отримали під час навчання в інтернаті, а 52,25±2,5% — у процесі проходження спеціалізації. Основними джерелами отримання інформації у після-

дипломний період підготовки стали навчальна література (52,75±2,5%), методична література (45,75±2,5%), наукова література (18,00±1,9%). Хочуть отримувати знання з попередження передчасної смерті дітей та тактики дій при життєво загрозливих станах 89,50±1,5% опитаних. Найзручнішими способами навчання респонденти вважають курси тематичного удосконалення (67,25±2,3%), спеціальні короткотривалі тренінги (66,00±2,4%), стажування на робочому місці (51,75±2,5%).

Важливим завданням дослідження було вивчення обсягу роз'яснювальної роботи, яку проводять ЛЗП-СЛ з батьками з питань збереження здоров'я дітей та навчання тактиці при загрозливих життю станах. У ході дослідження було встановлено, що серед усіх опитаних ЛЗП-СЛ тільки 85 респондентів (21,25±2,0%) організували роботу школи відповідального батьківства, з них 63 ЛЗП-СЛ (15,75±1,8%) на заняттях у даній школі навчали батьків тактиці дій при загрозливих життю дітей станах.

Висновки

Результати проведеного серед ЛЗП-СЛ соціологічного дослідження з метою визначення їхніх знань щодо попередження передчасної смерті дітей та тактики дій у життєво загрозливих для дитини станах показали низький рівень самооцінки респондентами своїх теоретичних знань і практичних навичок з даного питання. Мають бажання отримувати знання з попередження передчасної смерті дітей та тактики дій при станах, які загрожують життю, 89,50±1,5% опитаних ЛЗП-СЛ. Найзручнішими способами навчання вони вважають курси тематичного удосконалення (67,25±2,3%), спеціальні короткотривалі тренінги (66,00±2,4%), стажування на робочому місці (51,75±2,5%). Водночас роз'яснювальна робота, яку проводять ЛЗП-СЛ з батьками з питань збереження здоров'я дітей та навчання тактиці при життєво загрозливих станах, залишається на недостатньому рівні (21,25±2,0% опитаних ЛЗП-СЛ організували роботу школи відповідального батьківства, 15,75±1,8% респондентів навчали батьків тактиці дій при загрозливих життю дітей станах).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- WHO. (2018, Sept 19). Children: reducing mortality. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality> [BO3. (2018, 19 сент). Дети: сокращение смертности. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>].
- WHO. Maternal, newborn, child and adolescent health. Integrated Management of Childhood Illness [Здоровье матерей, новорожденных, детей и подростков. Интегрированное ведение болезней детского возраста. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/imci/ru/].
- WHO. (2019, 27 Feb). Primary health care. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/primary-health-care> [BO3. (2019, 27 февр). Первичная медико-санитарная помощь. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/primary-health-care>].
- Every Woman Every Child. Saving lives, protecting futures: Progress report on the Global Strategy for Women's and Children's Health. (2015). New York: United Nations.
- Gera T, Shah D, Garner P, Richardson M, Sachdev HS. (2016). Cochrane Review: Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) Strategy for children under five (in press). Cochrane Database of Systematic Reviews. 6(CD010123).
- Jamison DT, Summers LH, Alleyne G, Arrow KJ et al. (2013). Global health 2035: a world converging within a generation. *The Lancet*. 382(9908): 1898–955.
- Kuruville S, Schweitzer J, Bishai D, Chowdhury S et al. (2014). Success factors for reducing maternal and child mortality. *Bull World Health Organ*. 92(7): 533–44B.
- Marleen Temmerman, Rajat Khosla, Zulfiqar A Bhutta, Flavia Bustreo. (2015). Towards a new Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health. *The BMJ*. 351;1. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h4414>
- Resolution WHA 69.2. Committing to implementation of the Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health. 69th World Health Assembly, Geneva, 28 May 2016. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_R2-en.pdf
- Sustainable Development Goals (SDGs). (2015). New York: United Nations. <https://sustainabledevelopment.un.org>.
- The Global Strategy on Women's, Children's and Adolescents' Health (2016-2030). (2015). New York: United Nation. https://www.everywomaneverychild.org/wpcontent/uploads/2016/12/EWEC_Global_Strategy_EN_inside_LogoOK_web.pdf.
- UNICEF, WHO. (2015). A Decade of Tracking Progress for Maternal, Newborn and Child Survival: The 2015 Report. Geneva: WHO.
- WHO. (1998). Child Health Division. Improving family and community practices: A component of the IMCI strategy. Geneva: WHO.
- WHO. (2008). Primary health care now more than ever: the world health report. http://www.who.int/whr/2008/whr08_en.pdf.
- WHO. (2013). Health 2020. A European policy framework and strategy for the 21st century. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/199532/Health2020-Long.pdf?ua=1
- WHO. (2013). The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Partners in Population and Development. Promoting women's empowerment for better health outcomes for women and children. Geneva: WHO. http://www.who.int/pmnch/knowledge/publications/strategybriefs/sb_gender.pdf.
- WHO. (2014). The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, WHO. A policy guide for implementing essential interventions for reproductive, maternal, newborn and child health (RMNCH): a multisectoral policy compendium. Geneva: WHO.
- WHO. (2014). WHO recommendation on community mobilization through facilitated participatory learning and action cycles with women's groups for maternal and newborn health. Geneva: WHO.

Відомості про авторів:

Слабкий Геннадій Олексійович — д.мед.н., проф., зав. каф. громадського здоров'я Ужгородського національного університету.

Адреса: м. Ужгород, площа Народна, 1. <https://orcid.org/0000-0003-2308-7869>

Дудник Світлана Валеріївна — к.мед.н., учений секретар ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України».

Адреса: м. Київ, пров. Волго-Донський, 3. <https://orcid.org/0000-0002-7012-424X>

Стаття надійшла до редакції 23.03.2019 р., прийнята до друку 12.08.2019 р.

UDK 616-053.2:613.95+616-002+612.017.1:615.37

D.S. Yankovsky¹, V.P. Shirobokov², G.S. Dyment¹

The role of microbiome in the formation of child health (literature review)

¹Scientific Production Company O.D. Prolisok, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):64-111; doi 10.15574/SP.2019.101.64

For citation: Yankovsky DS, Shirobokov VP, Dyment GS. (2019). The role of microbiome in the formation of child health (literature review). Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 64-111. doi 10.15574/SP.2019.101.64

The review is devoted to the microbiome interactions with physiologic and pathologic processes that have place during child organism development. Modern data concerning the questions of the microbiome formation in children are examined, beginning from the intrauterine fetus development and further during the process of ontogenesis. Characteristics of the microbiota content and functional activity in infants are presented. Influence of changed microbiota on the disease development in the child age is described. Analysis of the data available is performed with appreciation of medicines used for the improvement of microbiome health at different forms of child pathology.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: microbiome, microbiota, metabolites, diseases, inflammation, dysbiosis, immunity, probiotics, prebiotics, synbiotics, enterosorbent.

Child microbiome and factors influencing its formation

More than 18 years have passed from the time when there was formulated the scientific definition of microbiome as a unique human organ, which comprises microbe communities of different ecologic niches [150]. Since then, the study of microbiome has begun with great progress. In particular, many investigations with very interesting results have been done in the framework of the Human Microbiome Project [244]. When realizing this project, a great number of microbiome characteristics has been obtained, microbiome has been shown to influence different processes of the human organism, including metabolic brain mechanisms [19, 35, 39, 40, 59, 63, 73, 77, 83, 226, 227, 245, 258, 268, 269, 275].

Of special interest are the questions of the microbiome formation in children, as the growth and development of the child organism and its health in further life depends on how this process is physiological.

Initial microbiome formation in the child biotopes has its characteristic specifics that significantly distinguishes from others tissues, organs and systems.

This process occurs mainly at the perinatal and infant age; it is under the influence of many factors, in particular, the state of mother microbiome, features of infant feeding, mother diet during pregnancy and breast feeding, quality of breast milk, application of medicamental therapy (especially antibiotics), the state of environment etc.

Recent experiments have cast doubt on the previous notions about sterility of the fetus during placental period. Classical conception that the first contact of the child organism with microbes occurs in maternal generative passages was shaken. In a number of studies, convincing evidences have been

obtained that the process of microbe system formation begins as early as during the period of intrauterine development of fetus due to the presence of unique placental microbiome in the organism of pregnant woman, which existence has not been even suspected not very long ago.

First information that the microbiome may be formed in mammals still before the birth appeared in 2008. Researchers from Complutense University of Madrid added milk with marked microorganisms into the food of pregnant mice. One day before estimated delivery date, the mice were underwent cesarean section in sterile conditions; in newborn mice, meconium was analyzed and marked bacteria were revealed in it [119].

In 2009, American researchers isolated bifidobacteria and lactobacilli DNA from placenta of 34 women [220]. As far as living microorganisms were not detected by cultivation on nutritional media, the authors supposed the translocation of nucleic acids through placental membrane. According to the researchers, nucleic acids, revealed in placenta, might promote much earlier development of Th-1-type immune mechanisms through activation of Toll-9-like receptor [220].

The ability of pregnant women microbiota to overcome placental barrier was convincingly proofed in 2012 by a group of scientists from the University of Valencia that discovered bacteria from the genera *Lactobacillus* and *Escherichia* in meconium of 20 newborns [100]. At that, lactobacilli dominated approximately in half newborns and escherichia prevailed in the other half. Dependence between lactobacilli and escherichia from different external factors and physiological features of mother organism were not clearly ascertained; however, the authors assumed that the content of newborn microbiome depended

on the life style of pregnant woman, her diet and physical activity [100].

Later, the presence of microorganisms in meconium was confirmed by other researchers [92, 178, 236]. The authors of these studies have shown that the predominance of opportunistic microorganisms in meconium was associated with the infant predisposition to allergic and respiratory diseases.

Transitory colonization of germ-free mice during pregnancy assured innate immunity maturing in their germ-free offsprings, which gave better defense against infections [90]. Infections play an important role in disorders of the child development; therefore, these results suppose that translocation of microbe products from mother to her fetus may be very important for the immunity maturation and, possibly, for the child development after birth.

In 2014, researchers from Texas children's hospital in Houston identified genetic sequences of bacteria from placenta in 320 women. Tissues were taken at once after birth on the inside of placenta, therefore, the samples did not contact with the microbiota of parturient canal. In these tissues, a surprisingly wide array of bacteria was discovered. This testifies to the existence of a unique placenta microbiome, which, undoubtedly, is very important for the fetus development and further formation of the child microbe system [20].

Metagenome analysis revealed five basic types of adult human microbiome: *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* and *Fusobacteria* [20].

Unexpected was the fact that these microorganisms differed from the women intestinal and vaginal micro-symbionts; they were identical to the bacteria widely present in the biocenosis of oral cavity. In view of such differences between placental microbiomes in women that carried a full term child and that had preterm child (up to 37 weeks of pregnancy), the conclusion was suggested that pathological placental microbiome might be a risk factor of the preterm delivery. Besides, there was shown that the content of placental microflora is under the negative influence of the infectious diseases, which the mother had before delivery; these are mainly infections of the urinary tract in the first trimester of pregnancy [262].

It should be noted that microflora of oral cavity was already found in amniotic fluid earlier. Thus, in 2002, fusobacteria and streptococci, identical to the microflora of oral cavity, were isolated from amniotic fluid of pregnant women with planned cesarean section. Then, the researchers supposed that amniotic fluid was infected with opportunistic microorganisms, because of their translo-

cation from oral cavity through bloodstream, and proposed to consider this phenomenon as a marker of pregnancy complications [32].

Recently, a group of Australian researchers from the Edith Cowan University and the University of Western Australia also confirmed the availability of microbes in placenta, amniotic fluid and newborn meconium. In these microbiomes, a wide spectrum of bacteria was determined that were widely spread on skin, in oral cavity and human intestine [236].

Undoubtedly, inherent placental microbes carry out a significant influence on the growth and development of the fetus and on its microbiome. This indicates more large influence of the woman microbiome on her child health than it was supposed earlier. Moreover, the results obtained are an additional evidence of the close interconnection between the organism local biocenoses; the last are united into a single microbe ecological system that takes part in different functions and reactions of other organs and systems and provides and maintains homeostasis.

Therefore, in normal conditions, child adaptation to the life in the world of microbes begins long before birth; furthermore, intrauterine microbe surrounding influences both fetus development and physiological state of birth as well as postnatal health of the child. Contact with symbiotic microorganisms already in the mother's womb is a major mechanism of the long-term adaptation of fetus and its immunological apparatus to the life in the world of microbes, where the newborn finds itself after the birth. In this connection, a matter of great consequence may be the improvement of woman microbiome well before pregnancy with maintaining its normal state during pregnancy and the period of newborn breast feeding, that is, in the periods, when the microflora of woman organism has the most effect on the establishment of the child microbiome. In addition, attention should be paid not only to the state of intestinal and vaginal biocenoses, but also to all other biotopes, including oral cavity.

Later on, during the birth and postnatally, the child becomes actively colonized with mother strains from other biotopes – intestine, vagina, skin, breast milk.

As H. Makino et al. (2013) have shown, mother intestine is the most important source for colonizing her child with physiologic microorganisms, in particular, bifidobacteria. According to the available data, naturally born healthy infants, acquire, during first three days after birth, from one to

seven bifidobacteria strains from mother intestinal microbiome [164].

Child gestational age is an important factor that influences the process of colonization with the formation of child microbiome. In premature infants, colonization of mucous membranes with symbiotic microorganisms passes frequently at a much slower rate; their biocenoses are more variable and with lesser diversity in comparison with healthy full-term children [85, 156, 164]. According to the available information, preterm birth may be connected with disturbed microbiome of mother [18, 51, 127, 206].

According to D.A. Chernikova et al. (2018), microbiomes in preterm children differ by their diversity depending on gestational age [51]. In such children, early colonizers of their biotopes are often opportunistic representatives of the genera *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Candida* etc. [5, 15, 17, 96, 118, 119]. At the same time, saccharolytic anaerobes from the genera *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, usual for intestine of healthy full-term children, can not always be discovered in sufficient quantity in feces of preterm children [15, 164]. Delayed colonization and reduced diversity of intestinal microbiota in preterm children may be connected with their maintenance in aseptic conditions of intensive care units and delayed feeding *per os* [156]. Besides that, large application of antibiotics in such children also may be an important factor disturbing microbiota content [10, 11, 198]. In view of this, preterm children may be more susceptible to disorders of gastrointestinal tract functions with development of infectious diseases, for example, such severe pathology as necrotizing enterocolitis [11, 37, 53, 180].

Mode of delivery plays a noticeable role in the formation of adequate child microbiome. According to data available, the fecal flora of naturally born children is most similar to mother vaginal communities with dominance of the genera *Lactobacillus*, *Prevotella* and *Atopobium*. Contrary, in children with cesarean delivery, fecal bacterial content is mostly close to mother skin microbiota with dominance of bacteria from the genera *Staphylococcus* and *Corynebacterium* [94, 118, 156].

On evidence of H.E. Jakobsson et al. (2014), children with cesarean delivery (unlike naturally born) had much lower microbe diversity in intestinal biotope during first two years of their life with slow establishment of populations from the type *Bacteroidetes* and reduced Th1- response [115].

Cesarean delivery children are often colonized with potentially pathogenic clostridia species. Such children microbiome contains low quantity of bifidobacteria but bacteria of the species *Clostridium difficile* are significant and appear in intestine already at the first days of life [198]. At the same time, microbiome of vaginally born children contains rather high populations of bifidobacteria, in particular, the species *Bifidobacterium longum* and *B. Catenulatum*, with rare representatives of the species *Clostridium difficile* [156, 198].

Last years, rather interesting correlations were discovered between specific microbe taxons (especially from intestine microbiome) and the macroorganism genotype [35, 40, 59, 91, 136, 227]. One such association was observed between expression of mother gen fucosyl transferase-2 (FUT2) and the colonization of infant intestine with bacteria of the genus *Bifidobacterium*. Infants, born from mothers with absent secretion of this enzyme (FUT2-/-), had delayed intestine colonization with representatives of the genus [28, 154]. As is well known, this genus encodes main component adapted to metabolize oligosaccharides of mother milk [24, 28, 234]. It should be noted that bacteria *Bifidobacterium* play key role in maintaining infant health due to regulation of intestinal permeability and reduction of inflammation [52].

Last years, special attention has been given to the proliferation of bifidobacteria of the subspecies *B. longum. spp. infantis* in the newborn intestine. These bacteria are unique for the infant organism as they have in their genome a special cluster of 43,000 bp [86, 151, 152, 229]. This cluster contains 30 genes and four of them are coding enzymes that decompose breast milk oligosaccharides to monosaccharides [86, 134]. This group of enzymes contains sialyidase, fucosidase, N-acetyl- β -hexosaminase and β -galactosidase.

According to E. Rosberg-Cody et al. (2004), certain bacterial strains, in the content of healthy infant microbiota, may produce conjugated isomers of linoleic acid, which, as was shown, possess antitumoral and anti-inflammatory properties [216]. Infants born by cesarean section are devoid mother vaginal and intestinal microflora in their organisms; accordingly, such infants have much prolonged and unhealthy formation of biocenoses and more subjected to colonization by hospital strains, dysbiosis development and infectious diseases [4, 10, 11, 13, 18, 156, 277].

Therefore, early colonization is initiated by placental microbiome in uterus, but after birth, it is defined mostly by microorganisms that are trans-

located into the infant organism from vagina, intestinal tract and skin of mother [85].

The mode of infant feeding is very significant for the microbiome formation. Of great importance are the first portions of colostrum that enter into the infant intestinal tract immediately after the birth; it contains not only valuable nutritious, immune and bifidogenic factors, but also living microflora and plays a large part in the formation of physiologic microbiome [10, 45, 55, 66, 95, 110, 119, 146, 166, 179, 190]. It is estimated that 25–30% of infant bacterial microbiota comes from breast milk [193].

Oligosaccharides of breast milk play a special part in the formation of healthy infant microbiome with prevalence of physiologic bifidobacteria. Mother milk/colostrum comprises 5–23 g/l of oligosaccharides [143, 280], which, at lactose-reducing end, contain fucosyl and/or sialyl N-lactose-amine units [41]. Joining of these units leads to the creation of more than 200 different structures of mother milk oligosaccharides (HMOs), which distinguish by their size, charge and sequences [41].

HMOs are known by their anti-adhesive properties — they may bind pathogen bacteria preventing them from adhesion to targeted mucin oligosaccharides or epithelial cells [184]. In particular, anti-adhesive activity of free HMOs was described for pathogen bacteria *Streptococcus pneumonia* [25], enteropathogenic *E. coli* [25, 56], *Listeria monocytogenes*, *Vibrio cholera* [56], *Salmonella fytis* [56], as well as for human immunodeficiency virus (HIV) [106]. Presumably, glycolipids and glycoproteins of woman milk also take part in defense mechanisms against such pathogens as *Pseudomonas aeruginosa* [153], *Noroviruses* [117], *Vibrio cholera* [18] and *Rotovirus* [273].

A number of molecules in mother milk and colostrum supplement innate immunity and may influence the content of child microbiome. Fatty acids and peptides in the content of milk belong to antimicrobial factors and some of them may be activated at partial milk digestion [203, 241]. Local and system immunity of newborn may also be modulated by such milk components as secretory IgA, lactoferrin, lysozyme, lipoprotein-lipase and soluble signal molecules [148]. Milk is well known by its inhibiting action on pathogen microbes, but it also exerts positive selective influence on symbiotic microbiota. Accumulating data testify that the child organism receives with mother milk living bacterial cells and products, which promote adjustment of tolerant responses in child [162, 199].

Earlier, an opinion has been generally accepted that milk of healthy women was sterile with the

possibility of its contamination only with skin microflora in the field of mammary gland, but lately a specific microbiome of breast milk was discovered. Its bacterial community, undoubtedly, performs the important function in the formation of child microbe ecologic system [28, 54, 79].

According to the results of a group of Spanish and Finnish scientists, healthy woman milk contains hundred species of different bacteria [167, 168]. At that, colostrum differs by the most diversity; it contains more than 700 microorganisms [190].

A. Donnet-Hughes et al. (2010) showed that dendritic cells of mucous membranes take part in the process of the microbiota translocation from the gut to tissues of mammary glands during the lactation period [66]. L. Fernandez et al. (2013) detected some mechanisms responsible for the translocation of mother microbiota into colostrum and breast milk. According to the authors, this takes place at the late pregnancy and during lactation period with the participation of gut monocytes [79].

In the normal condition, breast milk microbiota is an additional dose of physiologic bacteria that enters *per os* the child digestive tract [79, 119, 166]. These bacteria protect the child from infections and favor maturation of its immune system. On the other part, dysbiosis of mammary gland, due to proliferation of opportunistic microorganisms, may cause development of mastopathy and increase the risk of child contamination with harmful microflora [79, 172].

Breast milk of healthy woman is an effective natural synbiotic that plays an essential part in the formation and optimization of the immune system in postnatal period. During lactation period, microbe content in milk changes and species diversity decreases; this associates with increasing abundance of own infant microflora and, accordingly, necessity in the inflow of new species with breast milk lowers. At this stage, bifidogenic and immune factors of milk may have greater influence on the formation of microbiome and immune system. Breast milk is also an important source of secretory immunoglobulin (sIgA), which is important for infant with its passive neonatal immunity [172].

Time of the first breast feeding and further natural feeding substantially influence the formation of healthy child microbiome. During lactation period, physiologic bacteria considerably cumulate on the surface of nipples and areolae of gland in the feeding women; from here, they enter into the milk and in child digestive tract and favour the development of microbiome [45, 146].

Mode of child nutrition influences the integration of its microbiome into the functioning of child digestive system. This regularity was revealed on children of the first year that were maintained on natural or artificial feeding. Lactose and oligosaccharides, coming in with the breast milk, stimulate the growth of intestine physiologic microbiota with prevalence in it of the genera *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*; while, at artificial feeding with milk formula based on cow milk, streptococci, bacteroids and representatives of the family Enterobacteriaceae predominate in the content of gut microbiome.

Children on breast-feeding differ from the ones fed with adapted mixture formula. The first have more healthy gut microbiome with prevalence of bifidobacteria and lactobacilli, they are more stable to infectious and allergic diseases and have developed mechanisms of the immune response [18, 10, 11, 45, 95].

Depending on feeding, spectrum of bacterial metabolites in the gut and the character of metabolic processes may also change. At natural feeding, acetate and lactate prevail in the products of fermentation, while acetate and propionate dominate at artificial feeding. Protein metabolites (phenol, cresol, ammonia etc.) are largely produced in the gut at artificial feeding. At that, detoxicant function of the digestive system against these products is reduced. In children on milk formula, activities of β -glucuronidase and β -glucosidase are also higher, which is typical for some representatives of the genera *Bacteroides* and *Clostridium*. Such modifications of the microbiome content may result in both decrease of metabolic functions and direct damaging of the gut [276].

Therefore, neonatal age is a complex period of the microbiome formation; it plays a significant role in the infant adaptation to the life outside the mother organism. This process is influenced by a variety of factors; this explains why neonatal microbiome is so unstable and vulnerable to the action of endo- and exogenous influences. Available information suggests that the microbiome may partially be modified during the life, but initial development of this unique organ may have a particular importance for the formation of the microbiome central core that is stable to further modification. Dysregulation of microbiome in the initial, critical period during infancy may have long-lasting effects on the immune and metabolic functions and its repairing is very difficult [84, 177].

Changes of child microbiome during of ontogenesis

Microbiome formation continues several years and deeply depends on the state of the microbe ecology of mother organism, mode of delivery, feeding and maintenance of child. It is believed that the period from ovum fertilization to two-year age represents a critical window for the growth and development in the early childhood [214]. This prenatal and early postnatal period is characterized by rapid maturing of metabolic, endocrinous, nervous and immune ways that profoundly influence the growth and development of the child. All these ways develop jointly in strong interdependence and in dependence of internal and external signals [214].

In the view of a number of researchers, a rather firm configuration of steadily inhabited bacteria is achieved in children approximately in 4-year age [43, 161, 272]. At the same time, results of J. Cheng et al. (2015) testify that gut microbiota may often be unstable even in 5-year age [50]. According to the data available, main changes in the content of microbiome take place between 2-year age and sexual maturation of the organism [29].

Autogenic succession may be especially clear observed during first 2–3 years of child life; it passes several stages: before introduction of additional feeding, after introduction of additional feeding, after introduction into the diet of solid food, after termination of breast-feeding. Changes in the microbiome content may be influenced also by physiological processes in the child organism during its growth, such as establishment of immune and enzymatic systems, the change of hormonal background in juvenile age and so on [161].

Successive replacement of microbiota in early life plays an important role in the development and maturation of endocrine, mucosal immune and central nervous system [214].

P. Ferretti et al. (2018) have studied microbiome development from birth to 4 months after birth on 25 pairs «mother-child» [81]. They showed that the initial infant microbiome contained mother skin, oral and fecal strains; at that, the variability in each site was very large, in spite of the fact that all infants were born vaginally. According to the authors, transmission from skin and vagina was not long lasting and the child gut microbiome content had the most similarity to the mother gut microbiome on the 4-th month after the birth [81].

American scientists observed some regularities of the microbiome formation in practically healthy children; they concluded that the diet changes and

child age had the most importance in this process [137]. Phylogenetic diversity of microbiome increases noticeably with the increase of child age and the introduction of additional food [137, 191]. The transfer of children to solid food leads to rapid and steady changes of their gut microbiota. First weeks after birth, the gut metagenome community contains mainly genes responsible for the fermentation of lactose and oligosaccharides of breast milk. However, with introduction of solid food, the authors noticed sharp increase of genes associated with decomposition of vegetable carbohydrates, degradation of xenobiotics, and synthesis of a large spectrum of short chain fatty acids (SCFA), vitamins and amino acids [137].

While determining the diet of a first year child, one should take into account the successive establishment of metabolic functions and its dependence on food. In normal state, mucin decomposition begins after 3 months of life, synthesis of coprostanol – in the second half-year, synthesis of urobilinogen – in 11–21 months of life. At the normal formation of gut microbiome, activities of β -glucuronidase and β -glycosidase, are rather low during the first year of life [68].

J.E. Koenig et al. (2011) studied gut microbiome in children over a period of more than two years. Studies, performed with the use of 16S rRNA pyrosequencing, showed that introduction of solid food into the diet of a child on breast milk led to the abundant increase of the type *Bacteroidetes* in their gut [137]. Other group of researchers, M. Fallani et al. (2010), with the use of fluorescent hybridization *in situ*, studied the content of gut microbiome in 531 children before weaning and 4 weeks after the first feeding with solid food. They found out significant increase of the species *Clostridium coccooides* and *C. leptum* together with lowered quantity of the genus *Bifidobacterium* [74].

Therefore, children food is an important regulator of functional microbiome diversity, which corresponds to different age-related stages of life. After weaning, child microbiome quickly becomes identical to adult microbiome; it gains new properties including possibility to use new complex high-energy nutrients.

Multitude of exogenous factors influence the formation of microbiome, however, hereditary features also should be taken into account. A number of studies have showed that, during first year of life, the microbiome content in twins has much more overlapping elements as compared with unrelated children. Clear evidence of relations

between genetic structure of macroorganism and its microbiome has been obtained on mice models [156]. These results extend our knowledge about genetic factors of macroorganism that influence the assemblage of gut microbiome. For example, under the influence of environmental parameters, microbiome in genetically susceptible children may promote health disorders connected with immunity [156].

Therefore, a number of factors promote population of child biotopes with physiologic microflora, which reinforces child adaptation to new more aggressive environment.

Connection of child microbiome with immunity and other organs and systems

The formation of infant microbiome takes place in the close relation with development of mucosal and systemic immunity, physiologic maturation, nervous and endocrinous systems. Therefore, inhabiting biotopes with physiologic microbiota prevents from disturbances in homeostatic links, and from pathologies associated with vitamin and mineral metabolism, in particular, rachitis, iron-deficient anemia etc. [39, 93, 94, 107, 130, 189, 199, 233, 276].

Physiologic microbiota provides stimulation necessary for development of fully functioning and well-balanced immune system; the last includes not only homing of B- и T-cells to lamina propria, spreading and maturation of IgA-plasmacyte and production of IgA, but also induction of tolerance to safe food and microbe antigens [43, 63, 87, 96, 172, 268, 275].

Newborns and early age children are characterized by transient immunodeficiency, which concerns mostly humoral immunity. To some extent, this accounts for more frequent microbiome anomaly in the first year children as compared with older ones. Physiologic insufficiency of local gut immunity during first three months of child life is partially compensated by intake of protective factors with breast milk, such as sIgA, lysozyme, lactoferrin, complement, properdin, lactoperoxidase etc. [116, 188, 205].

Training of adaptive immune response to microbe colonization needs the growth of subset of inherent lymphoid cells and all lymphoid tissue with establishment of mutualistic relationship between macroorganism and its microsymbionts.

Initial microbe colonization leads to substantial changes of mucosal and system immunity. Maturing of the immune system is initiated still at the stage of fetus, but it grows and transforms

very dynamically during the first months after birth and in childhood [184]. Newborns are characterized by the low expression of jointly stimulated molecules, low differentiation of dendritic cells, weakened phagocytosis, poorly developed interactions between dendritic cells, T-lymphocytes and regulatory T-cells as well as low cytotoxic activity of T-cells [141, 247]. Mother immunoglobulin G penetrates into fetus through placenta; due to its activity, newborn has no specific immune reactions, including local immunity of mucous membranes owing to minimal levels of IgA [129]. These features of the newborn organism were convincingly confirmed in experiments on animals. For example, in the germ-free mice and mice in the first days of microbe colonization, Peyer's plaques have less size, lamina propria contains low cell number and also lower levels of CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes [72, 257]. Besides, mucous membrane of the small gut rarely contains intraepithelial lymphocytes and plasmatic cells, the levels of secretory immunoglobulin (sIgA) are considerably lowered and expression of genes and markers of gut macrophage activation are suppressed [72, 176].

Using germ-free animals, M. Gomez de Agüero et al. (2016) showed considerable influence of mother microbiota on the early postnatal development of innate immunity in descendants. According to their results, monocolonization of germ-free animals during pregnancy with the strain *E. coli* HA107 influenced the quantity of innate gut leukocytes in newborns in early postnatal period; as compared with sterile control, this also increased innate lymphoid cells (ILC) in small intestine and their general number, especially cells from subset NKp46⁺RORγt⁺ ILC3 [90].

Last year studies on experimental animals brought in some clarity into our understanding how gut microbiota within several days of colonization may program gut mucous membrane to maintain balanced immune response [69, 71, 87]. Results of these studies indicate that, during early stage of life, the biology of macroorganism undergo rather large changes in answer to colonization with microbiota. According to S. El Aidy et al. (2016), macroorganism encounters antigenic stimuli that evoke responses, including activation of genetic network associated with different diseases [73]. Therefore, anomalous shifts in the process of infant development at this early phase may have long-lasting effects on the state of its health [58]. Accumulated data suggest singular critical window in the early stage of life; during the window,

all full-scale organization of adequate homeostatic symbiosis of macroorganism with its microbiota is permitted. During this period, disturbed responses may lead to the development of pathologies in further life [44].

In postnatal period, digestive system maturing is of a large value; this system, like the immune one, should be prepared for the creation of mutualistic relations with microbiome. Studies on experimental animals showed that microbiota initiates significant changes of gut morphology [235]. These changes affect the architecture of villi, crypt depth, stem cell proliferation, blood vessel density, mucous layer properties and maturing of lymphoid tissue that is connected with mucous membrane.

In germ-free mice, in the distal part of small intestine, villi are longer and thinner than in conventional animals. Besides, at the absence of microbiota, villi have less complex vascular network, and gut crypts are less deep and contain less quantity of growing stem cells. In germ-free mice, mucous is thinner with changed properties. Such animals also contain very small quantity of isolated lymphoid follicles, immature Peyer's plaques and immature mesenteric lymph nodes (MLN); the levels of both immunoglobulins A (IgA) and antibacterial peptides (AMP) are lower than in conventional animals. In conventional animals, polysaccharide A (PSA), produced by *Bacteroides fragilis*, induces CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺-regulatory T-cells (Treg), which possess anti-inflammatory effect and suppress immune responses. On the opposite side, other studies showed that segmented filamentous bacteria (SFB) could induce the growth of T-helper 17 cells (TH17) that exert anti-inflammatory effect [235].

Microbiome plays a critical role in nutrient production and macroorganism metabolism and influences digestion, absorption and energy storage. At the beginning of life, all metabolic paths that are connected with development may be disturbed; immature microbiota cannot protect gut barrier, which may lead to blunting villi, mucous degradation, increased gut permeability and immune response abnormality. Such gut disorders may result in dysfunction of gut environment, chronic system inflammation, infectious diseases and diarrhea; each of these factors may disturb child development. Dysbiosis may also disturb metabolism of key nutrients, including essential amino acids, with violation of the normal child development. At defective content of gut microbiome, normal production of growth hormones may change [214].

Central place in the functioning of intestinal microbiome and its interaction with macroorga-

nism is possessed by mucous layers. Mucus thickness depends on the concentration of microbiota that regulates mucin production by special gut cells in small and large intestines. Obligate gut microbiota, presented in neonatal age mainly by bifidobacteria, actively decomposes complex O-linked glycans (mucins) and produces short chain fatty acids (SCFAs), which serve as the important source of energy and anti-inflammatory factor, and are toxic for many pathogens.

Large intestine epithelial cells utilize SCFAs, especially butyrate, which supply them by 60–70% with energy and promote strengthening of the mucous membrane barrier [78]. SCFAs also regulate the metabolism of glucose and lipids and immune functions [177]. Butyrate, acting as the inhibitor of histone-deacetylase, takes part in producing and maintaining the level of regulatory T-cells [177].

Intestinal barrier is very important for adequate functioning of the intestine and its formation largely depends from microbiota. As is well known, the main function of the intestinal barrier is regulation of absorption of nutrients, electrolytes and water from intestinal lumen into bloodstream together with nonadmission of pathogen microbes and toxins [131]. Intestinal barrier regulates molecular exchange between the environment and macroorganism through influence on the balance between tolerance and immunity to one or several antigens. These functions are maintained by a number of structures, including mucous layer and monolayer of epithelial cells connected by tight joints. Mucous layer, containing sIgA and antimicrobial peptides, covers the epithelial cells. It facilitates nutrient transport and serves as a protection from bacteria invasion [121]. Intestinal barrier is in the close and permanent interaction with gut microbiota, which disturbances may have serious consequences for maintaining key barrier functions [17].

Impermeability of the internal mucous layer for microbes is ensured by high concentration of antimicrobial peptides and secretory immunoglobulins as well as tight junctions.

Tight junctions are complex protein structures, composed of transmembrane proteins — claudin, occludin and triculin that are joined with plasmatic membranes through ties between epithelial cells with formation of barrier between cells [57]. The structure of intestinal barrier in fetus was shown to form already to the end of the first trimester of pregnancy [131]. Epithelial cells with microvilli, goblet and enteroendocrine cells appear

at the 8-th week of pregnancy, while tight junctions may be found out at the 10-th week. Functional development of intestinal barrier continues after birth and the diet influences it considerably [249]. Disturbance of this process leads to the underdevelopment of intestinal barrier, which may be observed in premature infants, and predisposes to the dysimmunity. Early in life, development of gut microbiota and intestinal barrier overlap. Intestinal barrier, functioning as protection, may be modified by gut microbiota and its metabolites. Mechanisms, underlying epithelial barrier regulation, are rather complex and examined only partially.

Physical and psychoneurological child development depends on the content of microbiome. Relations between development of gut and brain in infants is a field of modern studies of microbiome. Early microbiota colonization was shown to go in parallel with neuron migration. Establishment of microbiome during the first 2–3 years of child life coincides with critical periods of brain growth, myelination and synaptic brain clearance. Therefore, optimization of microbiome establishment in the early age is an important factor that favours the physiological development of brain [108, 209, 223, 256, 269].

Thus, the microbiome processes, taking place at the beginning of life, are the foundation for forming and maintaining child health. Therefore, we should have perfect approaches to optimize the formation of physiologic microbiome, which regulates interactions between the organism and environment and promotes the optimal child adaptation to the extrauterine conditions of life.

Any changes in the microbiome formation are a serious risk of diseases in early child life and their chronical passing in the future.

Microbiome disturbances and their link with pathology in the child age

At present, increasing number of specialists considers microbiome as a modulator of diseases. Last year, a number of works has appeared with detailed description of functional relationships between microbiome disturbances (dysbioses) and a broad spectrum of pathologies in children [3, 4, 18, 32, 137, 160, 187, 199, 207, 214, 216].

In adults and children of the older age, dysbiotic disturbances are caused by modification of already formed microbiome, while, in children of early age, disbioses take place against the background of abnormalities of natural rather fragile initial microbiota. Neonatal microbiome distur-

bances became chronic very rapidly; and pathological microbiome, generated in the early age, cannot be easily normalized later on.

The formation of infant microbiome is inseparably tied with the ontogenetic development of mucosal and systemic immunity; therefore, dysbiosis leads to disturbances not only in the microbiota content but also in the system of immune response to microbe antigens.

Children on artificial or early mixed feeding are devoid of protective factors of breast milk. Development of dysbioses, allergies and other pathologies is observed much frequently in such infants. Atypical gut colonization during first weeks of infant life increases its susceptibility to immune and metabolic diseases [149, 188].

In particular, replacement of natural child feeding by artificial mixtures lead to the failure of the synthetic and exchange properties and to the impaired supplying of trophic and energetic substrates to the gut epithelium. Modification of the microbiome content results in overload of immature child immunity with microbe antigens, which may favour the formation of an inadequate immune response, inflammation and metabolic disorders.

Mother microflora plays a key role in the formation of infant microbiome; accordingly, the state of women microbe system is the main factor that defines both establishment of physiological microbiome in child and development of dysbiotic abnormalities. Immunologically immature organism of the newborn in the neonatal age, that is, during the period of most active formation of its own microbe ecosystem, is completely dependent on the functioning of mother indigenous microbiota. Her healthy oral, vaginal, gut and skin microflora are supported by microbes and prebiotic factors of breast milk; all these factors promote selective proliferation of most physiologic microbe symbionts in the child biotopes, and favours postnatal adaptation of newborn organisms [4, 14, 16, 18, 19, 88, 188, 198].

At the same time, pathologic changes of mother microbiome are a source of child infection with microflora dangerous for his health. This indicates how responsible attitude a woman should have to her health and the state of her microbiome in order to prevent dysbiotic complications in her child.

In connection with complicated multifactorial and multistage process of physiologic microbe colonization, newborns and small children are the most vulnerable contingent of population, as they may have serious microbiome disorders. Even microflora of healthy child that receives mother milk may change significantly. However, at natural fee-

ding, infants receive with breast milk a wide spectrum of immune and microbiological protective factors that optimize the formation of healthy child microbiome and effective immune system.

Vast biologic potential of microbiome and its unique role in generation and maintaining of child health is well understood. Close attention of scientists and medical practitioners to this question should help optimizing the process of establishing microbe system in peri- and postnatal periods in order to maintain it in healthy state in future.

Strong changes of microbiome at the early stage of its formation are the most dangerous, as they may lead to unfavorable consequences not only in child age but also at subsequent stages of human life. In particular, it is supposed that microbiome damage owing to treatment with antibiotics in early child age may significantly increase the risk of gut inflammatory diseases in mature age [198, 226, 230, 258].

The influence of environmental factors on the gut colonization of children born by cesarean section is highly important. On such infants, researchers have observed delayed formation of stable bifidoflora and high levels of opportunistic bacteria of the species *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* [15, 17, 228]. Such microbe contamination disturbs the processes of immune adaptation, lowers gut protective barrier and favours development of inflammation.

Formation of gut microbiome at early stages of the child growth is of great importance for the prophylaxis of obesity [228]. Some studies have identified differences in microbiome content associated with body weight [174]. For instance, longitudinal study by M. Kalliomaki et al. (2008), with the use of modern molecular-genetic methods (FISH) and flow cytometry, has shown relation between lowering of bifidobacterial species during the first year of life and obesity in such children in the age of 7 years. In children with extra mass in the age of 6 to 12 months, the level of infantile bifidobacterial species (*B. breve*, *B. infantis* and *B. longum*) was lower than in children with normal body mass. Also in children with obesity in 7-year age, the level of bacteria *Staphylococcus aureus* was significantly higher on the first year of life as compared with children that had normal indexes of body mass at the school age [127].

Physiological colonization of child biotopes plays an important role in preventing allergy [95, 105]. A number of studies has describe the

content of microbiome in infants with developed allergic disturbances [38, 124, 197].

Studies by A. Shreiner et al. (2008) have revealed marked differences in the content of gut microflora in healthy and allergic children [232]. Normal microflora inhibits the process of food histidine decarboxylation, which lowers the synthesis of histamine and reduces the risk of food allergy in children. Antiallergenic properties of healthy microbiome are supplemented with strong barrier function of epithelial biofilm that prevents penetration of food allergens and toxic substances through gut wall into blood flow.

Epidemiological researches showed greater risk of allergic diseases in children born by cesarean section [105]. The cause of this may consist in colonization of infant gut with skin or hospital microflora, for example, with opportunistic bacteria of the genera *Staphylococcus* and *Acinetobacter*; their redundant populations disturb normal establishment of the immune system. Late beginning of infant breast feeding and prophylactic using by mother of antibacterial preparations also have negative effect.

Epidemiologic studies have shown that microflora of atopic and non-atopic infants is different. M.A. Johansson et al. (2011) revealed that infants of non-allergic parents are more frequent colonized with lactobacilli; that indicates the role of mother microflora in protection from allergic diseases. In gut microbiome of healthy children, bifidobacteria of the species *B. longum* and *B. breve* are prevalent, while children with eczema have colonization of adult type with domination of the species *B. adolescentis*. In newborns, having gut colonized with bacteria of the species *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile*, atopy was observed in later childhood [120].

Gut microbiota provides strong source of stimuli for macroorganism. The path for the first allergic reactions often arises in gastrointestinal tract, and food allergy represent common problem in children with atopic eczema. Violation of barrier in gut mucous membrane lead to increased penetration of antigens through mucosal barrier and to the change of transfer pathways. This results in the formation of distorted immune responses and the release of proinflammatory cytokines with further impairment of barrier functions. In turn, such inflammatory state lead to increased gut permeability; thus, in genetically susceptible individuals, we observe vicious circle of self-amplified allergic responses and dysregulation of immune reaction in response to antigens.

Preterm delivery is the primary cause of neonatal mortality and child disability. Premature newborns distinguishes by immature digestive tract and insufficient preparation of mucous membranes for their colonization with physiologic microflora; they make a group of increased risk for development of necrotizing enterocolitis, sepsis, meningitis and other serious diseases with high rate of fatal outcome [137, 159].

Index of infant mortality was significantly reduced due to a number of organizational measures in the system of mother and child health protection, such as organization of intensive care units in maternity homes with their modern equipment. However, this gave rise to new complex problems, connected with wide using of invasive diagnostic and therapeutic methods. As a result, new forms of nosocomial infections appeared, in particular, bacteremias, associated with the use of catheters, and pneumonias after artificial ventilation of the lungs.

Premature infants have much higher risk of complications after birth, including necrotizing enterocolitis. It is supposed that a risk factor of necrotizing enterocolitis is disturbed gut microbiota, which favours increased susceptibility of premature infants to systemic infections [37, 53, 61, 180, 182, 192, 228, 261].

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a very dangerous life disease, provoking gut necrosis; it may also affect other organs, including brain with consequences much serious than damages of digestive system. NEC affects 5–10% infants that were born with the mass less than 1500 g. In spite of progress in child care, this disease is lethal in about 30% cases [82] and is associated with prolonged intellectual disability.

M. Hallstrom et al. (2004) detected in gut microbiome of newborns with necrotizing enterocolitis high concentrations of opportunistic microorganisms from the genera *Enterococcus* and *Candida* that, according to the authors, may play an important enteropathogenic role in the course of the disease. At that, microbiome of infants that were prematurely but normally born contained much less populations of opportunistic microorganisms as compared with premature infants born by cesarean section [99].

Breast milk is a rather effective means for prophylaxis of necrotizing enterocolitis; it facilitates gut colonization with helpful microflora, which exerts health-improving function on mucous membrane and raises the protective function of the organism.

Premature infants are frequently delivered by cesarean section; they are given antibiotics and may have problems with feeding. Moreover, premature infants have functionally immature digestive tract with low level of acidity in the stomach, as a result of insufficient secretion of gastric acid, and they need more frequent feeding. These circumstances lead to increased content of potentially pathogenic bacteria in gastrointestinal tract and to lesser microbe diversity in such children in comparison with full-term infants [27, 48].

Low body mass at birth is an important risk factor of neonatal mortality and various diseases; this is caused by immaturity of immune system and barrier mechanisms of infant gastrointestinal tract as well as frequent using of invasive diagnostic and treatment procedures.

Premature newborns kept in intensive care units may contain a special microbe flora, which is substantially modified and with higher levels of opportunistic species, as compared with the microbiota of full-term infants. In microbiome of premature newborns, J.C. Madan et al. (2012) revealed, among facultative anaerobes, prevalent staphylococci of the species *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*, enterobacteria of the genus *Klebsiella* and enterococci, while clostridia were widespread among obligate anaerobes [159].

At violation of gut microbiome establishment, direct bilirubin, released with bile, undergoes enzymatic action of β -glucuronidase from intestinal wall with the producing of toxic unconjugated (non-direct) bilirubin. The last is absorbed in intestine, enters blood flow and may increase intoxication and jaundice, which is especially dangerous in newborns so as ductus (Arantius) venosus is still functioning in them [188]. The processes of calcium and iron absorption, synthesis of many vitamins and assimilation of D- and E-vitamins are also disturbed.

It should be taken into account that the microbiome destabilization lead to lowering of its detoxication properties; accordingly, loading on child liver significantly increases and may result in hepatocyte damage and development of hepato-biliary pathology.

Child pathologies are a serious problem of neonatology and pediatrics. Child organism substantially differs from the adult one by the structure and functions of different organs and systems with continuous morpho-functional changes, associated with growth and development; accordingly, child organism has greater susceptibility to infectious factors.

According to WHO, infectious diseases make up about 63% among causes of mortality in children [1, 15].

Infectious pathology of the fetus and newborn occupies one of leading places in the structure of morbidity and mortality during neonatal period. Treating perinatal infections of newborns with antimicrobial preparations that traditionally are used in neonatology (mainly cephalosporins and aminoglycosides of the third generation) lead to marked disturbances of the process of gut colonization. At that, studies testifies gut colonization with bacteria, resistant to utilized antibiotics (enterobacteria, enterococci, staphylococcus et al.), as well as fungi [11, 12].

Opportunistic fungi of the genus *Candida*, which can be considerably stimulated with medicamentous therapy (especially antibiotics), frequently become a danger to the life of premature infants. Causative agents of neonatal candidiasis possess very high pathogenic potential; they can provoke sepsis and severe neurologic diseases in premature infants [34, 159, 163, 187].

The risk of invasive mycotic infections is much higher in premature infants with very small body weight at birth if they receive antibiotics in the complex of intensive therapy. Metagenomic analysis of microbiome of newborns with small body mass determined high concentrations of aggressive fungus species from the genus *Candida* in their gut biocenosis, which possess high invasive activity [145, 165].

In biocenoses of children with very low body mass, after antibiotic therapy there was observed poor species diversity of bacterial flora with predominance of antibiotic resistant bacteria, in particular, representatives of the species *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium*, which in many cases may become an etiological factor of sepsis [159, 161, 180, 218].

At present, there is not a single antibacterial preparation, which could act only on pathogenic microorganisms and do not affect indigenous flora. Gut microbiocenosis disturbances, associated with the use of antibiotics, lead to lowered resistance to the organism colonization; this creates favorable conditions for both infection of a patient with exogenous nosocomial strains and raised virulence of opportunistic autoflora.

Scientists from Wageningen University (the Netherlands) showed that using antibiotics in mother or child interferes with the formation of microbiome even at breast feeding of the infant. In their gut microflora, such infants contained predominantly enterococci, clostridia and escherichia with the complete absence of bifidobacteria [76].

Frequent antibiotic usage in child age is associated with increased risk of the resistance to anti-

biotics [185]; this may occur due to the changes in microbiome and may predispose to the increased risk of diseases, including obesity [30] and inflammatory gut diseases [270].

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is an example of the negative influence of antibiotics on the infant organism. Most researchers suppose that etiologic factor of AAD is clostridia, in particular, the one of the species *Clostridium difficile*. This microorganism gives about 10–20% cases of AAD [23, 64].

French researches, on basis of their results, came to the opinion that antibacterial therapy not always lead to the newborn colonization with clostridia. These microorganisms overfill all hospital environment, which, in most cases, is the source of child colonization [80]. On the contrary, according to S. Matsuki et al. (2005), infection of newborn with clostridia in maternity hospital takes place from mothers. It has been established, that 50–70% newborns may play a role of the carriers of the species *Clostridium difficile*, which may be connected with low colonization resistance of the intestine in the children of early age [169]. Intake of antibiotics may selectively increase the aggressive potential of clostridia and favour the development of the disease.

As was shown, besides *Clostridium difficile*, other microorganisms may also be causative agents of antibiotic-associated diarrhea in newborns and early age children, for example, representatives of the species *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella sp.*, *Klebsiella oxytoca*, fungi of the genera *Candida* etc. [228]. At that, according to Y.G. Kim et al. (2017), some clostridia species effectively protect infant digestive tract from colonization with pathogens [133].

Epidemiological studies, performed by Denmark scientists, testify that using antibiotics in early childhood is an unfavourable prognostic factor for the development of some gut inflammatory diseases. 500 thousand newborns were included in a perspective study, during which all volume of antimicrobial therapy was taken into account. The analysis showed that morbidity from Crohn's disease substantially increased in infants that were given antibiotics in the first years of life. Besides, the risk of the disease increased proportionally to the number of courses of antibiotic therapy [112].

In spite of life-saving functions of antibiotics, accumulated data suppose that early and repeated using of antibiotics and, possibly, other medications in the child age is an important factor influencing the microbiome, which may increase the risk of further diseases.

The state of child microbiome may be associated with the risk (at a later time) of many serious diseases, in particular, chronic intestine disease, endocrine, autoimmune, allergic and other pathologies. Special attention of specialists is drawn by the possible relationship between changes of microbiome in children and development of mental pathology. For instance, autism has been associated with differences in the content of microbiome [108, 209, 223, 245, 278].

It is known that brain possesses extensive metabolic ability during childhood; it makes up 5–10% from total body mass and is responsible for almost 50% basic metabolic energy of the body, and is especially sensitive to lowered energy consumption [214]. Due to the ability of gut microbiota to regulate the quantity of incoming energy, microbiome may play a regulatory role in the development of the nervous system during first years of child life. Parallel maturing of both microbiome and CNS in early life testifies the possibility to promote physiological development of nervous system in children through optimization of microbe establishment [223, 269].

Some works show that microbiome plays a role in the immune response at vaccination [63, 279]. At vaccine introduction, higher quantities of bacteria from the type *Actinobacteria* and *Firmicutes* were associated with much strong humoral and cellular response, while relatively high numbers of *Proteobacteria* and *Bacteroidetes* were associated with reduced responses [102, 109].

Numerous studies of the last decade convincingly testify that the establishment of healthy microbiome in child is an important factor for the formation of normal immune system and prevention of many chronic diseases. That is why, measures, oriented at optimization of microbiome processes in early childhood are of urgent interest for microbiologist, neonatologist and pediatricians.

Modern approaches to optimization of microbiome formation and its maintaining in children

Probiotics take up a special place among means used to optimize formation of healthy microbiome in early child age.

Already in XVIII century in the Netherlands, cultured buttermilk was proposed for feeding sucking children that suffered from dyspepsia. Later on, a number of products for child nourishment appeared that were enriched with cells of lactococci [31]. With development of microbiology and methods of bacterial therapy, increasing data confirmed beneficial effect of lactococci and bifido-

bacteria on the health of suckling children; this favoured the production of large assortments of child products that contained these microorganisms [144].

In recent years, employment of probiotics in neonatology and pediatrics significantly increased. Results of researches show beneficial effect of some probiotics on the course of a number of gut diseases; they may be used with benefit at diarrhea, food allergy and other types of pathology [8, 12, 15, 37, 53, 135, 140, 180, 237, 258, 281].

Despite all complications of postnatal microbiome formation, this microbe organ in the stage of its formation may be much easier restored to the normal state as compared with microbiome restoration in older children and adults.

Choice of probiotics for newborns and small children has a key importance to get positive results. «Child» probiotic must have a number of biologic properties, and, first of all, reliably proved its safety. To prevent remote undesirable effects on the child health, one should not routinely use many probiotics containing microorganisms, which are not typical for child microbiome, as well as many additional ingredients of non-microbe origin. Of importance is optical configuration of the used substances. It is well known that L(+)-lactic acid is physiological for the human organism. And, on the contrary, D(-)-lactic acid is much worse tolerated, as it firstly transforms under the influence of D-2-hydroacid dehydrogenase and only thereafter may be assimilated by the organism [19]. Entering into child organism, D(-)-lactic acid may provoke acidoses, especially in small children [208, 209, 252].

Nowadays, results available show reasonability of using probiotics to improve microbiome in newborns and small children.

Probiotics, based on saccharolytic bacteria of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, are mostly used in neonatology and pediatrics, which, foremost, is accounted for by non-pathogenic profile of these microorganisms. Besides, such probiotics possess a number of other useful properties, which, in particular, include xenobiotic detoxication [12, 171], vitamin biosynthesis [14, 13, 15, 101], useful metabolic effects [17, 19, 135, 181], positive influence on the transit of intestinal contents [170], competition with pathogenic bacteria for nutrients and binding sites [19, 47], modulation of the immune response [19, 173].

Probiotics became wider used for prophylaxis of necrotizing enterocolitis, which is characterized by high mortality rate in premature newborns with low body mass at birth [37, 53, 140, 180, 194,

254]. This disease quickly affects gut mucous membrane, with removing off some parts of it. Breast milk is a rather effective means for preventing necrotizing enterocolitis; it favours gut colonization with useful microflora that improves health of mucous membrane and increases protection of the organism. To increasing favourable influence of breast milk, probiotics may be used orally.

In newborns that do not receive breast milk, enrichment of the diet with probiotic additives, which optimize the process of healthy microbiome formation, is very important for preventing necrotizing enterocolitis. Many studies showed efficiency of probiotics applied for this purpose [53, 89, 140, 147, 157, 194, 217, 218, 224, 254, 255].

Metaanalysis of 9 randomized, placebo-controlled trials with inclusion of 1425 premature newborns showed that probiotics appreciably lowered frequency of necrotizing enterocolitis in children; besides, their usage also significantly lowered mortality from this disease in children with body mass less than 1000 g at birth [22]. The authors of the metaanalysis are persuaded in the usefulness of applying probiotics in premature children for prophylactic purposes.

Randomized trial was carried out in Taiwan on 367 children with very small body mass at birth; it showed that, additionally to breast-feeding, everyday twofold intake of probiotic, containing strains of the species *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis*, lowered frequency and severity of necrotizing enterocolitis [157].

Another placebo-controlled trial was performed in perinatal center Shaare Zedek (Israel) on 72 infants with very low body mass. The infants were given probiotic mixture from the species *Bifidobacterium infantis*, *B. bifidum* and *Streptococcus thermophilus*; necrotizing enterocolitis was diagnosed only in 3 infants (4%), while in control group (n=73) with infants on breast or mixed feeding, 12 (16,4%) infants were diseased. At that, severe form of necrotizing enterocolitis (stage 2 or 3 according to Bell-test) was in 1 infant from probiotic group, while 10 such cases were diagnosed in control group among 73 patients (14%) (P=0,013) [37].

Japanese scientists in their review have summarized data of clinical trials on application of probiotic strain *Bifidobacterium breve* M-16V in premature newborns [271]. To estimate the protective effect of the strain in prophylaxis of necrotizing enterocolitis and other infectious diseases in premature newborns, there was performed clinical trial with participation of 338 children with very

low body mass (total time of trials was 5 years). The children were given the probiotic *B. breve* M-16V in doze 10^9 cfu/day from the first hours after birth; control group (226 premature children) were not given the probiotic. As it turned out, the frequency of necrotizing enterocolitis and total frequency of infectious diseases were reliably lower in the group receiving bifidobacteria as compared with control [271].

G. Deshpande et al. (2007) carried out meta-analysis of randomized, controlled trials and showed that prophylactic application of probiotics in premature newborns can lower frequency of necrotizing enterocolitis by 30% [61]. Thus, results of many researches convincingly testify that probiotics based on physiologic bacteria may serve as an effective measure for preventing necrotizing enterocolitis and other infectious diseases in premature newborns.

Studies have shown positive effect of probiotics on the dynamics of growth and weight in children. For example, in a twice-blind study, performed on 105 infants of 0–2 month age, infants were given milk formula, containing probiotic strains *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (10^7 cells/g); they better grew and gained weight as compared with infants that were given the same diet but without addition of probiotic [248]. In other study, the authors showed that fermented milk, containing lactobacilli *L. acidophilus* (10^8 cells/g), improved growth and weight indexes in children [221]. These results were explained by increased food conversion and, as a result, improved digestibility of food ingredients.

Placebo-controlled studies showed that full-term infants, which, from the first day of life, were given probiotic with *Lactobacillus plantarum*, had colonization of mucous membranes with lactic-acid bacteria that inhibited proliferation of opportunistic gram-negative flora predominating in children on placebo [213].

Well demonstrated is clinical efficiency on children of some probiotics in treatment of lactose intolerance [201], antibiotic-associated diarrhea (AAD) [19, 23, 33, 64, 123], atopic diseases [77, 114, 122, 124, 125, 126, 211, 240] and rotavirus gastroenteritis [195].

In the metaanalysis, G. Bernaola Aponte et al. (2013) showed that probiotics might be an effective means at chronic (persistent) diarrhea in children. Inclusion of probiotics based on physiologic bacteria into treatment schemes decreased stool frequency and duration of diseases. Unfavourable side effects of used probiotics were not detected in the study [36].

Cohrane Systematic Reviews [123] showed efficiency of some probiotics in preventing antibiotic-associated diarrhea (AAD) in suckling children. Analysis of 16 trials with participation of 3432 children allowed concluding that dozes of probiotic bacteria higher then 5×10^9 cells/day reliably lowered risk of AAD. In some trials, prophylactic effect against acute gut diseases in infants was shown for bifido-containing probiotics [23, 237]. The authors emphasize that the effect of preparations administered depended on the used strains and dozes.

Three-strain probiotic mixture was more effective in treating early age children, which appeared in decreased acuity of diarrhea and in lowered stay in a hospital [605].

According to L. Vitetta и et al. (2014), probiotics at inflammatory gut diseases in most cases gave positive effect [251]. X.L. Liu et al. (2013) testify that administration of probiotics to children of early and preschool age resulted in lowered probability of diarrhea [158].

In randomized, double-blind, placebo-controlled trial with participation of 742 hospitalized children, Hojsak et al. (2010) revealed lowered of risk of nosocomial infections of gastrointestinal tract and respiratory airways in the group of children that every day were given a probiotic strain of the species *Lactobacillus rhamnosus* in 100 ml of cultured milk [104]. In another randomized, double blind, placebo-controlled trial with participation of 624 children (1–4 years), Szazawal et al. (2010) showed lowering rate of dysentery and respiratory infections in the group of children that during a year were given the culture *Bifidobacterium lactis* with milk [225]. According to systematic review of J.A. Applegate et al. (2013), inclusion of probiotics into the therapy of acute diarrhea in children younger then 5-year reduced diarrhea duration and stool frequency beginning from the second day of the disease [26]. N. Phavichitr et al. (2013) showed that probiotic, containing species *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum*, in the therapy of children hospitalized with acute diarrhea led to shortening of their hospitalization [202]. H. Szajewska et al. (2013) in their metaanalysis evaluated 15 randomized clinical trials with participation of 2963 children with acute gastroenteritis; they showed that intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) lowered duration of diarrhea [238].

Some probiotics based on lactobacilli could decrease the risk of gastro-intestinal colonization with fungi of the genera *Candida* with further in

premature newborns from the intensive care unit. Children that were given probiotics had lesser neurologic abnormalities during first year of life as compared with the control group [215].

Increasing data indicate higher effectiveness of polyspecies probiotics. Clinical trials showed that such probiotics were more effective when treating children with antibiotic-associated diarrhea [242].

According to modern recommendations, all patients that were given antibiotics should take a course of probiotic prophylaxis. These recommendations should be based on experimental and clinical data of the sensitivity of probiotics to different antibacterial preparations. Some studies have shown that the intake of probiotics based on lactic-acid bacteria may prevent lowering of gut lactobacilli at antibiotic application [33, 103, 140, 204, 243, 282]. According to other results, simultaneous intake of antibiotics with probiotics is possible, when probiotic microorganisms are resistant to antibacterial preparations. In this respect, poly-species probiotics are more effective [1, 138, 175].

Scientists of the department of child infections of A.A. Bogomolets National medical university analyzed effectiveness of the home multiprobiotic Symbiter® in the complex treatment of children with infectious pathology (purulent meningitis, lacunar tonsillitis, pneumonia). Control group of children (n=36) had standard therapy of a basic disease with antibacterial preparations (penicillin, ceftriaxone, cefotaxime). Primary group (n=34) was additionally given multiprobiotic Symbiter®, which is resistant to most widespread antibacterial means. The preparation was prescribed for all period of antibiotic therapy and during 10 days after its cessation. Multiprobiotic Symbiter decreased main and side symptoms of antibiotic therapy connected with gastrointestinal tract (diarrhea, abdominal pain, meteorism, vomiting); the authors concluded about reasonability of its inclusion into complex therapy of infectious diseases [1].

Frequent problem in children of the first months of life is intestinal colic. For the most part, colics appear as a result of child gastrointestinal tract adaptation to new conditions [266]. At frequent colics, formation of gut microbiota in children became disturbed; in view of this, probiotic mixtures are proposed in the diet [231].

Italian researchers from Torino University showed positive influence of some probiotic lactobacilli at intestinal colics on the state of newborns and infants of the first months of life. Similar results were obtained also in other studies [98, 113]. According to the data available, probiotics based

on lactic-acid bacteria lower intensity of intestinal colics, decrease the frequency of regurgitation and vomiting and favorably influence gut peristalsis in premature newborns.

F. Savino et al. (2007) established that in children with colics, gut microflora contains lesser quantity of lactic-acid bacteria; instead, anaerobe gram-negative prokaryotes are rather frequent. In randomized, blind, prospective trial, 7-day course of lactobacilli probiotic showed considerable lowering of colic symptoms in 95% infants in comparison with control group, where only 7% children responded to simethicone therapy ($p < 0.01$) [224].

According to the data available, breast feeding with addition of bifidobacterial probiotics may maintain optimal content of gut microbiome and improve responses to vaccines in early child age. Dysbiotic microbiota, modifying mechanisms of T-lymphocytes development, may by indirect way change the response to vaccination. M.N. Huda et al. (2014) suppose that probiotics at vaccination may be especially useful for early year children that are subjected to frequent infectious diseases, hospitalizations and antibiotic prescription, which damage child microbiome [109].

According to some researches of early age children, bifidobacteria, predominant in their gut microbiome, may stimulate growth of thymus and immunologic responses to both vaccines – oral and parenteral. At the same time, decrease of bifidobacteria and increase of opportunistic microorganisms promotes the system inflammation, development of immunosuppression and lesser response on the vaccination [109, 175].

One of most important medical problems is prevention of allergic diseases in children. A number of clinical trials on allergy prophylaxis with the use of probiotics was successful. It is believed that child susceptibility to allergy is defined by the microbiome violation. A. Shreiner et al. (2008) revealed appreciable differences in gut microflora between healthy and allergic individuals with the possibility of reducing allergies by using some probiotics [232].

In a number of studies, atopic diseases in infants were prevented through the intake of probiotics by both mother during pregnancy and infant after its birth [67, 122, 135, 196, 210].

Antiallergic effectivity of probiotics is significantly higher in infants on breast feeding, especially when probiotics are also used by the mother during pregnancy and breast feeding [67]. Breast milk contains important immunoregulatory factors, such as TGF- β and IgA, which may protect infant from allergic diseases [212]. Biological mechanisms, responsible for such properties of

breast milk, are studied still insufficiently and further researches are needed.

Joint studies with prenatal and postnatal probiotic usage showed considerable decrease of general eczema manifestation and/or IgE-associated eczema in 6 from 9 randomized clinical trials with participation of children up to 2 year old [67, 124, 132, 142, 186, 263]. In three trials, such effects were not observed [21, 111, 139].

2012 Metaanalysis detected significant lowering of eczema risk in 2-7 year old children, when women took probiotic lactobacilli during pregnancy, as compared with placebo and probiotics of other content [65]. In two other trials with the use of different probiotic mixtures, eczema decreased in a year [132] and in three months, accordingly [186].

K. Wickens et al. (2008) has studied effect of two types of probiotics against placebo and showed that the strain *L. rhamnosus* HN001 significantly lowered total eczema and IgE-associated eczema on the 2 year, however, it has no influence on the state of sensitization [264].

According to S.I. Woo et al. (2010), 12-week intake of *L. sakei* KCTC 10755BP by small children also led to lowering of atopic dermatitis and thrice decreased the disease activity comparing with children that were given placebo [265].

Analysis of the results available confirms considerable differences between probiotics in their biologic activity. Consequently, while planning clinical trials with probiotics, careful analysis should be done of not only species, but also strain content.

It should be noted that, in spite of positive effect of a number of probiotics, some researchers observed also increased incidence of asthma-like symptoms, two [139] and seven years after probiotic intake was finished [126]. Therefore, it is very important to take care of tested groups over a period of several years in order to clear up the duration of probiotic influence on the health of children.

At application of probiotic strain *L. paracasei* F19, lowering of general eczema cases was observed after 13 months [260]. Overall, these researches show that only postnatal application of probiotics may be insufficient to lower clinical symptoms of allergic diseases; therefore, early period of life, when we may influence microbiome and immune function, may begin before birth. Because of differences in trial organization, it is rather hard to obtain significant conclusions. Apparently, only prenatal using of probiotics is insufficient, they should be used also in postnatal period.

F. Campeotto et al. (2011) studied efficiency of a probiotic culture, based on *Bifidobacterium bre-*

vis and *Streptococcus salivarius subsp. thermophiles*, on premature infants. Infants with gestational age 30–35 weeks were given the probiotic and the authors observed lowering of proinflammatory markers, associated with some features of gastrointestinal tolerance [46].

According to P. Van Baarlen et al. (2009), probiotic based on *Lactobacillus plantarum* induces tolerance to food allergens owing to initiation of AhR-signaling path within mucous membrane [246].

Increasing results confirm reasonability of using probiotics to prevent respiratory diseases in children. Double blind, placebo-controlled, randomized study was performed from 1 December 2000 till 30 September 2002 in 14 centers of child-care in province Beersheba (Israel). Healthy, full-term infants of 4 to 10 month age were included in the study. Duration of observation for each participant was 12 weeks. Probiotics based on lactobacilli and bifidobacteria considerably lowered disease frequency in children with respiratory pathology and shortened the disease duration, which allowed diminishing the doze of administered antibiotic [259].

Microbiota modulation was proposed as a preventive means against usual cold and influenza symptoms in children [155, 274]. In double blind, placebo-controlled, randomized study, 326 children 3 to 5 year old were given during 6 months twice a day probiotic strain *Lactobacillus acidophilus* (n=110), the mixture of strains *L. acidophilus* и *B. animalis lactis Bi-07* (n=112), or placebo (n=104). To the end of the study, children taking one-strain or combined probiotic had considerable lowering of frequency and duration of states with higher temperature, cough and rhinorrhea as compared with placebo group [155].

Randomized, placebo-controlled, study showed improvement of mucosal immunity and decreased frequency and severity of intestinal and respiratory diseases in children that were given yoghurt, containing the probiotic strain *L. rhamnosus* CRL1505. Frequency of infectious diseases decreased from 66% in placebo-group to 34% in the group that received yoghurt with probiotic. At that, in children that received yoghurt, severity of such diseases, as fever, decreased and the need in antibiotics lowered [250].

One more randomized, clinical trial with the participation of 110 healthy children in the age of 1 month to 4 years showed prophylactic efficiency of multiprobiotic Symbiter in respect of seasonal respiratory diseases. 3-month course of the multiprobiotic lowered severity of acute respiratory viral infection in children and dura-

tion of main symptoms of the disease; probability of the disease complications was also lower and, accordingly, the need in antibacterial preparations decreased [2].

According to A.M. Deasy et al. (2015), probiotic based on the species *Neisseria lactamica* in the form of nasal drops lowered colonization of meningitis causative agent *Neisseria meningitides*. It is supposed that these effects are realized due to the mechanisms of competing interactions between microorganisms or through innate immune responses, which become activated at the availability of necessary symbionts [60].

Treatment with modification of microbiome content, including faecal transplantation and probiotic usage, improved some symptoms of child autism [128, 219].

In view of numerous results available, usage of probiotics for prophylaxis and treatment of dysbiotic violations in children represents large interest. At the same time, prophylactic usage of probiotics in neonatology still induces many discussions.

In particular, according to one opinion, prescription of prebiotic preparations to practically healthy newborns is unreasonable, as it may interfere with replantation of mother physiological strains. However, it should be taken into account that at once after the birth the child finds itself in the world, which is closely peopled with opportunistic microorganisms, among which nosocomial strains present a special hazard for its health. In adults, most part of exogenous microflora is perished due to mechanisms of specific and nonspecific protection, while newborn organism is less defended from the outer microbiological attack. Therefore, substantial part of microbe cells, entering into its organism, has a chance to survive and disturb the mechanisms of its microbiome formation.

Main protection of the newborn organism is the contact with the body of healthy mother and natural feeding. In most cases, such preventive mechanisms are not sufficiently effective. In particular, this may be seen in the fact that currently the phase of transitory dysbiosis in healthy newborns persists not less than a month and sometimes may lasts 2–3 years, while in the past this phase lasted only 6–8 days [4].

Neonatal age is characterized by maximal tension of all organism adaptive reactions; in this state, the spectrum of microflora, contacting with the organism, and the degree of its aggressive properties have extremely large importance. Newborn organism is very vulnerable; it is subjected to high risk of colonization with hospital strains of poten-

tial pathogens with their penetration into near-epithelial biofilms. «Defective» biofilms of high stability may form; they promote development and chronization of pathological processes not only in digestive tract but also in other organs and systems [7, 8, 13].

At neonatal infections, traditional usage of antibacterial preparations complicates still more the formation of healthy microbiome; this lead to selective advantages of opportunistic microflora due to the proliferation of antibiotic-resistant bacterial clones. Moreover, there is a danger of candido-mycoses, pseudomembranous enterocolitis and other complications.

Therefore, probiotic optimization of the microbiome formation in newborns, including premature infants, is one of effective approaches to their successful postnatal adaptation.

Until the present time, there are disagreements concerning effectiveness of probiotics on newborns in different clinical situations; it, to a considerable degree, is associated with using in studies of preparations with different content. There is common opinion about reasonability of using probiotics. However, clinical effect of a number of preparations has not been demonstrated; such effect was mechanically transferred from other preparation with similar species content. Such situation is unacceptable, as among great diversity of strains for each species of microorganisms, only some of them possess high probiotic effectiveness.

Therefore, medical and prophylactic usage of probiotics, based on physiologic bacteria, in neonatology and pediatrics is one of perspective methods for making healthier child population. Safety and simplicity of their application attract growing number of specialists to the methods of probiotic therapy and prophylaxis. At the same time, large introduction of «child» probiotics into the practice requires further studies to optimize their application.

Besides probiotics, prebiotics, fermented milk products and some enterosorbents may be used for making healthier child microbiome.

Prebiotics are food components, chiefly oligosaccharides, which, because of their structural organization, are not digested in small intestine; they are fermented in large intestine by anaerobic saccharolytic bacteria, which promotes the growth of their population in the microbiome. It is obvious that the greatest positive effect has prebiotics known as short chain fatty acids (SCFA).

Prebiotics may be used in the content of child mixtures. According to S. Fanaro et al. (2005), combination of galacto-oligosaccharides (GOS)

and fructo-oligosaccharides (FOS) in the ratio close to their content in breast milk may stimulate the growth of bifidobacteria. Such mixture may influence the distribution of certain species among gut microflora and change faeces pH and the levels of SCFA, bringing their concentrations closer to the content in the gut of infants on breast feeding [75].

M. Haarman and J. Knol (2005), using similar prebiotic mixtures on allergic children, showed their ability to induce bifidobacteria content close to healthy children on breast milk feeding [97]. Along with other means for improving microbiome, prebiotics increase functioning of newborn immune system and protect the organism from pathogens [42, 222].

Complex of probiotics with prebiotics — synbiotics — are also of significant interest. Many specialists suppose that prebiotics synergistically interact with probiotics and exercise a significant positive influence on the state of microbiome and the health of intestinal tract.

In the study K.G. Wu et al. (2012), children with eczema (from moderate to severe) were treated during 8 weeks with the combination of lactobacilli strain from the species *L. salivarius* and FOS. Such treatment gave significant lowering of the illness severity as compared with the children that were given only FOS; but, in the study, placebo group, needed for reliable comparison, was absent [267].

Advantage of fermented milk products in child feeding has been proved in many researches. In particular, regular consumption of probiotic products lead to quick restoration of physiologic microbe balance in biotopes of intestinal tract, favours the treatment of peptic ulcer, colitises, acute gut infections, improves the state of patients with metabolic disorders.

Some types of enterosorbents also enter to the group of means for microbiome improvement. Mechanism of their action is mainly caused by sanitization of gut lumen and improvement of the conditions for functioning of physiologic microbiota.

Enterosorption is a non-invasive method of the efferent therapy. With the choice of adequate sorbent, it may promote effective purification of the organism from allergens, mediators, the products of allergic and inflammatory reactions, metaboli-

tes, toxins, active peroxide compounds, viruses and other substances. Improvement of biotopes optimizes conditions for functioning of physiologic microbiome [6, 9, 19].

At present, we may choose a large assortment of different enterosorbents; however, not all of them are effective at microbiome disorders, especially in children.

Enterosorbents based on clay minerals are perspective for using in pediatrics; for example, smectites that are characterized by small particles and ability to form gels with cytomucoprotector properties. Smectites possess high adsorptive, water-retaining and ion exchange properties [6, 9]. Of large interest is their ability to sorb gut viruses; therefore, they are effective at enterovirus infections [9, 239]. Smectite was shown to suppress infectivity of 90% rotavirus inoculum at minimal concentrations during a minute of their contact [239].

Fundamental researches the authors led to the creation of a new generation of effective enterosorbents of the series Symbiogel®; they showed high results in the complex scheme of microbiome improvement in children. This series enterosorbents ensure effective sanitization of intestine tract, improvement of protective mucous layer of gut wall and conditions for active vital activity of physiological bacteria.

Conclusion

Numerous studies of the last two decades show that microbiome makes a substantial contribution into formation and maintaining the child health. It takes part in essential physiologic processes from the moment of conception and guides the development of child organism. Biologic potential of microbiome and its unique role in maintaining the child health are enormous. Scientists and medical practitioners should give special attention to the process of microbe system formation in pery- and postnatal periods in order to preserve it in healthy state in the future. Anomalies in the structure of microbiome associate with a wide spectre of diseases; therefore, its optimization and improvement in the early age is an extremely important factor for improving the health of children and adults.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Kramarev SA, Yankovskyy DS, Dyment GS. (2007). Antibiotico-assotziirovannyye diarei u detei s infektsionnymi zaboлевaniami i vozmozhnosti ikh profilaktiki. *Sovremennaya pediatriya*. 4(17): 157–161. [Крамарев СА, Янковский ДС, Дымент ГС. (2007). Антибиотико-ассоциированные диареи у детей с инфекционными заболеваниями и возможности их профилактики. Современная педиатрия. 4(17): 157–161].
- Kramarev SA, Vygovskaya OV, Yankovskyy DS, Dyment GS. (2013). Opyt primeneniya myltiprobiotika «Simbiter» v klinike detskikh infektsii. *Sovremennaya pediatriya*. 4(52): 1–7. [Крамарев СА, Выговская ОВ, Янковский ДС, Дымент ГС. (2013). Опыт применения мультипробиотика «Симбитер» в клинике детских инфекций. Совр. Педиатрия. 4(52): 1–7].
- Lukianova EM, Yankovskyy DS, Antipkin JG, Dyment GS. (2005). K voprosu o polikomponentnosti probiotikov. *Health of Woman*. 3(23): 186–194. [Лукьянова ЕМ, Янковский ДС, Антипкин ЮГ, Дымент ГС. (2005). К вопросу о поликомпонентности пробиотиков. Здоровье женщины. 3(23): 186–194].
- Lukianova EM, Yankovskyy DS, Dyment GS, Antipkin JG, Berejnoj VV, Shunko EE, Kramarev SA. (2005). Nekotorye zamechaniia otnositelno taktiki ispolzovaniia probiotikov v neonatologii i pediatrii. *Sovremennaya pediatriya*. 3(8): 230–240. [Лукьянова ЕМ, Янковский ДС, Дымент ГС, Антипкин ЮГ, Бережной ВВ, Шунько ЕЕ, Крамарев СА. (2005). Некоторые замечания относительно тактики использования пробиотиков в неонатологии и педиатрии. Современная педиатрия. 3(8): 230–240].
- Ott VD, Marushko TL, Tutchenko LI, Mukvich OM. Systemni porushennia mikrobiotsenozu, ikh profilaktika ta likuvannia iz zastosuvanniam multikomponentnykh probiotykyv u vagitnykh, goduiuchykh materiv i ditei. Zb. prac naukovo-praktychnoi konferensii «Probiotyky XXI stolittia. Biologiia, medytyna, praktyka». Ternopil, 127–132. [Отт ВД, Марушко ТЛ, Тутченко ЛИ, Муквич ОМ. (2004). Системні порушення мікробіоценозу, їх профілактика та лікування із застосуванням мультикомпонентних пробіотиків у вагітних, годуючих матерів і дітей. Мат. Міжнарод. науково-практ. конф. «Пробіотики XXI століття. Біологія. Медицина. Практика». Тернопіль, 2004: 127–132].
- Shyrobokov VP, Yankovskyy DS, Dyment GS. (2012). Svit glyn i zdorovia ludy. *Svitoglyad*. 2(34): 6–17. [Широбоков ВП, Янковський ДС, Дымент ГС. (2012). Світ глині і здоров'я людини Світогляд. 2(34): 6–17].
- Shyrobokov VP, Yankovskyy DS, Dyment GS. (2011). Bioeticheskie problemy ispolzovaniia probiotikov v medicinie. Sb. trudov IV Nacionalnogo kongressa po bioetike. Kyiv: 123–128. [Широбоков ВП, Янковський ДС, Дымент ГС. (2011). Біоетическіє проблеми використання пробіотиків в медицині. Сб. трудов IV Національного конгресу по біоетиці. — Київ: 123–128].
- Shyrobokov VP, Yankovskyy DS, Dyment GS (2010). Novye strategii v oblasti sozdaniia i klinicheskoho ispolzovaniia probiotikov. *Visnyk farmakologii ta farmatsii*. 2: 18–30. [Широбоков ВП, Янковський ДС, Дымент ГС. (2010). Новые стратегии в области создания и клинического использования пробиотиков. Вісник фармакології та фармації. 2: 18–30].
- Shyrobokov VP, Yankovskyy DS, Dyment GS. (2015). Sozdanie ozdorovitelnykh sredstv novoho pokoleniia na osnove smektita. *Vrachebnoe delo*. 1(2): 3–9. [Широбоков ВП, Янковський ДС, Дымент ГС. (2015). Создание оздоровительных средств нового поколения на основе смектита. Врачебное дело. 1(2): 3–9].
- Shunko EE, Yankovskyy DS, Dyment GS. (2003). Novyi vzglad na formirovaniie endomikroekologicheskogo statusa u novorojdennykh detei. *Jurnal praktychnogo likaria*. 1: 54–61. [Шунько ЕЕ, Янковський ДС, Дымент ГС. (2003). Новый взгляд на формирование эндомикроекологического статуса у новорожденных детей. Журнал практичного лікаря. 1: 54–61].
- Shunko EE, Yankovskyy DS, Dyment GS, Krasnova JJ. (2004). Problemyne voprosy mikroekologii i antibakterialnoi terapii novorojdennykh s perinatalnoi patologiei. *Health of Woman*. 4(20): 171–177. [Шунько ЕЕ, Янковський ДС, Дымент ГС, Краснова ЮЮ. (2004). Проблемные вопросы микроекологии и антибактериальной терапии новорожденных с перинатальной патологией. Здоровье женщины. 4(20): 171–177].
- Yankovskyy DS, Dyment GS. (2005). Era probiotikov. *Protivorechia, problemy, diskussii. Kolega*. 3–4. [Янковський ДС, Дымент ГС. (2005). Эра пробиотиков. Противоречия, проблемы, дискуссии. Колега. 3–4].
- Yankovskyy DS, Dyment GS. (2007). Probioticheskaia optimizatsiia pervichnogo formirovaniia normalnykh biocenozov v neonatalnom vozraste — zalog preduprejdzenia disbiozov. *Reproductivnoie zdorovie jenshchiny*. 3: 192–199. [Янковський ДС, Дымент ГС. (2007). Пробиотическая оптимизация первичного формирования нормальных биocenozov в неонатальном возрасте — залог предупреждения дисбиозов. Репродуктивное здоровье женщины. 3: 192–199].
- Yankovskyy DS, Dyment GS. (2007). Uluchshenie reproductivnogo zdorovia zhenshchiny putem optimizatsii mikroekologii pishchevaritel'nogo i urogenital'nogo trakta. *Reproductivnoie zdorovie jenshchiny*. 3: 148–154. [Янковський ДС, Дымент ГС. (2007). Улучшение репродуктивного здоровья женщины путем оптимизации микроекологии пищеварительного и урогенитального тракта. Репродуктивное здоровье женщины. 3: 148–154].
- Yankovskyy DS, Dyment GS. (2008). Mikroflora i zdorovie cheloveka. Kyiv: «Chervona Ruta-Turs»: 552. [Янковський ДС, Дымент ГС. (2008). Микрофлора и здоровье человека. Киев: Червона Рута-Турс: 552].
- Yankovskyy DS, Shyrobokov VP, Moiseenko RA, Volosovets AP, Krivopustov SP, Dyment GS. (2010). Disbiozy i sovremennyye podkhody k ikh profilaktike. *Sovremennaya pediatriya*. 3(31): 143–151. [Янковський ДС, Широбоков ВП, Моисеенко РА, Волосовец АП, Кривоустов СП, Дымент ГС. (2010). Дисбиозы и современные подходы к их профилактике. Современная педиатрия. 3(31): 143–151].
- Yankovskyy DS, Shyrobokov VP, Dyment GS. (2011). Integralnaia rol simbioticheskoi mikroflory v fiziologii cheloveka. Kyiv: «Chervona Ruta-Turs»: 169. [Янковський ДС, Широбоков ВП, Дымент ГС. (2011). Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. Киев: Червона Рута-Турс: 169].
- Yankovskyy DS, Antipkin JG, Dyment GS, Znamenskaia TK, Shunko EE, Davydova JV (2015). Mikrobnaiia ekologia novorojdennykh: osobennosti formirovaniia microbioma i profilaktika eho narusheniia. *Neonatologia, hirurgiia ta perynatalna medytyna*. 5(2): 93–105. [Янковський ДС, Антипкин ЮГ, Дымент ГС, Знаменская ТК, Шунько ЕЕ, Давыдова ЮВ. (2015). Микробная экология новорожденных: особенности формирования микробиома и профилактика его нарушений. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 5, 2: 93–105].
- Yankovskyy DS, Shyrobokov VP, Dyment GS. (2018). Microbiom. Kyiv: FOP «Veres O.I.»: 640. [Янковський ДС, Широбоков ВП, Дымент ГС. (2017). Микробиом — Киев: ФЛП Верес О.И.: 640].
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. (2014). The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci. Transl. Med*. 6: 237–265.
- Abrahamson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Bjorksten B, Engstrand L, Jenmalm MC. (2012). Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol*. 129: 434–440.
- Alfaleh K, Bassler D. (2011). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. (3):CD005496.
- Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, Dhar A, Brown H, Foden A, Gravenor MB, Mack D. (2013). Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 382(9900): 1249–1257.
- Allen-Blevins CR, Sela DA, Hinde K. (2015). Milk bioactives may manipulate microbes to mediate parent-offspring conflict. *Evol. Med. Public Health*. 2015: 106–121.
- Angeloni S, Ridet JL, Kusy N, Gao H, Crevoisier F, Guinchard S, Kochhar S, Sigrist H, Sprenger N. (2005). Glycoprofiling with micro-arrays of glycoconjugates and lectins. *Glycobiology*. 15: 31–41.
- Applegate JA, Fischer Walker CL, Ambikapathi R, Black RE. (2013). Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children. *BMC Public Health*. 13(3):16. doi: 10.1186/1471-2458-13-S3-S16.
- Arbolea S, Binetti A, Salazar N, Fernandez N, Solis G, Hernandez-Barranco A, Margolles A, de los Reyes-Gavilan CG, Gueimonde M. (2012). Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *Fems Microbiology Ecology*. 79(3): 763–772.
- Arbolea S, Watkins C, Stanton C, Ross RP. (2016). Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front. Microbiol*. 19: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>.

29. Avershina E, Storro O, Oien T, Johnsen R, Pope P, Rudi K. (2014). Major faecal microbiota shifts in composition and diversity with age in a geographically restricted cohort of mothers and their children. *FEMS Microbiol. Ecol.* 87: 280–290.
30. Azad MB, Moossavi S, Owora A, Sepehri S. (2017). Early-Life Antibiotic Exposure, Gut Microbiota Development, and Predisposition to Obesity. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 88: 67–79. doi: 10.1159/000455216.
31. Ballarin O. (1971). The scientific rationale for the use of acidified and fermented milk feeding infants and young children // *FAO/WHO/UNICEF Protein Advisory Group. Doc.* 1.14/19.
32. Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. (2002). Possible association between amniotic fluid microorganism infection and microflora in the mouth. *Br J Obstet Gynaecol.* 109: 527–533.
33. Beausoleil M, Fortier N, Guenette S et al. (2007). Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* C11285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can. J Gastroenterol.* 21: 732–736.
34. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, Mc Donald SA, Poole K, Laptook A. (2006). Neonatal Candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopment outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 117: 84–92.
35. Benson AK. (2015). Host genetic architecture and the landscape of microbiome composition: humans weigh in. *Genome Biol.* 16: <http://www.genomebiology.com/2015/16/1/191>.
36. Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. (2013). Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 (8): CD007401.
37. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M et al. (2005). Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis In Very Low Birth Weight Neonates. *Pediatrics.* 147: 192–196.
38. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108(4): 516–520.
39. Blaut M, Clavel T. (2007). Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease. *J. Nutr.* 137: 751–755.
40. Blekhnman R, Goodrich JK, Huang K, Sun Q, Bukowski R, Bell JT, Spector TD, Keinan A, Ley RE, Gevers D et al. (2015). Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol.* 16: 191.
41. Bode L. (2006). Recent advances on structure, metabolism, and function of human milk oligosaccharides. *J. Nutr.* 136: 2127–2130.
42. Boehm G, Moro G. (2008). Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *Journal of Nutrition.* 138(9): 1818–1828.
43. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. (2014). Probiotics and immunity. *J. Gastroenterol.* 44: 26–46.
44. Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol. Med.* 20(9): 509–518.
45. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. (2012). The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *American Journal of Clinical Nutrition:* <http://www.fecyt.es/fecyt/home.do>.
46. Campeotto F, Suau A, Kapel N, Magne F, Viallon V et al. (2011). A fermented formula in preterm infants: clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up regulation of faecal secretory IgA. *Br J Nutr.* 105: 1843–1851.
47. Candela M, Perna F, Carnevali P, Vitali B, Ciati R, Gionchetti P, Rizzello F, Campieri M, Brigidi P. (2008). Interaction of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains with human intestinal epithelial cells: Adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production. *Int J Food Microbiol.* 125: 286–292.
48. Chang JY, Shin SM, Chun J, Lee J-H, Seo J-K. (2011). Pyrosequencing-based Molecular Monitoring of the Intestinal Bacterial Colonization in Preterm Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 53(5): 512–519.
49. Chen CC, Kong MS, Lai MW, Chao HC et al. (2010). Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J.* 29(2): 135–138.
50. Cheng J, Ringel-Kulkka T, Heikamp-de Jong I, Ringel Y, Carroll I, de Vos WM et al. (2015). Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children. *ISME J.* 10(4): 1002–1014.
51. Chernikova DA, Madan JC, Housman ML, Zain-Ul-Abideen M, Lundgren SN, Morrison HG, Sogin ML, Williams SM, Moore JH, Karagas MR, et al. (2018). The premature infant gut microbiome during the first 6 weeks of life differs based on gestational maturity at birth. *Pediatr. Res.* 84: 71–79. doi: 10.1038/s41390-018-0022-z.
52. Chichlowksi M, De Lartigue G, German JB, Raybould HE, Mills DA. (2012). Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 55: 321–327.
53. Claud EC, Walker WA. (2001). Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J.* 15: 1398–1403.
54. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. (2016). Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.* 6: 23129. doi: 10.1038/srep23129.
55. Coppa GV, Bruni S, Morelli L, et al. (2004). The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J. Clin. Gastroenterol.* 38: 80–83.
56. Coppa GV, Zampini L, Galeazzi T, Facinelli B, Ferrante L, Capretti R, Orazio G. (2006). Human milk oligosaccharides inhibit the adhesion to Caco-2 cells of diarrheal pathogens: *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, and *Salmonella typhi*. *Pediatr. Res.* 59: 377–382.
57. Cording J, Berg J, Kading N, Bellmann C, Tscheik C, Westphal JK, Milatz S, Gunzel D, Wolburg H, Piontek J, Huber O, Blagis IE. (2013). In tight junctions, claudins regulate the interactions between occludin, tricellulin and marvelD3, which, inversely, modulate claudin oligomerization. *J. Cell. Sci.* 126(2): 554–564.
58. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA. (2012). The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science.* 336: 1255–1262.
59. Davenport ER. (2016). Elucidating the role of the host genome in shaping microbiome composition. *Gut Microb.* 7: 178–184.
60. Deasy AM, Guccione E, Dale AP, Andrews N, Evans CM, Bennett JS, Bratcher HB, Maiden MC, Gorringer AR, Read RC. (2015). Nasal Inoculation of the Commensal *Neisseria lactamica* Inhibits Carriage of *Neisseria meningitidis* by Young Adults: A Controlled Human Infection Study. *Clin Infect Dis.* 60(10): 1512–1520.
61. Deshpande G, Rao S, Patole S. (2007). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 369(9573): 1614–1620.
62. Deshpande G, Rao S, Kell A, Patole S. (2011). Evidence-based guidelines for use probiotics in preterm neonates. *BMC Medicine.* 9: 92–105.
63. Desselberger U. (2018). The mammalian intestinal microbiome: composition, interaction with the immune system, significance for vaccine efficacy, and potential for disease therapy. *Pathogens.* 7:E57. 10.3390/pathogens7030057.
64. De Wolfe TJ, Eggers S, Barker AK, Kates AE, Dill-McFarland KA, Suen G, et al. (2018). Oral probiotic combination of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* alters the gastrointestinal microbiota during antibiotic treatment for *Clostridium difficile* infection. *PLoS One.* 13:e0204253. 10.1371/journal.pone.0204253.
65. Doege K, Grajecki D, Zyriax BC, Detinkina E, Zu Eulenburg C, Buhling KJ. (2012). Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood — a meta-analysis. *Br J Nutr.* 107: 1–6.
66. Donnet-Hughes A, Perez PF, Dore J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, et al. (2010). Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proc. Nutr. Soc.* 69: 407–415.
67. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T. (2010). Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 163: 616–623.
68. Edwards CA, Parrett AM. (2002). Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *British Journal of Nutrition.* 88(1): 11–18.
69. El Aidy S, van Baarlen P, Derrien M, Lindenbergh-Kortleve DJ, Hooiveld G, Levenez F, Dore J, Dekker J, Samsom JN, Nieuwenhuis EE, Kleerebezem M. (2012). Temporal and spatial interplay of microbiota and intestinal mucosa drive establishment of immune homeostasis in conventionalized mice. *Mucosal Immunol.* 5(5): 567–579.

70. El Aidy S, Kleerebezem M. (2013). Molecular signatures for the dynamic process of establishing intestinal host-microbial homeostasis: potential for disease diagnostics? *Curr Opin Gastroenterol.* 29(6): 621–627.
71. El Aidy S, Merrifield CA, Derrien M, van Baarlen P, Hooiveld G, Levenez F, Dore J, Dekker J, Holmes E, Claus SP, Reijngoud DJ, Kleerebezem M. (2013). The gut microbiota elicits a profound metabolic reorientation in the mouse jejunal mucosa during conventionalization. *Gut.* 62(9): 1306–1314.
72. El Aidy S, Derrien M, Aardema R, Hooiveld G, Richards SE, Dane A, Dekker J, Vreeken R, Levenez F, Dore J, Zoetendal EG, van Baarlen P, Kleerebezem M. (2014). Transient inflammatory-like state and microbial dysbiosis are pivotal in establishment of mucosal homeostasis during colonisation of germ-free mice. *Benef Microbes.* 5(1): 67–77.
73. El Aidy S, Stilling R, Dinan TG, Cryan JF. (2016). Microbiome to Brain: Unravelling the Multidirectional Axes of Communication. *Adv. Exp. Med. Biol.* 874: 301–336.
74. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S., Adam R, Aguilera M, Khanna S, Gil A, Edwards CA, Dore J. (2010). Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 51(1): 77–84.
75. Fanaro S, Boehm G, Garssen J, Knol J, Mosca F, Stahl B, Vigi V. (2005). Galactooligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: A review. *Acta Paediatrica.* 94: 22–26.
76. Favier CF, de Vos WM, Akkermans AD. (2005). Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe.* 9: 219–229.
77. Feehley T, Plunkett CH, Bao R, Choi Hong SM, Cullen E, Belda-Ferre P, et al. (2019). Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nat. Med.* doi 10.1038/s41591-018-0324-z. Epub ahead of print.
78. Feng Y, Wang Y, Wang P, Huang Y, Wang F. (2018). Short-Chain Fatty Acids Manifest Stimulative and Protective Effects on Intestinal Barrier Function Through the Inhibition of NLRP3 Inflammasome and Autophagy. *Cell Physiol Biochem.* 49:190–205. doi: 10.1159/000492853.
79. Fernandez L, Langa S, Martin V, Maldonado A, Jimenez E, et al. (2013). The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol. Res.* 69: 1–10.
80. Ferraris L, Butel MJ, Campeotto F, Vodovar M, Roze JC. (2012). Clostridia in premature neonates' gut: incidence, antibiotic susceptibility, and perinatal determinants influencing colonization. *PLoS One.* 7: e30594. doi: 10.1371/journal.pone.0030594.
81. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, Asnicar F, Gorfer V, Fedi S, Armanini F, Truong DT, Manara S, Zolfo M, et al. (2018). Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 24. doi: 10.1016/j.chom.2018.06.005.
82. Fitzgibbons SC, Ching YM, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, Lillehei C, Valim C, Horbar JD, Jaksic T. (2009). Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *Journal of Pediatric Surgery.* 44(6): 1072–1076.
83. Fukui H, Xu X, Miwa H. (2018). Role of gut microbiota-gut hormone axis in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 24: 367–386. doi: 10.5056/jnm18071.
84. Fulde M, Sommer F, Chassaing B, van Vorst K, Dupont A, Hensel M, Basic M, Klopffleisch R, Rosenstiel P, Bleich A, et al. (2018). Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature.* doi: 10.1038/s41586-018-0395-5.
85. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. (2013). Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol.* 11:e1001631. doi: 10.1371/journal.pbio.1001631.
86. Garrido D, Barile D, Mills DA. (2012). A molecular basis for bifidobacterial enrichment in the infant gastrointestinal tract. *Adv Nutr.* 3: 415–421.
87. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, Pasman L, Tan TG, Ortiz-Lopez A, et al. (2017). Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell.* 168: 928–943. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.022.
88. Gilbert SF. (2014). A holobiont birth narrative: the epigenetic transmission of the human microbiome. *Front Genet.* 5: 282.
89. Girish D. (2007). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 369: 1614–1620.
90. Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, Steinert A, Heikenwalder M, Hapfelmeier S, Sauer U, McCoy KD, Macpherson AJ. (2016). The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science.* 351(6279): 1296–1302.
91. Goodrich JK, Davenport ER, Waters JL, Clark AG, Ley RE. (2016). Crossspecies comparisons of host genetic associations with the microbiome. *Science.* 352: 532–535.
92. Gosabes MJ, Llop S, Valles Y, Moya A, Ballester F. (2013). Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy.* 43(2): 198–211.
93. Gray JW. (2007). Surveillance of infection in neonatal intensive care units. *Early Hum Develop.* 83: 157–163.
94. Gronlund MM. (1999). Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery / M.M. Gronlund, O.P. Lehtonen, E.P. Erkk et al. *JPGN.* 98: 19–25.
95. Grunlund M, Guimonde M, Laitinen K. (2007). Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin. and Experimental Allergy.* 111: 1–9.
96. Guarino A, Wudy A, Basile F, Ruberto E, Buccigrossi V. (2012). Composition and roles of intestinal microbiota in children. *J Matern Infant Neonatal Med.* 25(1): 63–66.
97. Haarman M, Knol J. (2005). Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Applied and Environmental Microbiology.* 71(5): 2318–2324.
98. Hall B, Chesters J, Robinson A. (2011). Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health.* 10(11): 1440–1754.
99. Hallstrom M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. (2004). Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 23(6): 463–470.
100. Hamzelou J. (2012). Babies are born dirty, with a gutful of bacteria. *New Scientist.* 214: 2.
101. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foye AD. (2013). Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology. *Nutrients.* 5: 1869–1912.
102. Harris VC, Armah G, Fuentes S, Korpela KE, Parashar U, Victor JC, Tate J, de Weerth C, Giaquinto C, Wiersinga WJ, et al. (2017). Significant Correlation Between the Infant Gut Microbiome and Rotavirus Vaccine Response in Rural Ghana. *J Infect Dis.* 215: 34–41. doi: 10.1093/infdis/jiw518.
103. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. (2007). Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 335(7610). <https://doi.org/10.1136/bmj.39231.599815.55>.
104. Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, Milosevic M, Krznaric Z, Kolacek S. (2010). Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics.* 125(5): 1171–1177.
105. Hong PY, Lee BW, Aw M, Shek LP, Yap GC, et al. (2010). Comparative analysis of fecal microbiota in infants with and without eczema. *PLoS ONE.* 5: e9964. doi: 10.1371/journal.pone.0009964.
106. Hong P, Nononuevo MR, Lee B, Lebrilla C, Bode L. (2009). Human milk oligosaccharides reduce HIV-1-gp120 binding to dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-SIGN). *Br J Nutr.* 101: 482–486.
107. Hong PY, Croix JA, Greenberg E, Gaskins HR, Mackie RI. (2011). Pyrosequencing-based analysis of the mucosal microbiota in healthy individuals reveals ubiquitous bacterial groups and micro-heterogeneity. *PLoS One.* 6(9): e25042. doi: 10.1371/journal.pone.0025042. Epub 2011 Sep 22.
108. Hooks KB, Konsman JP, O'Malley MA. (2018). Microbiota-gut-brain research: a critical analysis. *Behav. Brain Sci.* Epub ahead of print.
109. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, Ahmad SM, Raqib R, Qadri F, Underwood MA, Mills DA, Stephensen CB. (2014). Stool Microbiota and Vaccine Responses of Infants. *Pediatrics.* 134(2). doi: 10.1542/peds.2013-3937.
110. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schutte UM, Beck DL, Abdo Z, Fox LK, Williams JE, McGuire MK, McGuire MA. (2011). Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 6:e21313.

111. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamaki M, Isolauri E. (2008). Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 38: 1342–1348.
112. Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. (2011). Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 60: 49–54.
113. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. (2008). The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr*. 152(6): 801–806.
114. Isolauri E, Kalliomaki M, Laitinen K, Salminen S. (2008). Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease. *Curr. Pharm. Des.* 14: 1368–1375.
115. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. (2014). Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 63: 559–566.
116. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimnez E, Knippels LMJ, Fernandez L, Garssen J, Knol J, Rodriguez JM, Martn R. (2013). Human milk: a source of more life than we imagine. *Beneficial Microbes*. 4(1): 17–30.
117. Jiang X, Huang P, Zhong W, Tan M, Farkas T, Morrow AL, Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Pickering LK. (2004). Human milk contains elements that block binding of noroviruses to human histo-blood group antigens in saliva. *J Infect Dis*. 190: 1850–1859.
118. Jimenez E, Fernandez L, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, et al. (2005). Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Current Microbiology*. 51: 270–274.
119. Jimenez E, Delgado S, Maldonado A, et al. (2008). Staphylococcus epidermidis: A differential trait of the fecal microbiota of breast-fed infants. *BMC Microbiology*. 8(10): 143.
120. Johansson MA, Sjogren YM, Persson JO, Nilsson C, Sverremark-Ekstrom, E. (2011). Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PLoS ONE*. 6: e23031. doi: 10.1371.
121. Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. (2011). The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108(1): 4659–4665.
122. Johnson K. (2014). Probiotics in Pregnancy, Lactation Reduce Dermatitis. *Medscape Medical News*. <http://www.medscape.com/viewarticle/835445>.
123. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO. (2011). Probiotics for the preventions of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 9(11):CD004827.
124. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. (2001). Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 357: 1076–1079.
125. Kalliomaki M. (2003). Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 361(9372): 1869–1871.
126. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. (2007). Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin Immunol*. 119: 1019–1021.
127. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. (2008). Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr.* 87(3): 534–538.
128. Kang DW, Adams J, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, Krajmalnik-Brown R. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific reports*. 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>.
129. Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. (2010). Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'similarities and differences'. *Pediatr. Allergy Immunol*. 21(5): 843–851.
130. Kelly D, Conway S, Aminov R. (2005). Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. *Trends in Immunology*. 26(6): 326–333.
131. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. (2015). Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* — 2015. 9: 392.
132. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, Lee SY, Ahn KM, Ji GE. (2010). Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 21(2 Pt 2): 386–393.
133. Kim YG, Sakamoto K, Seo SU, Pickard JM, Gilliland MG, Pudlo NA, et al. (2017). Neonatal acquisition of Clostridia species protects against colonization by bacterial pathogens. *Science*. 356: 315–319. 10.1126/science.aag2029.
134. Klaassens ES, de Vos WM, Vaughan EE. (2007). Metaproteomics approach to study the functionality of the microbiota in the human infant gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. 73(4): 1388–1392.
135. Kleerebezem M, Binda S, Bron PA, Gross G, Hill C, van Hylckama Vlieg JE, et al. (2018). Understanding mode of action can drive the translational pipeline towards more reliable health benefits for probiotics. *Curr. Opin. Biotechnol*. 56: 55–60. 10.1016/j.copbio.2018.09.007.
136. Knights D, Silverberg MS, Weersma RK, Gevers D, Dijkstra G, Huang H, Tyler AD, van Sommeren S, Imhann F, Stempak JM, et al. (2014). Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease. *Genome Med*. 6: 107. doi: 10.1186/s13073-014-0107-1. eCollection 2014.
137. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108: 14578–14585.
138. Koning CJ, Jonkers DM, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, et al. (2008). The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *American Journal of Gastroenterology*. 103: 178–189.
139. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. (2008). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics*. 121: 850–856.
140. Korpela K, Salonen A, Vepsalainen O, Suomalainen M, Kolmeder C, Varjosalo M, et al. (2018). Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in caesarean-born infants. *Microbiome*. 6: 182. 10.1186/s40168-018-0567-4.
141. Kotiranta-Ainamo A, Rautonen J, Rautonen N. (2004). Imbalanced cytokine secretion in newborns. *Biol Neonate*. 85(1): 55–60.
142. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. (2007). Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 119: 192–198.
143. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. (2000). Oligosaccharides in human milk: Structural, functional, and metabolic aspects. *Annu. Rev. Nutr.* 20: 699–722.
144. Kurmann JA, Rasic JL. (1988). Fermented milks. *Science and technology. Bulletin of the international dairy federation*. 227: 237–260.
145. LaTuga MS, Ellis JC, Cotton CM, Goldberg RN, Wynn JL. (2011). Beyond bacteria: a study of the enteric microbial consortium in extremely low birth weight infants. *PLoS One*. 6(12): e27858. doi: 10.1371/journal.pone.0027858.
146. Law BJ, Urias BA, Lertzman J, Robson D, Romance L. (1989). Is Ingestion of Milk-Associated Bacteria by Premature Infants Fed Raw Human Milk Controlled by Routine Bacteriologic Screening? *J Clin Microbiol*. 27(7): 1560–1566.
147. Lawrence G, Tudehope D, Baumann K, et al. (2001). Enteral human IgG for prevention of necrotising enterocolitis: a placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 357(9274): 2090–2094.
148. Lawrence RM, Pane CA. (2007). Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 37: 7–36.
149. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 500(7464): 541–546.
150. Lederberg J. (1998). *Plasmid (1952–1997)*. *Plasmid*. 39: 1–9.
151. Lee JH, O'Sullivan DJ. (2010). Genomic Insights into Bifidobacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*. 74(3): 378–416.
152. Leke A, Romond MB, Mullie C. (2007). Insights in the Human Bifidobacterial Flora Through Culture-Dependent and Independent Techniques. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*. 2: 758–765.

153. Lesman-Movshovich E, Lerrer B, Gilboa-Garber N. (2003). Blocking of *Pseudomonas aeruginosa* lectins by human milk glycans. *Can J Microbiol.* 49: 230–235.
154. Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, Popovic M, Parker E, Lemay DG, Van Tassel ML, Miller MJ, Jin YS, German JB, et al. (2015). Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breast-fed infants. *Microbiome.* 3: 13. doi: 10.1186/s40168-015-0071-z. eCollection 2015.
155. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC. (2009). Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics.* 124(2): 172–179.
156. Li M, Wang M, Donovan SM. (2014). Early Development of the Gut Microbiome and Immune-Mediated Childhood Disorders. *Semin Reprod Med.* 32: 74–86.
157. Lin HC, Su BH, Chen AC. (2005). Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 115(1): 1–4.
158. Liu XL, Li ML, Ma WX, Xia SL, Xu BL. (2013). Clinical trial on the prevention of diarrhea by oral BIFICO for infants aged 1–6 years. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 27(4): 277–279.
159. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA. (2012). Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 97(6): 456–462.
160. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. (2013). Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol.* 84: 170–180.
161. Magne F, Abely M, Boyer F, Morville P, Pochart P, et al. (2006). Low species diversity and high interindividual variability in faeces of preterm infants as revealed by sequences of 16S rRNA genes and PCR-temporal temperature gradient gel electrophoresis profiles. *FEMS Microbiol Ecol.* 57: 128–138.
162. Martin R, Heilig HG, Zoetendal EG, Jimenez E, Fernandez L, Smidt H, Rodriguez JM. (2007). Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women. *Res Microbiol.* 158: 31–37.
163. Makhoul IR, Bental Y, Weisbrod M, Sujov P, Lusky A, Reichman B. (2007). *Candida* versus bacterial late-onset sepsis in very low birth weight infants in Israel: a national survey. *J Hosp Infect.* 65: 237–243.
164. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T, et al. (2013). Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS ONE.* 8:e78331 10.1371/journal.pone.0078331.
165. Manzoni P, Pedicino R, Stolfi I, Decembrino L, Castagnola E, Pugni L. (2004). the Neonatal Fungal Infections Task Force of the Italian Neonatology Society. Criteri per una corretta Diagnosi delle Infezioni Fungine Sistemiche Neonatali in TIN: i suggerimenti della Task Force per le Infezioni Fungine Neonatali del G.S.I.N. *Pediatr. Med. Chir.* 26(2): 89–95.
166. Marcobal A, Sonnenburg J. (2012). Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 18: 12–15.
167. Martin RI. (2003). Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut / R.I. Martin, S.H. Langa, C.F. Reviriego. *J Pediatrics.* 143, 6: 754–758.
168. Martin RI. (2005). Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from breast milk / R.I. Martin, M.G. Olivares, M.R. Martin. *J Hum Lact.* 21, 1: 351–365.
169. Matsuki S, Ozaki E, Shozu M, et al. (2005). Colonization by *Clostridium difficile* of neonates in a hospital, and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa. *Japan Int Microbiol.* 8 (1): 43–48.
170. Matsumoto M, Ishige A, Yazawa Y, Kondo M, Muramatsu K, Watanabe K. (2012). Promotion of intestinal peristalsis by *Bifidobacterium* spp. Capable of hydrolysis sennosides in mice. *PLoS One.* 7: e31700.
171. Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. (2013). Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell.* 152: 39–50.
172. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. (2012). Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature.* 489: 231–241.
173. Mazmanian SK, Liu C, Zhanaboz AO, Kasper DL. (2005). An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell.* 122: 107–118.
174. Mbakwa CA, Hermes GDA, Penders J, Savelkoul PHM, Thijs C, Dagnelie PC, Mommers M, Zoetendal EG, Smidt H, Arts ICW. (2018). Gut Microbiota and Body Weight in School-Aged Children: The KOALA Birth Cohort Study. *Obesity (Silver Spring).* doi: 10.1002/oby.22320.
175. Mercenier A, Pavan S, Pot B. (2003). Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des.* 9(2): 175–191.
176. Mikkelsen HB, Garbarsch C, Trantum-Jensen J, Thuneberg L. (2004). Macrophages in the small intestinal muscularis externa of embryos, newborn and adult germ-free mice. *J Mol Histol.* 35(4): 377–387.
177. Mohammadkhalil AI, Eoin Simpson B, Patterson SG, Ferguson JF. (2018). Development of the Gut Microbiome in Children, and Lifetime Implications for Obesity and Cardiometabolic Disease Children (Basel). 5(12): 160. doi: 10.3390/children5120160.
178. Moles L, Gomez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S. (2013). Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life. *PLoS ONE.* 8(6): 669–686.
179. Morrow AL. (2005). Human-milk glyeans that inhibit pathogenbinding protect breastfeeding infants against infectious diarrhea / AL Morrow, GM Ruiz-Palacios, XL Jiang, DS Newburg. *J Nutr.* 135: 1304–1307.
180. Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, Theriaque D, Li N. (2010). Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr.* 156: 20–25.
181. Nelson DE, Dong Q, Van der PB, et al. (2012). Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS ONE.* 7: e36298.
182. Neu J, Walker WA. (2011). Medical Progress: Necrotizing Enterocolitis. *New England Journal of Medicine.* 364(3): 255–264.
183. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. (2011). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil.* 23: 255–264.
184. Newburg DS., Walker WA. (2007). Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res.* 61(1): 2–8.
185. Nicolini G, Sperotto F, Esposito S. (2014). Combating the rise of antibiotic resistance in children. *Minerva Pediatr.* 66: 31–39.
186. Niers L, Martin R, Rijkers G, Sengers G, Timmerman H, van Uden NN, Smidt H, Kimpfen J, Hoekstra M. (2009). The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy.* 64: 1349–1358.
187. Oliveri S, Trovato L, Betta P, Romeo MG, Nicoletti G. (2008). Experience with the *Platelia Candida* ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect.* 14: 377–397.
188. O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. (2015). The Influence of Early Infant-Feeding Practices on the Intestinal Microbiome and Body Composition in Infants. *Nutr Metab Insights.* 8(1): 1–9.
189. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. (2002). The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr.* 41, 1: 132–137.
190. Ouwehand AC, Isolauri E, He F, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. (2001). Differences in *Bifidobacterium* flora composition in allergic and healthy infants. *J Allergy Clin Immunol.* 108(1):144–145.
191. Palmer C, Bik EM., DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 5: e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.
192. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, Gregory KE, Kroll JS, McMurtry V, Ferris M.J, et al. (2017). Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 5:31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8.
193. Pannaraj PS, et al. (2017). Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 171: 647–654.
194. Patel RM, Underwood MA. (2018). Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 27: 39–46. 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.008.
195. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, et al. (2000). Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract.* 54(9): 568–571.
196. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. (2007). The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 62(11): 1223–1236.

197. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE. (2007). Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 56(5): 661–667.
198. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 118(2) 511–521.
199. Perez PE. (2007). Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? / PE Perez, JK Dore, MV Ledere, et al. *Pediatrics*. 6:724–732.
200. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. (2017). A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 5: 48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.
201. Pettoello MM, et al. (1989). Lactose malabsorption in children with symptomatic giardia Lambiainfection: feasibility of yoghurt supplementation. *J Pediatr Gastroenterol*. 9: 295–300.
202. Phavichitr N, Puwdee P, Tantibhaedhyangkul R. (2013). Cost-benefit analysis of the probiotic treatment of children hospitalized for acute diarrhea in Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 44(6): 1065–1071.
203. Phadke SM, Deslouches B, Hileman SE, Montelaro RC, Wiesenfeld HC, Mietzner TA. (2005). Antimicrobial peptides in mucosal secretions: the importance of local secretions in mitigating infection. *J Nutr*. 135: 1289–1293.
204. Plummer SF, Garaiova I, Sarvotham T, et al. (2005). Effect of probiotics on the composition of the intestinal microbiota following antibiotic therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 26: 69–74.
205. Praveen P, Jordan F, Priami C, Morine MJ. (2015). The role of breast-feeding in infant immune system: a systems perspective on the intestinal microbiome. *Microbiome*. doi: 10.1186/s40168-015-0104-7.
206. Prince AL, Ma J, Kannan PS, Alvarez M, Gisslen T, Harris RA, Sweeney EL, Knox CL, Lambers DS, Jobe AH, et al. (2016). The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 214: 627.e1-627.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.193.
207. Probiotic in children (2016) / Ed. M Manfredi and GL de'Angelis. — New York: Nova Science Publishers Inc: 352.
208. Quigley EMM, Pot B, Sanders ME. (2018). 'Brain foginess' and D-lactic acidosis: probiotics are not the cause. *Clin Transl Gastroenterol*. 9:187. 10.1038/s41424-018-0057-9.
209. Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NM. (2018). Brain foginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 9:162. 10.1038/s41424-018-0030-7.
210. Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. (2016). Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Front Microbiol*. 7: 507. doi: 10.3389/fmicb.2016.00507.
211. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. (2002). Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 109(1): 119–121.
212. Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. (2006). Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr. Res*. 60: 221–224.
213. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. (2009). Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy — a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*. 101: 1722–1726.
214. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. (2019). The Human Microbiome and Child Growth — First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol*. 27(2): 131–147. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008.
215. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, Betta P. (2011). Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol*. 31(1): 63–69.
216. Rosberg-Cody E, Ross RP, Hussey S, Ryan CA, Murphy BP, Fitzgerald GF, Devery R, Stanton C. (2004). Mining the microbiota of the neonatal gastrointestinal tract for conjugated linoleic acid-producing bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol*. 70(8): 4635–4641.
217. Rouge C, Piloquet H, Butel MJ, Berger B, Rochat F. (2009). Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 89: 1828–1835.
218. Rouge C, Goldenberg O, Ferraris L, Berger B, Rochat F. (2010). Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe*. 16: 362–370.
219. Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, et al. (2019) Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS ONE*. 14(1): e0210064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210064>
220. Satokari R, Gronroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. (2009). Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol*. 48: 8–12.
221. Saran S, Gopalan S, Krishna TP. (2002). Use of fermented foods to combat stunting and failure to thrive. *Nutrition*. 18: 393–396.
222. Saulnier DMA, Spinler JK, Gibson GR, Versalovic J. (2009). Mechanisms of probiosis and prebiosis: considerations for enhanced functional foods. *Current Opinion in Biotechnology*. 20(2): 135–141.
223. Savidge TC. (2016). Epigenetic regulation of enteric neurotransmission by gut bacteria. *Front. Cell. Neurosci*. 9:503. 10.3389/fncel.2015.00503.
224. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. (2007). Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 119(1): 124–130.
225. Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, Sarkar A, Dhingra P, Dutta A, Verma P, Menon VP, Black RE. (2010). Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One*: 5(8): e12164.
226. Schirmer M, Franzosa EA, Lloyd-Price J, McIver LJ, Schwager R, Poon TW. (2018). Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nat. Microbiol*. 3: 337–346. 10.1038/s41564-017-0089-z.
227. Schnorr SL, Sankaranarayanan K, Lewis CM Jr, Warinner C. (2016). Insights into human evolution from ancient and contemporary microbiome studies. *Curr. Opin. Genet. Dev*. 41: 14–26.
228. Schwiertz A, Gruhl B, Lobnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. (2003). Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res*. 54(3): 393–399.
229. Sela DA, Mills DA. (2010). Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. *Trends Microbiol*. 18(7): 298–307.
230. Shaw S, Blanchard J, Bernstein C. (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 105: 2687–2692.
231. Shornikova AV, Casas IA, Mykkanen N, Salo E, Vesikari T. (1997). Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 16: 1103–1107.
232. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. (2008). The Microflora Hypothesis of allergic disease. *Adv Exp Med Biol*. 635: 113–134.
233. Siggers RH, Siggers J, Thymann T, Boye M, Sangild PT. (2011). Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates. *J Nutr Biochem*. 22: 511–521.
234. Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL. (2014). Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr*. 34: 143–169.
235. Sommer F, Backhed F. (2013). The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 11(4): 227–238.
236. Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. (2019). The Not-so-Sterile Womb: Evidence That the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth. *Front Microbiol*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01124>.
237. Szajewska H, Mrukowicz JZ. (2005). Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Pediatr Drugs*. 7(2): 111–122.
238. Szajewska H, Skorka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Bialek D. (2013). Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children — updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 38(5): 467–476.
239. Tazi-Makhasassi L. (1985). Apport d'une argile naturelle, la Smectite, un complement de la rehydratation orale dans le traitement de l' diarrhee aiguë de l'enfant. 16 eme Congres

- de l'Union des Societes de Pediatrie du Moyen-Orient et de la mediterrane Marakech 21–23 nov. 1985.
240. Taylor AL. (2007). Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 119(1): 184–191.
 241. Thormar H, Hilmarsson H. (2007). The role of microbicidal lipids in host defense against pathogens and their potential as therapeutic agents. *Chem Phys Lipids.* 150: 1–11.
 242. Timmerman HM, Koning G, Mulder L, et al. (2004). Monostrain, multi-strain and multispecies probiotics-A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol.* 96 (3): 219–233.
 243. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. (2007). Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 25: 155–168.
 244. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. (2007). The human microbiome project. *Nature.* 449(7164): 804–810.
 245. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol.* 10.1038/s41564-018-0337-x.
 246. Van Baaren P, Troost FJ, van Hemert S, van der Meer C, de Vos WM, de Groot PJ, Hooiveld GJEJ, Brummer RM, Kleerebezem M. (2009). Differential NF- κ B pathways induction by *Lactobacillus plantarum* in the duodenum of healthy humans correlating with immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 106: 2371–2376.
 247. Velilla PA, Rugeles MT, Chougnet CA. (2006). Defective antigen-presenting cell function in human neonates. *Clin Immunol.* 121(3): 251–259.
 248. Vendt N, Grunberg H, Tuure T, Malminiemi O, Wuolijoki E, Tillmann V, Sepp E, Korpela R. (2006). Growth during the first 6 months of life in infants using formula enriched with *Lactobacillus rhamnosus* GG: double-blind, randomized trial. *J Hum Nutr Diet.* 19: 51–58.
 249. Verhasselt V. (2010). Oral tolerance in neonates: from basics to potential prevention of allergic disease. *Mucosal Immunol.* 3(4): 326–333.
 250. Villena J, Salva S, Nunez M, Corzo J, Tolaba R, Faedda J, et al. (2012). Probiotics for everyone! The novel immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 and the beginning of Social Probiotic Programs in Argentina. *Int J Biotechnol Wellness Ind.* 1: 189–198.
 251. Vitetta L, Briskey D, Alford H, Hall S, Coulson S. (2014). Probiotics, prebiotics and the gastrointestinal tract in health and disease. *Inflammopharmacology.* 22(3): 135–154.
 252. Vitetta L, Coulson S, Thomsen M, Nguyen T, Hall S. (2017). Probiotics, D-Lactic acidosis, oxidative stress and strain specificity. *Gut Microbes.* 8: 311–322. 10.1080/19490976.2017.1279379.
 253. Voreades N, Kozil A, Weir TL. (2014). Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 5: 494.
 254. Wandro S, Osborne S, Enriquez C, Bixby C, Arrieta A, Whiteson K. (2018). The microbiome and metabolome of preterm infant stool are personalized and not driven by health outcomes, including necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis. *mSphere.* 3: e104-18. 10.1128/mSphere.00104-18.
 255. Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ, Qamar S, Petrof EO. (2009). 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J.* 3: 944–954.
 256. Wang S, Harvey L, Martin R, et al. (2018). Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. *Neurosci Biobehav Res.* 95: 191–201. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.002.
 257. Wei B, Wingender G, Fujiwara D, Chen DY, McPherson M, Brewer S, Borneman J, Kronenberg M, Braun J. (2010). Commensal microbiota and CD8⁺ T cells shape the formation of invariant NKT cells. *J Immunol.* 184(3): 1218–1226.
 258. Weiss GA, Hennet T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 74: 2959–2977. 10.1007/s00018-017-2509-x.
 259. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. (2005). Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics.* 115(1): 5–9.
 260. West CE, Hammarstrom ML, Hernell O. (2009). Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr. Allergy Immunol.* 430–437.
 261. Westerbeek EAM, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WPF, van Elburg RM. (2006). The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: A review of the literature. *Clinical Nutrition.* 25(3): 361–368.
 262. Whiteman H. (2014). Placenta 'not a sterile environment', study suggests // *Medical News Today.* // <http://www.bodyecology.com/.../what-pregnant-women-ne>.
 263. Wickens KL, Crane J, Kemp TJ, Lewis SJ, D'Souza WJ, Sawyer GM, Stone ML, Tohill SJ, Kennedy JC, Slater TM, et al. (1999). Family size, infections, and asthma prevalence in New Zealand children. *Epidemiology.* 10: 699–705.
 264. Wickens K, Ingham T, Epton M, Pattermore P, Town I, Fishwick D, Crane J. (2008). The association of early life exposure to antibiotics and the development of asthma, eczema and atopy in a birth cohort: Confounding or causality? *Clin Exp Allergy.* 38: 1318–1324.
 265. Woo SI, Kim JY, Lee YJ, Kim NS, Hahn YS. (2010). Effect of *Lactobacillus sakei* supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 104: 343–348.
 266. Woodgate P, Cooke L, Webster H. (2005). Medical therapy for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 4: 43–82.
 267. Wu KG, Li TH, Peng HJ. (2012). *Lactobacillus salivarius* plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 166: 129–136.
 268. Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS. (2016). Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 113: E7554-E7563. 10.1073/pnas.1607235113.
 269. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 161; 264–276. 10.1016/j.cell.2015.02.047.
 270. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. (2017). Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 119: 54–58. doi: 10.1016/j.anai.2017.05.013.
 271. Yamashiro Y, Nagata S. (2010). Beneficial microbes for premature infants, and children with malignancy undergoing chemotherapy. *Benef. Microbes.* 1(4): 357–365.
 272. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 486: 222–227.
 273. Yolken RH, Peterson JA, Vonderfecht SL, Fouts ET, Midthun K, Newburg DS. (1992). Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis. *J Clin Invest.* 90: 1984–1991.
 274. Zelaya H, Alvarez S, Kitazawa H, Villena J. (2016). Respiratory Antiviral Immunity and Immunobiotics: Beneficial Effects on Inflammation-Coagulation Interaction during Influenza Virus Infection. *Front Immunol.* 7: 633. doi: 10.3389/fimmu.2016.00633.
 275. Zeng MY, Cisalpino D, Varadarajan S, Hellman J, Warren HS, Cascalho M. (2016). Gut microbiota-induced immunoglobulin G controls systemic infection by symbiotic bacteria and pathogens. *Immunity.* 44: 647–658. 10.1016/j.immuni.2016.02.006.
 276. Zhang J, Ouyang H, Zhu HB, Zhu H, Lin X, Co E. (2006). Development of gastric slow waves and effects of feeding in pre-term and full-term infants. *Neurogastroent Motil.* 18: 284–291.
 277. Zhang Y, Brady A, Jones C, Song Y, Darton TC, Jones C, et al. (2018). Compositional and functional differences in the human gut microbiome correlate with clinical outcome following infection with wild-type *Salmonella enterica* serovar Typhi. *mBio.* 9: e686-18. 10.1128/mBio.00686-18.
 278. Zhu CS, Grandhi R, Patterson TT, Nicholson SE. (2018). A Review of Traumatic Brain Injury and the Gut Microbiome: Insights into Novel Mechanisms of Secondary Brain Injury and Promising Targets for Neuroprotection. *Brain Sci.* 8: 113. doi: 10.3390/brainsci8060113.
 279. Zimmermann P, Curtis N. (2018). The influence of the intestinal microbiome on vaccine responses. *Vaccine.* 36: 4433-4439. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.066.
 280. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. (2011). Human milk glyco-biome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *PNAS.* 108(1): 4653–4658.
 281. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashardes S, et al. (2018). Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell.* 174: 1388-1405.e22. 10.1016/j.cell.2018.08.041.
 282. Zoppi G, Cinquetti M, Benini A, Bonamini E, Minelli E. (2001). Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone. *Curr. Therap. Res.* 62: 418–435.

Information about authors:

Yankovsky D.S. — Doctor of biological sciences, Professor, Director General of the Scientific production company O.D. Prolisok
Shirobokov V.P. — Doctor of Medicine, Professor, academician of the NAS of Ukraine, academician of the NAMS of Ukraine, Head of the chair of microbiology, virology and immunology of the A.A. Bogomolets National medical university
Dymnt G.S. — candidate of technical sciences, Director General of the Scientific center of the Scientific production company O.D. Prolisok

Article received: Apr 04, 2019. Accepted for publication: Aug 20, 2019.

УДК 616-053.2:613.95+616-002+612.017.1:615.37

Д.С. Янковский¹, В.П. Ширококов², Г.С. Дымент²

Роль микробиома в формировании здоровья ребенка (обзор литературы)

¹НПК «О.Д. Пролісок», с. Великая Ольшанка, Украина²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):64-111; doi 10.15574/SP.2019.101.64

For citation: Yankovsky DS, Shirobokov VP, Dyment GS. (2019). The role of microbiome in the formation of child health (literature review). Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 64-111. doi 10.15574/SP.2019.101.64

Обзор посвящен изучению связи микробиома с физиологическими и патологическими процессами, протекающими при развитии организма ребенка. Приведены современные данные, касающиеся становления микробиома у детей, начиная с внутриутробного развития плода, а также микробиомных изменений, протекающих в процессе онтогенеза. Дана характеристика состава и функциональной активности микробиоты у детей раннего возраста. Описано влияние измененного микробиома на развитие заболеваний детского возраста. Проведен анализ результатов исследований, касающихся целесообразности использования отдельных средств оздоровления микробиома при разной форме детской патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: микробиом, микробиота, метаболиты, заболевания, воспаление, дисбиоз, иммунитет, пробиотики, пребиотики, синбиотики, энтеросорбенты.

Роль мікробіома у формуванні здоров'я дитини (огляд літератури)

Д.С. Янковський¹, В.П. Ширококов², Г.С. Димент²¹НПК «О.Д. Пролісок», с. Велика Ольшанка, Украина²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Огляд присвячено вивченню зв'язку микробиома з фізіологічними і патологічними процесами, що відбуваються під час розвитку організму дитини. Наведено сучасні дані щодо становлення микробиома у дітей, починаючи з внутрішньоутробного розвитку плода, а також микробиомних змін, що відбуваються у процесі онтогенезу. Охарактеризовано склад і функціональну активність микробиоти у дітей раннього віку. Описано вплив зміненого микробиома на розвиток захворювань дитячого віку. Проведено аналіз результатів досліджень щодо доцільності використання окремих засобів оздоровлення микробиома при різних формах дитячої патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: микробиом, микробиота, метаболіти, захворювання, запалення, дисбіоз, імунітет, пробіотики, пребіотики, синбіотики, ентеросорбенти.

Микробиом ребенка и факторы, влияющие на его формирование

Прошло уже больше 18 лет с тех пор, как было сформулировано научное определение микробиома как уникального органа человека, основу которого составляет совокупность микробных сообществ различных экологических ниш [150]. С тех пор изучение микробиома прогрессировало в исключительно быстром темпе. В частности, многочисленные исследования, давшие весьма интересные результаты, были проведены в рамках проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project) [244]. В ходе реализации этого проекта получено множество убедительных доказательств огромного потенциала воздействия микробиома на различные процессы функционирования организма человека, включая метаболические механизмы мозга [19,35,39,40,59,63,73,77,83,226,227,245,258,268,269,275].

Особый интерес вызывают вопросы становления микробиома у детей, поскольку от степени физиологичности этого процесса зависит не только рост и развитие детского организма, но и его здоровье в дальнейшие стадии жизни.

Первичное формирование микробиома в биотопах ребенка имеет свои характерные особенности, значительно отличающиеся от механизмов развития всех остальных тканей,

органов и систем. Этот процесс происходит, в основном, в перинатальном и раннем детском возрасте, и на его развитие влияют многие факторы, в частности состояние микробиома матери, характер вскармливания ребенка, рацион женщины во время беременности и грудного вскармливания, качество грудного молока, применение медикаментозной терапии (особенно антибиотиков), состояние окружающей среды и др.

Результаты исследований последних лет поставили под сомнение прежние представления о стерильности условий плацентарного периода развития плода и пошатнули уже ставшее классическим утверждение о том, что первое знакомство организма младенца с живой микрофлорой происходит в родовых путях матери. В ряде работ получены убедительные свидетельства того, что процесс становления микробной системы начинается еще в период внутриутробного развития плода за счет формирования в организме беременной уникального по своей значимости микробиома плаценты, о существовании которого специалисты не так давно даже не подозревали [18,20,28,54,85,88,200,236].

Первые сведения о том, что микробиом может формироваться у млекопитающих еще

до рождения, появились в 2008 году. Исследователи из университета Комплутенсе в Мадриде (Complutense University of Madrid) добавляли в корм беременным мышам молоко, содержащее меченые микроорганизмы. За день до назначенного срока родов мышам провели кесарево сечение в стерильных условиях, а у новорожденных мышей исследовали меконий, в котором обнаружили меченые бактерии [119].

В 2009 году американские исследователи опубликовали данные об изоляции из плаценты 34 пациенток ДНК бифидобактерий и лактобацилл [220]. Поскольку культивированием на питательных средах живые микроорганизмы обнаружить не удалось, авторы этого исследования предположили возможность транслокации молекул нуклеиновых кислот через плацентарную оболочку. По мнению исследователей, функция обнаруженных в плаценте нуклеиновых кислот может заключаться в способствовании более раннему, чем предполагалось, развитию иммунных механизмов Th-1-типа через активацию Toll-9-подобного рецептора [220].

Убедительные доказательства способности микробиоты беременной женщины преодолевать плацентарный барьер были получены в 2012 году группой ученых из Университета Валенсии, обнаружившей бактерии рода *Lactobacillus* и *Escherichia* в меконии 20 новорожденных детей [100]. Причем, примерно у половины новорожденных доминирующими оказались лактобациллы, в то время как у другой половины преобладала кишечная палочка. Зависимость соотношения между лактобациллами и эшерихиями от различных внешних факторов и физиологических особенностей организма матери четко установлена не была, однако исследователи предположили, что состав микробиома новорожденных зависит от образа жизни беременной женщины, ее диеты и физической нагрузки [100].

Позже присутствие микроорганизмов в меконии было подтверждено другими исследованиями [92,178,236]. Авторы этих работ установили, что преобладание в меконии условно-патогенных бактерий ассоциировалось с предрасположенностью младенцев к аллергическим и респираторным заболеваниям.

Кратковременная колонизация стерильных мышей во время беременности обеспечивает созревание врожденного иммунитета у их безмикробных отпрысков, что дает лучшую защиту от инфекций [90]. Поскольку инфекции

играют важную роль в нарушении развития ребенка, эти результаты предполагают, что транслокация кишечных микробных продуктов от матери плоду играет важную роль в созревании иммунитета и, возможно, в развитии фенотипа ребенка после рождения.

В 2014 году исследователи из Техасской детской больницы в Хьюстоне определили генетические последовательности бактерий из плацент 320 женщин. Ткани брались сразу же после родов, изнутри плаценты, то есть отобранные образцы не соприкасались с микробиотой родовых путей. В исследованных тканях был обнаружен удивительно широкий спектр бактерий. Выявление этого микробного сообщества свидетельствует о существовании уникального плацентарного микробиома, который, бесспорно, представляет важнейшее значение для развития плода и последующего становления микробной системы ребенка [20].

Используя метагеномный анализ, ученые обнаружили в плаценте бактерии пяти основных типов микробиома взрослого человека: *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* [20].

Главной неожиданностью для ученых стало то, что эти микроорганизмы отличались от кишечных и вагинальных микросимбионтов женщин, но оказались идентичными бактериям, широко представленным в составе биоценоза ротовой полости. Принимая во внимание выявленные различия между плацентарными микробиомами женщин, выносивших ребенка полный срок, и родивших преждевременно (до 37-й недели беременности), исследователи сделали вывод, что патологический микробиом плаценты может быть фактором риска преждевременных родов. Кроме того, установлено, что на состав плацентарной микрофлоры негативно влияют перенесенные матерью до родов инфекционные заболевания, в первую очередь инфекции мочевыводящих путей в первом триместре беременности [262].

Следует отметить, что микрофлора ротового происхождения обнаруживалась в амниотической жидкости женщин и ранее. Так, еще в 2002 году появилось сообщение об изоляции из околоплодных вод беременных с запланированным кесаревым сечением фузобактерий и стрептококков, идентичных микрофлоре ротовой полости. Но тогда исследователи предположили возможности инфицирования околоплодных вод условно-патогенными микроорганизмами за счет их транслокации из

ротовой полости по кровотоку и предложили рассматривать этот феномен в качестве одного из маркеров осложнений беременности [32].

Совсем недавно группа австралийских исследователей из Университета Эдит Коуэн (Edith Cowan University) и Университета Западной Австралии (University of Western Australia) убедительно подтвердили наличие микробов в плаценте, амниотической жидкости и меконии новорожденных. Ученые установили присутствие в этих микробиомах широкого спектра видов бактерий, распространенных на коже, в ротовой полости и кишечнике людей [236].

Выявление у плаценты собственной микробной экологии, которая, бесспорно, оказывает существенное влияние на рост и развитие плода, в том числе на формирование его микробиома, свидетельствует о более масштабном влиянии микробиома женщины на здоровье ребенка, чем предполагалось еще недавно. Кроме того, полученные результаты являются еще одним доказательством справедливости положения о тесной взаимосвязи локальных биоценозов организма, объединенных в единую микробную экологическую систему, участвующую в самых различных функциях и реакциях других органов и систем, обеспечивая и поддерживая гомеостаз.

Таким образом, в нормальных условиях адаптация ребенка к жизни в микробном мире начинается задолго до рождения, и от качества внутриутробного микробного окружения зависит как развитие плода, так и физиологичность рождения и постнатальное здоровье ребенка. Встреча с симбиотическими микроорганизмами уже в утробе матери — это важнейший механизм длительной адаптации плода и его иммунологического аппарата к жизни в мире микробов, в который он попадет после рождения. В этой связи чрезвычайно важным представляется оздоровление микробиома женщины еще на стадии планирования беременности с дальнейшим поддержанием его нормального состояния на протяжении всей беременности и периода грудного вскармливания ребенка, то есть в периоды максимального воздействия микрофлоры женского организма на формирование у ребенка собственного микробиома. При этом внимание должно уделяться не только состоянию кишечного и вагинального биоценозов, но и всех остальных биотопов организма, включая ротовую полость.

В дальнейшем, в период рождения и постнатально, ребенок активно колонизируется мате-

ринскими штаммами других биотопов: кишечника, влагалища, кожи, грудного молока.

Так, Н. Makino и соавт. (2013) установили, что кишечник родильницы является для ее ребенка важным источником колонизации физиологическими микроорганизмами, в частности бифидобактериями. По данным исследователей, здоровые младенцы, рожденные естественным путем, приобретают в течение первых трех дней после рождения от 1 до 7 штаммов бифидобактерий из кишечного микробиома матери [164].

Важным фактором, влияющим на процесс микробной колонизации биотопов организма и формирование микробиома, является гестационный возраст ребенка. Заселение слизистых оболочек симбиотическими микроорганизмами у недоношенных детей часто проходит более медленно, у них наблюдается большая вариабельность биоценозов и меньшее их разнообразие по сравнению со здоровыми доношенными детьми [85,156,164]. Есть сведения, что с преждевременным рождением может быть связано нарушение состава материнского микробиома [18,51,127,206].

По данным D.A. Chernikova и соавт. (2018), недоношенные дети имеют различия в разнообразии микробиома в зависимости от гестационного возраста [51]. Ранними поселенцами биотопов недоношенных детей часто являются условно-патогенные представители родов *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Candida* и др. [5,15,17,96,118,119]. В то же время обычные для кишечника здоровых доношенных детей сахаролитические анаэробы родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в стуле недоношенных детей обнаруживаются не всегда и в недостаточном количестве [15,164]. Замедленная колонизация и меньшее разнообразие кишечной микробиоты у недоношенных детей в некоторой степени связаны с содержанием их в асептических условиях отделений интенсивной терапии и отсроченным кормлением *per os* [156]. Кроме того, широкое использование антибиотиков у таких детей также может быть важным фактором, ответственным за нарушение состава микробиоты [10,11,198], из-за чего недоношенные дети могут быть более восприимчивыми к расстройствам функций желудочно-кишечного тракта, развитию инфекционных заболеваний и такой тяжелой формы патологии, как некротический энтероколит [11,37,53,180].

Заметную роль в формировании полноценного микробиома ребенка играет способ родо-

разрешения. Установлено, что состав фекальной флоры детей, рожденных естественным путем, был наиболее близок к вагинальным сообществам матерей с преобладанием родов *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Atopobium*. Что же касается детей, рожденных путем кесарева сечения, то у них бактериальный состав фекалий был наиболее близким к микробиоте кожи матери с преобладанием бактерий родов *Staphylococcus* и *Corynebacterium* [94,118,156].

Н.Е. Jakobsson и соавт. (2014) установили, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, по сравнению с детьми, рожденными естественным путем, в течение первых двух лет жизни отмечается более низкое микробное разнообразие в кишечном биотопе, характеризующееся медленным становлением популяций типа *Bacteroidetes* и сниженным Th1-ответом [115].

Дети, рожденные путем кесарева сечения, часто колонизируются потенциально патогенными видами клостридий. В составе микробиома таких детей содержится мало бифидобактерий, но присутствуют в значительном количестве бактерии вида *Clostridium difficile*, которые появляются в кишечнике уже в первые три дня жизни [198]. В то же время микробиом вагинально рожденных детей отличается высокими популяциями бифидобактерий, в частности видов *Bifidobacterium longum* и *B. Catenulatum*, и редким присутствием представителей вида *Clostridium difficile* [156,198].

Вызывают интерес обнаруженные в последние годы ассоциации между специфическими микробными таксонами, особенно в кишечном микробиоме, и генотипом макроорганизма [35,40,59,91,136,227]. Одна из таких ассоциаций наблюдается между уровнями экспрессии материнского гена фукозилтрансферазы-2 (FUT2) и поселением в кишечнике младенца бактерий рода *Bifidobacterium*. При этом младенцы, рожденные от матерей, не секретирующих этот фермент (FUT2-/-), имеют задержку с колонизацией кишечника представителями рода *Bifidobacterium* [28,154]. Как известно, члены этого рода являются главной компонентой кишечного микробиома ребенка на грудном вскармливании, поскольку они уникально приспособлены для метаболизма олигосахаридов материнского молока [24,28,234] и играют ключевую роль в поддержании здоровья ребенка благодаря регуляции кишечной проницаемости и уменьшению воспаления [52].

Особое значение в последние годы придается пролиферации в кишечнике новорожденных детей бифидобактерий подвида *B. longum. spp. infantis*. Уникальность этих бактерий для детского организма заключается в наличии в составе их генома особого кластера размером 43 тыс. пар оснований [86,151,152,229]. Четыре из 30 расположенных на нем генов кодируют синтез ферментов, расщепляющих олигосахариды грудного молока до моносахаридов [86,134]. Эта группа ферментов содержит сиалидазу, фукозидазу, N-ацетил- β -гексозаминидазу и β -галактозидазу.

По данным Е. Rosberg-Cody и соавт. (2004), отдельные штаммы бифидобактерий, входящих в состав микробиоты здоровых младенцев, способны продуцировать конъюгированные изомеры линолевой кислоты с доказанным противоопухолевым и противовоспалительным эффектом [216].

При рождении путем кесарева сечения дети лишены поступления в биотопы их организма вагинальной и кишечной микрофлоры матери, в связи с чем отличаются более длительным и болезненным конструированием биоценозов, чаще подвергаются колонизации госпитальными штаммами, развитию дисбиозов и инфекционных заболеваний [4,10,11,13,18,156,277].

Таким образом, начальная колонизация, запускаемая плацентарным микробиомом внутриутробно, после рождения ребенка определяется в большой степени микроорганизмами, которые транслоцируются в детский организм из влагалища, пищеварительного тракта и кожи матери [85].

Важнейшее значение в становлении микробиома имеет способ кормления ребенка. Поступление в пищеварительный тракт младенца сразу же после рождения первых порций молозива, содержащего не только ценные питательные, иммунные и бифидогенные факторы, но и живую микрофлору, играет большую роль в становлении физиологического микробиома [10,45,55,66,95,110,119,146,166,179,190]. По различным оценкам, 25–30% бактериальной микробиоты младенцев происходит из грудного молока [193].

Особое значение в становлении здорового микробиома младенца с преобладанием физиологических бифидобактерий играют олигосахариды грудного молока. Материнское молоко/молозиво содержит от 5 до 23 г/л олигосахаридов [143,280], которые на лактозавосстанавливаемом конце содержат фуко-

зилированные и/или сialiрированные N-ацетиллактозаминные единицы [41]. Присоединение этих единиц приводит к формированию более 200 различных структур олигосахаридов материнского молока (НМО), которые различаются по размеру, заряду и последовательности [41].

Известна антиадгезивная способность НМО, которая основана на связывании патогенных бактерий и препятствии их адгезии целевым олигосахаридам муцинов или эпителиоцитам [184]. В частности, антиадгезивная активность свободных НМО была описана для патогенных бактерий видов *Streptococcus pneumoniae* [25], энтеропатогенной *E. coli* [25,56], *Listeria monocytogenes*, *Vibrio cholerae* [56], *Salmonella fytis* [56], а также возбудителя иммунодефицита человека (ВИЧ) [106]. Гликолипиды и гликопротеины женского молока, предположительно, участвуют также в защитных механизмах против колонизации такими патогенами, как *Pseudomonas aeruginosa* [153], *Noroviruses* [117], *Vibrio cholerae* [18] и *Rotovirus* [273].

Ряд молекул, содержащихся в зрелом молоке и молозиве, дополняют врожденный иммунитет, воздействуя на состав микробиома ребенка. К антимикробным факторам, из которых некоторые активируются при частичном переваривании молока, относятся жирные кислоты и пептиды, входящие в состав молока [203,241]. Кроме того, такие компоненты молока, как секреторный IgA, лактоферрин, лизоцим, липопротеин-липаза, а также растворимые сигнальные молекулы модулируют локальный и системный иммунитет новорожденного [148]. Хорошо известно ингибирующее действие молока на патогенные микробы, однако оно оказывает также положительное селективное влияние на симбиотическую микробиоту. Действительно, появляется все больше данных, свидетельствующих, что с материнским молоком в организм ребенка поступают живые бактериальные клетки и продукты, которые способствуют инокуляции или настройке толерантных ответов у ребенка [162,199].

Если ранее существовало мнение об относительной стерильности молока здоровых женщин и возможной контаминации его только микрофлорой кожи в области молочных желез, то в последнее время установлено существование специфического микробиома грудного молока. Бактериальное сообщество данного физиологически ценного для младенца субстрата, бесспорно, выполняет важные функции в становлении его микробной экологической системы [28,54,79].

Согласно результатам работы группы испанских и финских ученых, молоко здоровой женщины содержит сотни видов различных бактерий [167,168]. Причем наибольшим разнообразием отличается молозиво, в котором ученые обнаружили более 700 видов микроорганизмов [190].

Исследования, проведенные А. Donnet-Hughes и соавт. (2010), установили участие дендритных клеток слизистых оболочек в процессе транслокации микробиоты из кишечника в ткань молочной железы в период лактации [66].

L. Fernandez и соавт. (2013) представили некоторые механизмы, посредством которых микробиота матери поступает в молозиво и грудное молоко. По мнению авторов, это происходит на поздних сроках беременности и в период лактации с участием кишечных моноцитов [79].

В нормальных условиях микробиота женского молока представляет собой дополнительную дозу физиологических бактерий, попадающих *per os* в пищеварительный тракт ребенка [79,119,166]. Эти бактерии защищают ребенка от инфекций и способствуют созреванию его иммунной системы. С другой стороны, дисбиоз молочной железы, обусловленный пролиферацией условно-патогенных микроорганизмов, может явиться причиной развития мастопатии и риска заражения ребенка опасной микрофлорой [79,172].

Грудное молоко здоровой женщины представляет собой эффективный природный синбиотик, играющий существенную роль в оптимизации становления микробиома и иммунной системы в постнатальном периоде. С увеличением периода лактации микробный состав молока меняется в сторону уменьшения видового разнообразия, что ассоциируется с увеличением видовой численности собственной микрофлоры младенца и снижением потребности в притоке такого видового разнообразия микрофлоры с молоком. Большее значение на этом этапе, очевидно, приобретает усиление формирующегося микробиома и иммунной системы за счет бифидогенных и иммунных факторов молока. Материнское молоко является также важным источником секреторного иммуноглобулина (sIgA), что очень важно, учитывая весьма пассивный неонатальный иммунитет младенца [172].

Сроки первого прикладывания к груди и естественное вскармливание ребенка вносят существенный вклад в формирование здорово-

го микробиома. Известно, что в период лактации физиологические бактерии накапливаются в значительном количестве на поверхности сосков и ареол молочных желез здоровой кормящей женщины, откуда также поступают в молоко и пищеварительный тракт ребенка, укрепляя развивающийся микробиом [45,146].

Зависимость степени интеграции микробиома в функционирование пищеварительной системы организма ребенка от характера его питания не вызывает сомнений. Особенно ярко эта закономерность проявляется у детей первого года жизни, находящихся на естественном или искусственном вскармливании. Поступление с женским молоком лактозы и олигосахаридов, стимулирующих развитие сахаролитических анаэробов, способствует благополучному становлению физиологической микробиоты кишечника новорожденного ребенка с преобладанием бактерий родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, в то время как при искусственном вскармливании смесями на основе коровьего молока в составе кишечного микробиома преобладают стрептококки, бактериоиды и представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Дети, получающие грудное молоко, отличаются от детей, вскармливаемых адаптированными смесями, не только более здоровым кишечным микробиомом с преобладанием бифидобактерий и лактобацилл, но и имеют лучшую устойчивость к инфекционным и аллергическим заболеваниям, для них характерно физиологическое развитие механизмов иммунного ответа [18,10,11,45,95].

Соответственно меняется и спектр бактериальных метаболитов в кишечнике, и характер метаболических процессов. Так, при естественном вскармливании среди продуктов брожения преобладают ацетат и лактат, а при искусственном — ацетат и пропионат. В кишечнике детей, находящихся на искусственном вскармливании, в больших количествах образуются метаболиты белкового обмена (фенол, крезол, аммиак и др.). При этом детоксикационная функция пищеварительной системы относительно данных продуктов является сниженной. У детей, питающихся молочными смесями, также выше активность β -глюкуронидазы и β -глюкозидазы, что характерно для метаболизма некоторых представителей родов *Bacteroides* и *Clostridium*. Результатом подобных модификаций состава микробиома является не только снижение метаболических функций, но также и прямое повреждающее действие на кишечник [276].

Таким образом, в неонатальном периоде организм ребенка переживает сложный этап становления микробиома, играющего важную роль в адаптации младенца к жизни вне тела матери. Множество факторов, влияющих на этот процесс, является одной из причин нестабильности неонатального микробиома и особой его уязвимости к воздействию неблагоприятных изменений эндогенного и экзогенного характера. Имеющиеся сведения предполагают, что микробиом может частично модифицироваться на протяжении жизни, однако начальное развитие этого уникального микробного органа может иметь особое значение для формирования центрального звена микробиома, который устойчив к дальнейшей модификации. Дисрегуляция микробиома в начальный, критический, период в младенчестве может иметь длительные последствия на иммунную и метаболическую функцию, чему трудно дать обратный ход [84,177].

Изменения микробиома детей в процессе онтогенеза

Становление микробиома продолжается несколько лет и в большой степени зависит от состояния микробной экологии организма матери, способа родоразрешения, вскармливания и содержания ребенка. Полагают, что период от оплодотворения яйцеклетки до двухлетнего возраста представляет собой критическое окно роста и развития в раннем детстве [214]. Этот пренатальный и ранний постнатальный период определяется быстрым созреванием метаболических, эндокринных, нервных и иммунных путей, которые сильно влияют на рост и развитие ребенка и поддерживают этот процесс. Все эти пути развиваются в тандеме и сильной взаимозависимости, и со сложной программой формирования микросообществ в зависимости от внутренних и внешних сигналов [214].

По мнению ряда исследователей, достаточно устойчивая конфигурация стабильно поселившихся бактерий достигается у детей приблизительно в 4-летнем возрасте [43,161,272]. Вместе с тем исследования J. Cheng и соавт. (2015) свидетельствуют о том, что кишечная микробиота зачастую не является установившейся еще и в 5-летнем возрасте [50]. Есть данные, что главные изменения в составе микробиома происходят в периоде между 2-летним возрастом и периодом созревания организма [29].

Аутогенная сукцессия особенно четко прослеживается в течение первых 2-3-х лет жизни

ребенка и проходит несколько этапов: до введения прикорма, после появления прикорма, после включения в рацион твердой пищи, после прекращения грудного вскармливания. Изменения в составе микробиома также обусловлены физиологическими процессами, протекающими в организме ребенка при его развитии, например, становлением иммунной и ферментативной систем, изменением гормонального фона в подростковом возрасте и др. [161].

Последовательная смена микробиоты в начале жизни играет важную роль в развитии и созревании эндокринной, мукозальной, иммунной и центральной нервной систем [214].

P. Ferretti и соавт. (2018) изучали развитие микробиома от рождения до четырех месяцев послеродового периода с участием 25 пар «мать—ребенок» [81]. Результаты исследования показали, что начальный микробиом младенца содержал материнские вагинальные, кожные, ротовые и фекальные штаммы, причем вариабельность в каждом участке была очень большой, несмотря на то, что все младенцы были рождены вагинально. По данным авторов, кожная и вагинальная трансмиссия были недолговечными, и микробный состав кишечника младенца имел наибольшее сходство с кишечным микробиомом матери на четвертом месяце жизни [81].

Проследив некоторые закономерности становления микробиома у практически здоровых детей, американские ученые пришли к выводу о важнейшем значении изменений состава пищи и возраста ребенка в этом процессе [137]. С увеличением возраста младенца и при введении прикорма заметно возрастает филогенетическое разнообразие микробиома [137,191]. Перевод детей на твердую пищу приводит к быстрому и устойчивому изменению кишечной микробиоты. Если в первые недели после рождения в метагеноме кишечного сообщества ребенка в преобладающем количестве обнаружены гены, ответственные за ферментацию лактозы и олигосахаридов женского молока, то с введением в рацион твердой пищи отмечено резкое возрастание числа генов, ассоциированных с расщеплением растительных углеводов, деградацией ксенобиотиков, синтезом расширенного спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), биосинтезом витаминов и аминокислот [137].

При определении рациона ребенка первого года жизни следует также учитывать зависимость от питания последовательность становления метаболических функций. Установлено,

что в норме расщепление муцина начинает проявляться после трех месяцев жизни и формируется к концу первого года, деконъюгация желчных кислот наблюдается с первого месяца жизни, синтез копростанола — во втором полугодии, синтез уробилиногена — в 11–21 месяц. Активность β -глюкуронидазы и β -глюкозидазы при нормальном становлении кишечного микробиома в течение первого года жизни остается низким [68].

J.E. Koenig и соавт. (2011) исследовали изменение состава кишечного микробиома у ребенка на протяжении более двух лет. Результаты исследований, проведенных с использованием 16S рРНК пиросеквенирования, показали, что введение в рацион ребенка, питающегося грудным молоком, приблизительно с 5-месячного возраста твердой пищи приводило к устойчивому и обильному увеличению в его кишечнике грамотрицательных бактерий типа *Bacteroidetes* [137]. В свою очередь, M. Fallani и соавт. (2010) с применением флюоресцентной гибридизации *in situ* исследовали состав фекальной микробиоты у 531 ребенка до отнятия от груди и через четыре недели после первого кормления твердой пищей. Они показали, что после отнятия от груди у детей значительно увеличилось количество клостридий видов *Clostridium coccooides* и *C. leptum* на фоне численного понижения представителей рода *Bifidobacterium* [74].

Таким образом, одним из важнейших регуляторов состава и функционального разнообразия микробиома, соответствующего различным возрастным этапам жизни, является рацион питания ребенка. При завершении периода грудного вскармливания детский микробиом очень быстро становится идентичным микробиому взрослого человека, что наделяет его новыми свойствами, в том числе способствует эффективному использованию в качестве энергетического и пластического материала нутриентов новой, более сложной пищи.

Несмотря на множество экзогенных факторов, влияющих на формирование микробиома, следует учитывать и наследственные особенности. В ряде работ показано, что у близнецов в течение первого года жизни состав микробиома имеет значительно больше общего по сравнению с неродственными детьми на любой стадии первого года жизни. Четкое доказательство связи между генной структурой макроорганизма и его микробиомом было получено на мышинных моделях [156]. Эти результаты расширяют наши знания о генетических факторах

макроорганизма, которые управляют сборкой кишечного микробиома. У генетически восприимчивых детей изменение состава микробиома, например, под воздействием параметров окружающей среды, может способствовать развитию расстройств здоровья, прежде всего, связанных с иммунитетом [156].

Таким образом, природой предусмотрен целый ряд факторов, способствующих заселению биотопов ребенка физиологической микрофлорой, усиливающей его адаптационные механизмы при переходе в новую, значительно более агрессивную среду обитания.

Связь микробиома ребенка с развитием иммунитета и других органов и систем

Формирование микробиома младенца происходит в неразрывной связи с онтогенетическим развитием мукозального и системного иммунитета, физиологическим созреванием и развитием органов пищеварительной, нервной и эндокринной систем. Поэтому нормальный процесс заселения биотопов физиологической микробиотой, прежде всего, препятствует нарушениям в этих звеньях гомеостаза, а также предотвращает развитие патологии, ассоциированной с нарушением витаминного и минерального обмена, в частности рахита, железодефицитной анемии и др. [39,93,94,107,130,189,199,233,276].

Стимуляция, обеспечиваемая колонизацией физиологической микробиотой, необходима для развития полностью функционирующей и сбалансированной иммунной системы, включая не только хоминг В- и Т-клеток к lamina propria, распространение и созревание IgA-плазматических клеток и продуцирование IgA, но также индуцирование толерантности к безопасной пище и микробным антигенам [43,63,87,96,172,268,275].

Новорожденные и дети раннего возраста характеризуются транзитной иммунной недостаточностью, которая является биологической закономерностью, в основном относящейся к гуморальному иммунитету. Данная специфика иммунной системы в некоторой степени объясняет более частое возникновение стойких нарушений микробиома у детей первого года жизни по сравнению с детьми старшего возраста. Физиологическая недостаточность системы местного иммунитета кишечника в первые три месяца жизни ребенка в некоторой степени компенсируется поступлением защитных факторов с женским молоком,

в частности sIgA, лизоцима, лактоферрина, комплемента, пропердина, лактопероксидазы и др. [116,188,205].

Подготовка адаптивного иммунного ответа к микробной колонизации требует развития подмножества врожденных лимфоидных клеток, формирования лимфоидной ткани и создания условий для формирования мутуалистических отношений между макроорганизмом и его микросимбионтами.

Начальная микробная колонизация приводит к значительным изменениям мукозального и системного иммунитета. Созревание иммунной системы, которое инициируется еще на стадии плода, очень динамично и видоизменяется на протяжении первых месяцев после рождения и в детстве [184]. Новорожденные характеризуются низкой экспрессией совместно стимулирующих молекул, сниженной дифференциацией дендритных клеток, ослабленным фагоцитозом, слабо развитым взаимодействием между дендритными клетками, Т-лимфоцитами и регуляторными Т-клетками, а также слабой цитотоксической активностью Т-клеток [141,247]. Кроме того, активность материнского иммуноглобулина G, проникшего в плод трансплацентарно, приводит к дефициту у новорожденных специфических иммунных реакций, включая местный иммунитет слизистых из-за минимальных уровней IgA [129]. Эти особенности организма новорожденных убедительно подтверждены в опытах на животных. Так, например, установлено, что у стерильных мышей и мышей в первые дни микробной колонизации пейеровы бляшки имеют меньше размер, в lamina propria содержится сниженное количество клеток, а также более низкие уровни CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов [72,257]. Кроме того, в слизистой оболочке тонкого кишечника редко встречаются внутриэпителиальные лимфоциты и плазматические клетки, а уровни секреторного иммуноглобулина (sIgA) значительно снижены при подавленной экспрессии генов и маркеров активации кишечных макрофагов [72,176].

Исследования M. Gomez de Aguero и соавт. (2016) с использованием стерильных животных подтверждают существенное влияние материнской микробиоты на раннее постнатальное развитие врожденного иммунитета у потомства. В этом исследовании моноколонизация стерильных животных штаммом *E. coli* HA107 во время беременности влияла на численность врожденных кишечных лейкоци-

тов в раннем постнатальном периоде и увеличивала долю врожденных лимфоидных клеток (ILC) в тонком кишечнике и их общее число по сравнению со стерильным контролем, особенно клеток, относящихся к подмножеству NKp46⁺RORγ⁺ ILC3 [90].

Проведенные в последние годы исследования с использованием экспериментальных животных помогли внести определенную ясность в понимание того, каким образом кишечная микробиота в пределах нескольких дней колонизации программирует слизистую оболочку кишечника для поддержания сбалансированного иммунного ответа [69,71,87]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что в биологии макроорганизма на начальном этапе жизни происходят весьма обширные изменения в ответ на колонизацию микробиотой. Как отмечают S. El Aidy и соавт. (2016), макроорганизм сталкивается с антигенными стимулами, которые вызывают ответы, включающие активацию генов, ассоциированной с различными заболеваниями [73]. Поэтому аномальные сдвиги в процессе развития младенца в этой ранней быстро изменяющейся фазе могут иметь длительные последствия для состояния здоровья [58]. Исследователи предполагают, что в начале жизни имеется своеобразное критическое окно, в котором разрешена вся полномасштабная организация адекватного гомеостаза симбиоза макроорганизма с микробиотой. Нарушенные ответы на протяжении этого окна могут приводить к развитию патологии в дальнейшей жизни [44].

Большое значение в постнатальном периоде имеет процесс созревания пищеварительной системы, которая, подобно иммунной системе, должна быть подготовлена к формированию мутуалистических отношений с микробиомом. Исследования, проведенные с использованием экспериментальных животных, показали, что микробиота инициирует значительные изменения морфологии кишечника [235]. Эти изменения затрагивают архитектуру ворсинок, глубину крипт, пролиферацию стволовых клеток, плотность кровеносных сосудов, свойства слизистого слоя и созревание лимфоидной ткани, связанной со слизистой оболочкой.

У стерильных мышей ворсинки в дистальной части тонкой кишки длиннее и тоньше, чем у конвенциональных животных. Кроме того, при отсутствии микробиоты ворсинки характеризуются менее сложной сосудистой сетью, а кишечные крипты имеют меньшую глубину

и содержат меньше развивающихся стволовых клеток. У стерильных животных тоньше толщина слизи, а ее свойства изменены. У стерильных мышей также очень малое количество изолированных лимфоидных фолликулов, у них незрелые пейеровы бляшки и незрелые брыжечные лимфоузлы (MLN), а уровни иммуноглобулинов А (IgA), и антимикробных пептидов (AMP) ниже, чем у конвенциональных животных. У конвенциональных животных полисахарид А (PSA) из *Bacteroides fragilis* индуцирует распространение CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺-регуляторных Т-клеток (Treg), которые обладают противовоспалительным эффектом и подавляют иммунные ответы. И напротив, было показано, что сегментированные филаментные бактерии (SFB) индуцируют рост Т-хелперных 17 (TH17) клеток, которые оказывают провоспалительный эффект [235].

Микробиом играет критическую роль в продуцировании нутриентов и метаболизме макроорганизма и, таким образом, влияет на пищеварение, поглощение и запасание энергии. В дисбиотическом микробиоме в начале жизни может быть нарушен каждый из этих путей, которые связаны с развитием; незрелая микробиота не способна защитить кишечный барьер, что приводит к затуплению ворсинок, дегенерации слизи, повышению проницаемости кишечника и нарушению иммунных ответов. Такие повреждения кишечника могут приводить к дисфункции среды кишечника, хроническому системному воспалению, инфекционным заболеваниям и диарее, и каждый из этих факторов может нарушать траекторию развития ребенка. Дисбиоз может также нарушать метаболизм ключевых нутриентов, включая незаменимые аминокислоты, нарушая, тем самым, нормальное развитие ребенка. При нарушенном составе кишечного микробиома может изменяться нормальное продуцирование гормонов роста [214].

Центральное место в функционировании микробиома кишечника и его взаимодействии с макроорганизмом занимают слизистые слои. Толщина слизи зависит от концентрации микробиоты, которая регулирует продукцию муцинов специализированными клетками кишечника. Эта зависимость хорошо заметна на примере тонкой и толстой кишки. Обязательная кишечная микробиота, которая в неонатальном периоде в основном представлена бифидобактериями, активно разлагает сложные О-связанные гликаны (муцины) и формирует пул короткоцепочечных жирных кислот

(КЦЖК), которые являются токсичными для многих патогенов, но для эпителиоцитов служат важным источником энергии и противовоспалительным фактором.

Эпителиальные клетки толстой кишки используют КЦЖК, особенно бутират, который на 60–70% обеспечивает их энергией, что способствует укреплению барьера слизистой оболочки [78]. КЦЖК также регулируют метаболизм глюкозы и липидов и иммунную функцию [177]. Бутират, действуя как ингибитор гистон-деацетилазы, участвует в эпигенетическом контроле за продуцированием и поддержанием уровня регуляторных Т-клеток [177].

Огромное значение имеет формирование полноценного кишечного барьера, в большой степени зависящего от микробиоты. Как известно, главная функция кишечного барьера заключается в регуляции поглощения нутриентов, электролитов и воды из просвета кишечника в кровотока и в предупреждении прохождения патогенных микробов и токсинов [131]. Важно принимать во внимание, что регуляция обмена молекулами между средой и макроорганизмом посредством кишечного барьера влияет на равновесие между толерантностью и иммунитетом к одному или нескольким антигенам. Эти функции поддерживаются благодаря ряду структурных особенностей, включая слизистый слой и монослой эпителиальных клеток, взаимосвязанных посредством плотных соединений. Слизистый слой, содержащий sIgA и антимикробные пептиды, покрывает выстилку из эпителиальных клеток. Он облегчает транспорт нутриентов и служит защитой от бактериальной инвазии [121]. Кишечный барьер находится в тесной и постоянной взаимосвязи с кишечной микробиотой, нарушение которой может иметь серьезные последствия для поддержания ключевых барьерных функций [17].

Непроницаемость для микробов внутреннего слизистого слоя обеспечивается высокой концентрацией противомикробных пептидов и секреторных иммуноглобулинов, а также белками плотных соединений.

Плотные соединения (*tight junctions*) — это сложные белковые структуры, состоящие из трансмембранных белков — клаудина, оккулина и трикулина, которые соединяются с прилегающими плазматическими мембранами, образуя механическую связь между эпителиальными клетками и формируя, таким образом, барьер для прохождения между клетками [57]. Было показано, что структура кишеч-

ного барьера формируется у плода уже к концу первого триместра беременности [131]. Эпителиальные клетки с микроворсинками, бокаловидные и энтероэндокринные клетки появляются на 8-й неделе беременности, а плотные соединения обнаруживаются на 10-й неделе. Функциональное развитие кишечного барьера продолжается и после рождения, и на него значительное влияние оказывает диета [249]. Нарушение этого процесса, которое приводит к недоразвитию кишечного барьера, наблюдается у недоношенных детей, что предрасполагает к расстройству иммунитета. В начале жизни происходит перекрытие траекторий развития кишечной микробиоты и кишечного барьера. Кишечный барьер, действующий как защита, может быть модифицирован кишечной микробиотой или ее метаболитами. Механизм, лежащий в основе регуляции эпителиального барьера, весьма сложен и исследован только частично.

От состава микробиома зависит полноценность не только физического, но и психоневрологического развития ребенка. Изучением связи между развитием кишечника и мозга у младенцев является одной из областей современных исследований микробиома. Установлено, что ранняя колонизация микробиоты протекает параллельно с миграцией нейронов. Становление микробиома в течение первых 2-3-х лет жизни ребенка совпадает с критическими периодами роста мозга, миелинизации и синаптического очищения мозга. Поэтому оптимизация становления микробиома в раннем возрасте является важным фактором, способствующим физиологическому развитию мозга [108,209,223,256,269].

Таким образом, микробиомные процессы, происходящие в начале жизни, закладывают фундамент для формирования и поддержания здоровья ребенка. Поэтому необходимо совершенствование подходов к оптимизации условий для становления физиологического микробиома, регулирующего взаимоотношения между организмом и окружающей средой и способствующего оптимальной адаптации ребенка к внеутробным условиям жизни.

Любые изменения в становлении микробиома представляют собой серьезный риск развития заболеваний в раннем детском возрасте и хронизации многих из них в последующем.

Нарушения микробиома и их связь с развитием патологии детского возраста

В настоящее время все большее число специалистов рассматривают микробиом в каче-

стве модулятора заболеваний. В последние годы опубликован ряд работ, в которых достаточно подробно и убедительно описаны функциональные взаимосвязи нарушения микробиома (дисбиоза) с широким спектром патологических состояний у детей [3,4,18,137,160,187,199,207,216,32,214].

Если у взрослых и детей старшего возраста развитие дисбиотических нарушений обусловлено модификацией уже сформировавшегося микробиома, то у детей раннего возраста дисбиозы развиваются на фоне нарушения природных, весьма хрупких механизмов первичного становления микробиоты. Неонатальные микробиомные расстройства очень быстро хронизируются, и патологический микробиом, сформированный в раннем возрасте, в дальнейшем достаточно сложно поддается нормализации.

Поскольку становление микробиома младенца происходит в неразрывной связи с онтогенетическим развитием мукозального и системного иммунитета, при прогрессировании дисбиоза происходят нарушения не только в составе микробиоты, но и в ассоциированной с ней системе иммунного ответа на микробные антигены.

Дети, находящиеся на искусственном или раннем смешанном вскармливании, лишены защитных факторов женского молока. У таких младенцев значительно чаще наблюдается развитие дисбиозов, аллергии и другой патологии. Установлено, что атипичная колонизация кишечника в первые недели жизни младенца повышает восприимчивость его организма к иммунным и метаболическим болезням [149,188]. В частности, замена естественного питания ребенка введением искусственных смесей приводит к нарушению синтетической и обменной функций микробиоты и ухудшению снабжения эпителия кишечника трофическими и энергетическими субстратами. Модификация состава микробиома приводит к перегрузке несформированного иммунитета ребенка микробными антигенами, что может способствовать формированию неадекватного иммунного ответа, развитию воспаления и метаболических расстройств.

Поскольку ключевую роль в формировании микробиома младенца играет микрофлора матери, состояние микробиомной системы женщины является основным фактором, определяющим как становление у ребенка физиологического микробиома, так и развитие дисбиотических нарушений. Иммунологически незрелый организм новорожденного в неона-

тальном периоде, то есть в период наиболее активного формирования его собственной микробной экосистемы, оказывается полностью зависимым от функционирования индигенной микробиоты матери. Ее здоровая ротовая, вагинальная, кишечная, кожная микрофлора при поддержке иммунных, микробных и пребиотических факторов грудного молока, способствующих селективной пролиферации в биотопах ребенка наиболее физиологических для его организма микробов-симбионтов, способствует становлению у новорожденных физиологического микробиома и благополучной постнатальной адаптации их организма [4,14,16,18,19,88,188,198].

В то же время патологические изменения микробиома матери являются источником инфицирования ребенка микрофлорой, опасной для его здоровья. Это свидетельствует о необходимости ответственного отношения женщины и наблюдающего ее врача к состоянию микробиома с целью своевременного предупреждения развития или усложнения дисбиотических нарушений.

В связи с чрезвычайно сложным, мультифакторным и многоэтапным процессом физиологической микробной колонизации новорожденные и дети раннего возраста представляют наиболее уязвимый контингент населения относительно серьезности последствий расстройств микробиомного характера. Даже микрофлора здорового ребенка, получающего молоко матери, подвержена выраженной изменчивости. Однако при естественном вскармливании дети получают с женским молоком широкий спектр иммунных и микробиологических факторов защиты, оптимизирующих становление у них здорового микробиома и эффективной иммунной системы.

Огромный биологический потенциал микробиома и его уникальная роль в формировании и поддержании здоровья ребенка свидетельствует о необходимости усиления внимания ученых и практикующих врачей к вопросу оптимизации процесса становления микробной системы в пери- и постнатальном периодах и сохранения ее в здоровом состоянии в дальнейшем.

Серьезные изменения микробиома на раннем этапе его формирования являются наиболее опасными, поскольку могут привести к неблагоприятным последствиям не только в детском возрасте, но и на более позднем этапе жизни человека. В частности, высказано предположение, что повреждение микробиома

в раннем детском возрасте вследствие лечения антибиотиками значительно увеличивает риск развития воспалительных заболеваний кишечника в зрелом возрасте [198,226,230,258].

Чрезвычайно важно влияние факторов окружающей среды на интестинальную колонизацию детей, рожденных путем операции кесарева сечения. У этих младенцев, как показано в ряде исследований, отсрочено становление стабильной бифидофлоры, наблюдается высокий уровень условно-патогенных бактерий видов *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus haemolyticus* [15,17,228]. В результате такой микробной контаминации нарушаются процессы иммунологической адаптации, снижается защитный барьер кишечника и развивается воспаление.

Установлено, что формирование кишечного микробиома на ранних этапах роста малыша имеет большое значение в профилактике ожирения [228]. В некоторых исследованиях были идентифицированы различия в составе микробиома, связанные с весом тела [174]. Так, в лонгитудинальном исследовании, проведенном М. Kalliomaki и соавт. (2008) с помощью современных молекулярно-генетических методов (FISH) и проточной цитометрии, показана связь между снижением младенческих видов бифидобактерий у детей на первом году жизни и развитием ожирения у них в возрасте семи лет. Оказалось, что у детей с избыточной массой тела в возрасте 6 и 12 месяцев уровень младенческих видов бифидобактерий (*B. breve*, *B. infantis* и *B. longum*) был достоверно ниже, чем у детей с нормальной массой тела. Также у детей, развивших ожирение в семилетнем возрасте, уровень бактерий вида *Staphylococcus aureus* на первом году жизни был значительно выше по сравнению с детьми, которые к школьному возрасту имели нормальные показатели массы тела [127].

Физиологическое заселение биотопов ребенка микробиотой играет важную роль в предупреждении аллергии [95,105]. В ряде исследований описан состав микробиома у младенцев с развитыми аллергическими расстройствами [38,124,197].

Исследования А. Shreiner и соавт. (2008) показали заметные различия в составе кишечной микрофлоры здоровых и лиц с аллергией детского возраста [232]. Нормальная микрофлора тормозит процессы декарбоксилирования пищевого гистидина, уменьшая, таким образом, синтез гистамина, что снижает риск

пищевой аллергии у детей. Антиаллергические свойства полноценного микробиома дополняются мощной барьерной функцией приэпителиальной биопленки, препятствующей проникновению через кишечную стенку в кровотоки пищевых аллергенов и токсических веществ.

Проведенные эпидемиологические исследования показали более высокий риск развития аллергических заболеваний у детей, рожденных путем кесарева сечения [105]. Причиной этого может быть колонизация кишечника младенцев микрофлорой кожи либо госпитальной микрофлорой, например, условно-патогенными бактериями родов *Staphylococcus* и *Acinetobacter*, избыточные популяции которых нарушают нормальное становление иммунной системы. Также негативное значение имеет позднее начало грудного вскармливания младенцев и профилактическое назначение родильнице антибактериальных препаратов.

Несколько эпидемиологических исследований показали, что микрофлора атопических и неатопических младенцев различна. В исследовании М.А. Johansson и соавт. (2011) младенцы неаллергических родителей чаще были колонизированы лактобациллами, что свидетельствует о роли материнской микрофлоры в защите от аллергических заболеваний. Установлено, что в составе микробиома кишечника здоровых детей, как правило, преобладают бифидобактерии видов *B. longum* и *B. breve*, а у детей с экземой чаще наблюдается колонизация взрослого типа с доминированием вида *B. adolescentis*. У новорожденных с колонизацией кишечника бактериями видов *Staphylococcus aureus* и *Clostridium difficile* исследователи наблюдали развитие атопии в более позднем детстве [120].

Формирование кишечной микробиоты обеспечивает исходный и сильный источник стимулов для макроорганизма. Путь для первых аллергических реакций часто возникает в желудочно-кишечном тракте, и пищевая аллергия представляет собой обычную проблему у детей с атопической экземой. Нарушение барьерных функций в слизистой оболочке кишечника ведет к усиленному проникновению антигенов через мукозальный барьер и к изменению путей переноса. Это приводит к формированию искаженных иммунных ответов и высвобождению провоспалительных цитокинов с дальнейшим расстройством барьерных функций. Такое усиленное воспаленное состояние в свою очередь приводит к увеличению кишечной проницаемости,

и в результате получается порочный круг самоусиливающихся аллергических ответов и более стабильной дисрегуляции иммунных реакций в ответ на антигены у генетически восприимчивых индивидуумов.

Ведущей причиной неонатальной смертности и детской инвалидности являются преждевременные роды. Недоношенные новорожденные, отличающиеся незрелостью пищеварительного тракта и недостаточной подготовкой слизистых к заселению их физиологической микрофлорой, составляют группу повышенного риска по развитию некротического энтероколита, сепсиса, менингита и других серьезных заболеваний с высокой степенью летального исхода [137,159].

За счет осуществления ряда организационных мероприятий в системе охраны здоровья матери и ребенка, создания в родильных домах отделений реанимации и блоков интенсивной терапии и их оснащения современным оборудованием, удалось добиться значительного снижения показателя младенческой смертности. Но это породило новые сложные проблемы, связанные с широким использованием инвазивных диагностических и лечебных методов. В результате появились новые формы нозокомиальных инфекций, в частности бактериемии, ассоциированные с использованием катетеров, и пневмонии, развивающиеся после искусственной вентиляции легких.

У недоношенных детей намного выше риск развития осложнений после рождения, включая некротический энтероколит. Полагают, что фактором риска развития некротического энтероколита является нарушенная кишечная микробиота, способствующая повышенной восприимчивости недоношенных детей к системным инфекциям [37,53,61,180,182,192, 228,261].

Некротический энтероколит (NEC) — это опасное для жизни заболевание, вызывающее некроз кишечника, которое может поражать и другие органы, включая мозг, последствия чего еще серьезнее, чем повреждения пищеварительного тракта. NEC поражает 5–10% младенцев, которые родились с весом менее 1500 г. Несмотря на успехи в уходе за младенцами, это заболевание является фатальным приблизительно в 30% случаев [82] и ассоциируется с длительной интеллектуальной недееспособностью.

По данным M. Hallstrom и соавт. (2004), в составе кишечного микробиома новорожденных с NEC в большой концентрации содержались условно-патогенные микроорганизмы родов *Enterococcus* и *Candida*, которые, по мне-

нию исследователей, могут играть важную этиопатогенетическую роль в течении заболевания. Причем микробиом младенцев, рожденных преждевременно естественным путем, содержал намного меньшие популяции условно-патогенных микроорганизмов по сравнению с недоношенными детьми, рожденными методом кесарева сечения [99].

Достаточно эффективным средством профилактики NEC является грудное молоко, способствующее заселению кишечника полезной микрофлорой, оказывающей оздоровительную функцию на слизистую оболочку и повышающей защитную функцию организма.

Недоношенные дети часто рождаются путем кесарева сечения, получают антибиотики и могут иметь проблемы с кормлением. К тому же, недоношенные младенцы имеют функционально незрелый пищеварительный тракт с низким уровнем кислотности в желудке вследствие недостаточной секреции желудочного сока и требуют более частого кормления. Эти обстоятельства ведут к повышенному содержанию потенциально патогенных бактерий в желудочно-кишечном тракте и меньшему микробному разнообразию у таких детей по сравнению с доношенными детьми [27,48].

Низкая масса тела при рождении является важным фактором риска неонатальной смертности и развития различных заболеваний, что обусловлено незрелостью иммунной системы и барьерных механизмов желудочно-кишечного тракта младенцев, а также частым использованием инвазивных диагностических и лечебных процедур.

У недоношенных новорожденных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, развивается особая микробная флора, которая значительно модифицирована в направлении повышения уровня условно-патогенных видов по сравнению с микробиотой доношенных младенцев. По данным J.C. Madan и соавт. (2012), в составе микробиома недоношенных новорожденных среди факультативных анаэробов преобладают стафилококки видов *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*, энтеробактерии рода *Klebsiella* и энтерококки, а среди облигатных анаэробов преимущественно встречаются клостридии [159].

При нарушении становления микробиома кишечника выделенный с желчью прямой билирубин подвергается ферментативному воздействию бета-глюкуронидазой кишечной стенки с образованием токсичного неконъюги-

рованного (непрямого) билирубина. Последний, всасываясь в кишечнике, поступает в кровоток и может увеличивать интоксикацию при желтухе, что особенно опасно у новорожденных при еще функционирующем венозном (аранциевом) протоке [188]. Также нарушаются процессы всасывания кальция и железа, синтеза многих витаминов (никотиновой и фолиевой кислот, тиамина, биотина, цианокобаламина, витаминов К, С), усвоения витаминов D и E.

Важно учитывать, что в случае дестабилизации микробиома происходит снижение его детоксикационной способности, что значительно увеличивает нагрузку на печень ребенка, может привести к повреждению гепатоцитов и развитию печеночно-билиарной патологии.

Серьезной проблемой неонатологии и педиатрии являются детские инфекции. Как известно, детский организм имеет большую восприимчивость к инфекционным факторам, так как существенно отличается от организма взрослого человека по структуре и функциям различных органов и систем, непрерывными морфофункциональными перестройками, связанным с развитием и ростом организма. Среди причин смертности у детей, по данным ВОЗ, на долю инфекционных болезней приходится около 63% [1,15].

Инфекционная патология плода и новорожденного заняла одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности в неонатальном периоде. Лечение новорожденных с перинатальными инфекциями антибактериальными препаратами, традиционно используемыми в неонатологии (преимущественно цефалоспорины и аминогликозидами третьего поколения), приводит к выраженным нарушениям процесса колонизации кишечника. При этом наблюдается заселение кишечника бактериями, обладающими устойчивостью к используемым антибиотикам (энтеробактериями, энтерококками, стафилококками и др.), а также грибами [11,12].

Условно-патогенные грибы рода *Candida*, которые значительно стимулируются медикаментозной терапией, особенно антибиотиками, часто становятся угрозой жизни недоношенных детей. Опасность неонатальных кандидозов заключается в высоком патогенном потенциале возбудителей, их способности вызывать у недоношенных детей сепсис и тяжелые неврологические заболевания [34,159,163,187].

Риск инвазивных микозных инфекций значительно выше у недоношенных детей с очень малой массой тела при рождении, которые

в комплексе интенсивной терапии получают антибиотики. С применением метагеномного анализа микробиома недоношенных новорожденных с малой массой тела установлена высокая концентрация в составе их кишечного биоценоза агрессивных видов грибов рода *Candida*, характеризующихся высокой инвазивной активностью [145,165].

В биоценозе детей с очень низкой массой тела после проведенной антибиотикотерапии отмечается бедное видовое разнообразие бактериальной флоры с преобладанием антибиотикорезистентных бактерий, в частности представителей видов *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecium*, которые во многих случаях становятся этиологическим фактором развития сепсиса [159,161,180,218].

В настоящее время не существует ни одного антибактериального средства, которое действовало бы исключительно на патогенные микроорганизмы, не затрагивая индигенную флору. Ассоциированные с приемом антибиотиков нарушения микробиоценоза кишечника, сопровождающиеся снижением колонизационной резистентности организма, создают благоприятные условия не только для инфицирования больного экзогенными нозокомиальными штаммами, но и для повышения вирулентности условно-патогенных представителей аутофлоры.

Исследования группы ученых из Вагенингского университета (Нидерланды) показали, что использование антибиотиков у матери или ребенка препятствует формированию нормального микробиома, даже при наличии грудного вскармливания младенца. У этих детей в составе кишечной микрофлоры преобладали энтерококки, клостридии и эшерихии при полном отсутствии бифидобактерий [76].

Частое использование антибиотиков в детском периоде ассоциируется с повышенным риском устойчивости к антибиотикам [185], что, возможно, из-за изменений в микробиоме может predispose индивидуумов к повышенному риску заболеваний, включая ожирение [30] и воспалительные заболевания кишечника [270].

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) — еще один пример негативного воздействия антибиотиков на организм младенца. Этиологическим фактором ААД большинство исследователей считают клостридии, в частности вида *Clostridium difficile*. Эти микроорганизмы вызывают около 10–20% всех случаев ААД [23,64].

Французские ученые, основываясь на результатах своих исследований, пришли к выво-

ду, что к колонизации новорожденных кластридиями не всегда приводит антибактериальная терапия. Этими микроорганизмами насыщена сама госпитальная среда, которая в большинстве случаев является источником колонизации детей [80]. Напротив, по данным S. Matsuki и соавт. (2005), инфицирование новорожденного кластридиями в родильном доме происходит от матери. Установлено, что 50–70% новорожденных могут быть бессимптомными носителями вида *Clostridium difficile*, что связывают с низкой колонизационной резистентностью кишечника детей раннего возраста [169]. Прием антибиотиков может селективно увеличивать агрессивный потенциал кластридий и способствовать развитию болезни.

Установлено, что помимо *Clostridium difficile*, возбудителями ААД у новорожденных и детей раннего возраста могут быть и другие микроорганизмы, например представители видов *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella sp.*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida* и др. [228]. Причем, по данным Y.G. Kim и соавт. (2017), некоторые виды кластридий эффективно защищают пищеварительный тракт младенца от колонизации патогенами [133].

Эпидемиологические исследования, проведенные в Дании, однозначно свидетельствуют в пользу того, что применение в раннем детстве антибиотиков является неблагоприятным прогностическим фактором развития некоторых воспалительных заболеваний кишечника. 500 тыс. новорожденных были включены в проспективное длительное исследование, в течение которого учитывались число проведенных курсов и объем антимикробной терапии. Анализ результатов показал, что у младенцев, получавших антибиотики в первые годы жизни, в дальнейшем существенно возрастает заболеваемость болезнью Крона. Кроме того, этот риск увеличивается пропорционально количеству курсов антибиотикотерапии [112].

Несмотря на спасательные функции антибиотиков, имеются данные, что раннее и повторное использование антибиотиков, а возможно и других медикаментов, в детском возрасте является важным фактором, воздействующим на состав микробиома, что может повышать риск будущих заболеваний.

Состояние микробиома ребенка в значительной степени связано с риском развития в дальнейшем многих серьезных заболеваний, в частности хронических заболеваний кишечника, эндокринной, аутоиммунной, аллергиче-

ской и другой патологии. Особое внимание специалистов привлекают исследования связи микробиомных изменений у детей с развитием психической патологии. Например, с различиями в составе микробиома ассоциируют аутизм [108,209,223,245,278].

Известно, что мозг в детском возрасте обладает огромной метаболической способностью; он составляет 5–10% от общей массы тела, отвечает почти за 50% базовой метаболической энергии тела и поэтому особенно чувствителен к пониженному потреблению энергии [214]. Благодаря способности сообществ кишечной микробиоты регулировать количество поступающей энергии, микробиом может играть регуляторную роль в развитии нервной системы на протяжении первых лет жизни ребенка. Параллельное созревание как микробиома, так и ЦНС в начале жизни свидетельствует о возможности путем оптимизации микробиомных процессов способствовать физиологическому развитию нервной системы у детей [223,269].

Имеются сведения, что микробиом играет роль в иммунном ответе при вакцинации [63,279]. Более высокие относительные количества бактерий типов *Actinobacteria* и *Firmicutes* ассоциировались с более сильным гуморальным и клеточным ответом при введении вакцины, тогда как относительно высокие количества *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* ассоциировались с пониженными ответами [102,109].

Результаты многочисленных исследований последнего десятилетия убедительно свидетельствуют о том, что становление у ребенка здорового микробиома является важнейшим фактором формирования нормальной иммунной системы и предупреждения многих хронических болезней. Поэтому мероприятия, направленные на оптимизацию микробиомных процессов в раннем детстве, вызывают все больший интерес у микробиологов, неонатологов и педиатров.

Современные подходы к оптимизации процесса формирования микробиома у детей и его поддержания

Особое место среди средств, используемых для оптимизации становления здорового микробиома в раннем детском возрасте, занимают пробиотики.

Еще в XVIII веке в Нидерландах было предложено для кормления грудных детей, страдающих расстройством пищеварения, использовать сквашенную пахту. Позже появился ряд продуктов детского питания, которые целенаправленно

обогащались живыми клетками лактококков [31]. С развитием микробиологии и методов бактериальной терапии все возрастающее количество данных, подтверждающих благотворное воздействие лактобацилл и бифидобактерий на здоровье грудных детей, способствовало появлению широкого ассортимента продуктов детского питания, содержащих эти микроорганизмы [144].

В последние годы использование пробиотиков в неонатологии и педиатрии значительно расширилось. Появились результаты исследований, которые демонстрируют благоприятное влияние отдельных пробиотиков на течение ряда заболеваний кишечника, показана целесообразность их использования при диарее, пищевой аллергии и других видах патологии [8,12,15,37,53,135,140,180,237,258,281].

Несмотря на сложность и хрупкость процесса формирования постнатального микробиома, находящийся в стадии становления микробный орган новорожденного при использовании адекватной терапии значительно легче вернуть к нормальному процессу, чем восстановить уже сформировавшиеся микробиомы детей старшего возраста и взрослых.

Выбор пробиотика для новорожденных и детей раннего возраста играет ключевую роль в получении позитивного результата. «Детский» пробиотик должен обладать рядом биологических характеристик, прежде всего, убедительно доказанной безопасностью. С целью предупреждения отдаленных нежелательных результатов влияния на здоровье ребенка, следует воздержаться от рутинного использования многих пробиотиков, содержащих виды микроорганизмов, не типичные для базового состава микробиома ребенка, а также дополнительные ингредиенты немикробного происхождения. Важное значение имеет оптическая конфигурация молочной кислоты, образуемой при ферментации лактозы пробиотическими бактериями. Известно, что физиологичной для организма человека любого возраста является L(+)-молочная кислота. Напротив, D(-)-молочная кислота хуже переносится организмом человека, так как она сначала преобразуется под действием фермента дегидрогеназы D-2-гидрокси кислот и только после этого ассимилируется организмом [19]. Поступление в организм ребенка D(-)-лактата вызывает опасность развития ацидозов, особенно у маленьких детей [208,209,252].

В настоящее время целесообразность использования пробиотиков для оздоровления

микробиома новорожденных и детей раннего возраста продемонстрирована результатами многочисленных исследований.

Наиболее часто в неонатологии и педиатрии используют пробиотики на основе сахаролитических бактерий родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, что, прежде всего, определяется непатогенным профилем этих микроорганизмов. Кроме того, пробиотики такого состава обладают рядом других полезных свойств. К ним, в частности относятся детоксикация ксенобиотиков [12,171], биосинтез витаминов [14,13,15,101], полезные метаболические эффекты [17,19,135,181], положительное влияние на транзит содержимого кишечника [170], конкуренция с патогенными микробами за нутриенты и сайты связывания [19,47], модуляция иммунного ответа [19,173].

Возрастающий интерес вызывает возможность использования пробиотиков для профилактики развития NEC, который является одной из основных причин смертности у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [37,53,140,180,194,254]. Это заболевание быстро поражает слизистую оболочку кишечника и может стать основанием для удаления его части. Достаточно эффективным средством профилактики NEC является грудное молоко, способствующее заселению кишечника полезной микрофлорой, оказывающей оздоровительную функцию на слизистую оболочку и повышающей защитную функцию организма. Для усиления благоприятного воздействия грудного молока целесообразно энтеральное использование пробиотиков. У новорожденных, которые не получают грудного молока, профилактика развития NEC за счет обогащения рациона питания пробиотическими добавками, оптимизирующими процесс формирования здорового микробиома, является крайне необходимой. Многие исследования показали целесообразность использования пробиотиков для этой цели [53,89,140,147,157,194,217,218,224,254,255].

Метаанализ девяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которые были включены 1425 недоношенных новорожденных, показал, что энтеральное введение пробиотиков значительно уменьшает количество случаев тяжелого NEC у детей и, кроме того, приводит к достоверному снижению смертности от этого заболевания детей с массой тела при рождении менее 1000 г [22]. Авторы исследования уверены в необходимости

широкого использования пробиотиков в профилактических целях у недоношенных детей.

Рандомизированное исследование, проведенное на Тайване среди 367 детей с очень низкой массой тела при рождении, показало, что ежедневное двукратное назначение пробиотика, содержащего штаммы видов *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium infantis*, на фоне грудного вскармливания снижает частоту и тяжесть NEC [157].

В другом плацебо-контролируемом исследовании в перинатальном центре Shaare Zedek (Израиль) из 72 младенцев с очень низкой массой тела, получавших пробиотическую смесь, состоящую из представителей видов *Bifidobacterium infantis*, *B. bifidum* и *Streptococcus thermophilus*, у 3 (4%) был диагностирован NEC. В то же время в группе контроля, состоящей из 73 детей, находившихся на грудном или смешанном вскармливании, заболели 12 (16,4%) детей. При этом тяжелая форма NEC (стадия 2 или 3 по Bell) в пробиотической группе развилась у 1 ребенка из 72 (1%), а в группе контроля диагностировано 10 таких случаев среди 73 пациентов (14%) ($P=0,013$) [37].

В обзоре, выполненном японскими учеными, суммированы данные клинических исследований, касающихся пользы от применения у недоношенных новорожденных пробиотического штамма *Bifidobacterium breve* M-16V [271]. Для оценки защитного эффекта данного пробиотического штамма в отношении профилактики развития NEC и других инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных было проведено клиническое исследование с участием 338 детей, родившихся с очень низкой массой тела (общая продолжительность исследования составила пять лет). Пациентам назначался пробиотик *B. breve* M-16V в дозе 10^9 КОЕ/сутки с первых часов после рождения, группу контроля составили 226 недоношенных детей, не получавших пробиотик. Как оказалась, частота NEC и общая частота инфекционных заболеваний была статистически достоверно меньше в группе применения бифидобактерий по сравнению с контролем [271].

G. Deshpande и соавт. (2007) на основании метаанализа рандомизированных контролируемых исследований показали, что профилактическое использование пробиотиков у недоношенных новорожденных снижает заболеваемость NEC на 30% [61].

Таким образом, результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о том, что назначение пробиотиков на основе

физиологических бактерий является весьма эффективной мерой профилактики NEC и других инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных.

Показано позитивное влияние отдельных пробиотиков на динамику роста и веса детей. Например, в двойном слепом исследовании, выполненном с участием 105 младенцев в возрасте 0–2 месяца, было показано, что дети, которым давали молочную смесь, содержащую пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 в концентрации 10^7 клеток/г, лучше росли и набирали вес по сравнению с детьми, которых кормили той же смесью, но без добавления пробиотика [248]. В другом исследовании было показано, что ферментированное молоко, содержащее лактобациллы вида *L. acidophilus* (10^8 клеток/г), улучшало показатели роста и веса детей [221]. Авторы объясняют полученные данные увеличением конверсии пищи и, как результат, улучшением усвояемости пищевых ингредиентов.

Результаты плацебо-контролируемых исследований показали, что у доношенных новорожденных, получающих с первого дня жизни пробиотик, содержащий лактобациллы вида *Lactobacillus plantarum*, наблюдалась колонизация слизистых молочнокислыми бактериями, которые подавляли пролиферацию условно-патогенной грамотрицательной флоры, преобладающей у детей, получающих плацебо [213].

Доказана клиническая эффективность отдельных пробиотиков в лечении непереносимости лактозы [201], ААД [19,23,33,64,123], атопических заболеваний [77,114,122,124,125,126,211,240], ротавирусного гастроэнтерита у детей [195].

По данным метаанализа, проведенного G. Verpaola Aronte и соавт. (2013), пробиотики могут быть эффективными при хронической (персистирующей) диарее у детей. Включение пробиотиков на основе физиологических бактерий в схему лечения способствовало сокращению кратности стула и длительности заболевания. Неблагоприятных побочных эффектов используемых пробиотиков в исследовании не выявлено [36].

В Кокрановском систематическом обзоре [123] показана эффективность некоторых пробиотиков в профилактике развития ААД у грудных детей. Анализ 16 исследований, в которых участвовали 3432 ребенка, позволил сделать вывод, что дозы пробиотических бактерий выше 5×10^9 клеток в сутки достоверно снижают риск развития ААД у детей грудного возраста.

Профилактический эффект в отношении острых кишечных заболеваний у младенцев в ряде исследований показали бифидосодержащие пробиотики [23,237]. Авторы подчеркивают штаммо- и дозозависимый эффект используемых препаратов.

Использование трехштаммовой пробиотической смеси показало повышение эффективности лечения детей раннего возраста, что выражалось в уменьшении остроты диареи и продолжительности пребывания детей в стационаре [605].

По данным L. Vitetta и соавт. (2014), использование пробиотиков при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в генезе которых имело значение воспаление, в большинстве случаев оказывало положительный эффект [251]. По данным X.L. Liu и соавт. (2013), назначение пробиотиков детям раннего и дошкольного возраста снижало вероятность возникновения у них диареи [158].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 742 госпитализированных детей I. Hojsak и соавт. (2010) показали снижение риска внутрибольничных инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей в группе детей, получавших ежедневно пробиотический штамм вида *Lactobacillus rhamnosus* в 100 мл кисломолочного продукта [104]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном S. Szazawal и соавт. (2010) с участием 624 детей 1–4 лет, в группе детей, получавших с молоком в течение года культуру *Bifidobacterium lactis*, показано снижение заболеваемости дизентерией и респираторными инфекциями нижних дыхательных путей [225]. По данным систематического обзора J.A. Applegate и соавт. (2013), включение пробиотиков в терапию острой диареи у детей младше пяти лет сокращало длительность диареи и кратность стула, начиная со второго дня заболевания [26]. По данным N. Phavichitr и соавт. (2013), использование пробиотика на основе представителей видов *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* в терапии детей, госпитализированных в стационар по поводу острой диареи, сокращало сроки их госпитализации [202]. Метаанализ H. Szajewska и соавт. (2013), в котором было проанализировано 15 рандомизированных клинических испытаний с участием 2963 детей с острым гастроэнтеритом, показал, что включение в терапию пробиотического штамма

Lactobacillus rhamnosus (LGG) снижало длительность диареи [238].

Показано, что отдельные пробиотики на основе лактобацилл способны уменьшить риск гастроинтестинальной колонизации грибами рода *Candida* и позднего сепсиса у недоношенных новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии. Дети, принимающие пробиотики, характеризовались также меньшей частотой неврологических нарушений на первом году жизни по сравнению с контрольной группой [215].

Все больше появляется данных о более высокой эффективности поливидовых пробиотиков. Клинические исследования показали, что они оказались более действенными при лечении детей с ААД [242].

Согласно современным рекомендациям, все больные, получающие антибиотики, должны пройти курс пробиотической профилактики. Бесспорно, данные рекомендации должны основываться на результатах экспериментального и клинического изучения чувствительности пробиотических микроорганизмов к различным антибактериальным препаратам. В некоторых исследованиях показано, что прием пробиотика на основе молочнокислых бактерий способен предотвратить снижение популяций кишечных лактобацилл, связанное с применением антибиотиков [33,103,140,204,243,282]. В других сообщениях подчеркивается, что одновременный прием антибиотиков с пробиотиками возможен только с учетом резистентности пробиотических микроорганизмов к используемым антибактериальным препаратам. В этом отношении более эффективными являются поливидовые пробиотики [1,138,175].

На базе кафедры детских инфекций Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца проведено исследование, в котором изучали эффективность включения отечественного мультипробиотика «Симбитер®» в комплексное лечение детей с инфекционной патологией (гнояный менингит, лакунарная ангина, пневмония). Контрольной группе детей (n=36) назначали стандартную терапию основного заболевания, в том числе и антибактериальные средства (пенициллин, цефтриаксон, цефотаксим). Основная группа (n=34) дополнительно получала мультипробиотик «Симбитер®», который отличается резистентностью к наиболее распространенным антибактериальным средствам. Препарат назначался на весь период антибиотикотера-

пии и в течение 10 дней после ее отмены. Применение мультипробиотика «Симбитер®» позволило уменьшить выраженность основных побочных симптомов антибиотикотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, боль в животе, метеоризм, рвота), что позволило авторам исследования сделать вывод о целесообразности его включения в комплексную терапию инфекционных заболеваний [1].

Частой проблемой у детей первых месяцев жизни являются кишечные колики. В подавляющем большинстве случаев колики возникают вследствие приспособления желудочно-кишечного тракта ребенка к новым условиям [266]. Поскольку при частых коликах у детей выявляются нарушения в становлении кишечной микробиоты, предлагается введение в рацион пробиотических смесей [231].

Исследование итальянских ученых из Туринского университета показывает позитивное воздействие отдельных пробиотических лактобацилл на состояние новорожденных и детей первых месяцев жизни при кишечных коликах. Похожие результаты показали и другие исследования [98,113]. Так, пробиотики на основе молочнокислых бактерий, наряду с уменьшением интенсивности кишечных колик, уменьшали частоту срыгиваний и рвоты, благоприятно влияли на перистальтику кишечника недоношенных новорожденных.

F. Savino и соавт. (2007) было установлено, что в кишечной микрофлоре детей, страдающих коликами, в гораздо меньшем количестве содержатся молочнокислые бактерии и чаще встречаются анаэробные грамотрицательные прокариоты. Семидневный курс использования лактобациллярного пробиотика в рандомизированном слепом проспективном исследовании показал значительное снижение симптомов проявления колик у 95% младенцев по сравнению с контрольной группой детей, где только 7% ответили на терапию симетиком ($p < 0.001$) [224].

Исследования показали, что грудное вскармливание и добавление пробиотиков на основе бифидобактерий может поддержать оптимальный состав микробиома кишечника и улучшить ответ на вакцины в раннем детском возрасте. Установлено, что дисбиозная микробиота путем модификации механизмов развития Т-лимфоцитов может непрямым образом изменять ответ на введение вакцин. M.N. Huda и соавт. (2014) подчеркивают, что пробиотики при вакцинации особенно полезны детям

раннего возраста, которые подвержены частым инфекционным заболеваниям, госпитализациям и назначению антибиотиков, повреждающих микробиом ребенка [109].

Результатами отдельных исследований продемонстрировано, что преобладание бифидобактерий в составе микробиома кишечника у детей раннего возраста может стимулировать развитие вилочковой железы и иммунологические ответы как на пероральные, так и на парентеральные вакцины. В то же время уменьшение количества бифидобактерий и увеличение популяций условно-патогенных микроорганизмов способствует возникновению системного воспаления, развитию иммуносупрессии и менее выраженному ответу на введение вакцин [109,175].

Одной из важнейших медицинских проблем остается предупреждение развития у детей аллергических заболеваний. Клинические испытания, касающиеся профилактики аллергии с помощью пробиотиков, оказались успешными.

Предполагается, что предрасположенность ребенка к аллергии определяется физиологичностью микробиома. A. Shreiner и соавт. (2008) показали заметные различия в составе кишечной микрофлоры здоровых и лиц с аллергией и возможность облегчения проявлений аллергии при использовании некоторых пробиотиков [232].

Рядом исследований показана возможность профилактики развития атопических заболеваний у младенцев путем приема пробиотиков как матерью в период беременности, так и ребенком после его рождения [67,122,135, 196,210].

Показано, что противоаллергическая эффективность пробиотиков значительно повышается у детей, получающих грудное молоко, особенно если пробиотики принимали также их матери в периоды беременности и грудного кормления [67]. Женское молоко содержит важные иммунорегуляторные факторы, например TGF- β и IgA, которые могут защищать младенца от развития аллергических заболеваний [212]. Биологические механизмы, ответственные за такие свойства грудного молока, изучены еще недостаточно и требуют дальнейших исследований.

В комбинированных исследованиях с пренатальным и постнатальным применением пробиотиков наблюдалось значительное уменьшение общего проявления экземы и/или IgE-ассоциированной экземы в 6 из 9 опубликованных рандомизированных клинических исследованиях, выполненных с участием детей в возрасте до двух лет [67,124,

132,142,186,263]. В трех исследованиях таких эффектов не наблюдалось [21,111,139].

В проведенном в 2012 г. метаанализе было обнаружено значительное уменьшение риска заболевания экземой у детей 2–7-летнего возраста при использовании женщинами во время беременности пробиотических лактобацилл по сравнению с плацебо и пробиотиками другого состава [65].

В двух других исследованиях с использованием различных пробиотических смесей получено уменьшение случаев экземы через год [132] и через три месяца соответственно [186].

К. Wickens и соавт. (2008) исследовали эффект двух видов пробиотиков по отношению к плацебо и показали, что штамм *L. rhamnosus* HN001 значительно снижал случаи экземы и IgE-ассоциированной экземы на втором году, однако он не влиял на состояние сенсibilизации [264].

По данным S.I. Woo и соавт. (2010), 12-недельный прием *L. Sakei* KCTC 10755BP маленькими детьми также приводил к понижению SCORAD (scoring of atopic dermatitis — шкала атопического дерматита) и уменьшению активности заболевания в три раза по сравнению с детьми, которым давали плацебо [265].

Анализ результатов известных исследований подтверждает значительные различия пробиотиков относительно их биологической активности. Следовательно, при планировании клинических испытаний необходим тщательный анализ не только видового, но и штаммового состава пробиотиков.

Необходимо отметить, что, несмотря на положительный эффект ряда пробиотиков, некоторые исследователи наблюдали также увеличение случаев астма-подобных симптомов через два года [139] и через семь лет после завершения приема пробиотиков [126]. Это указывает на то, что было бы очень важно наблюдать за испытуемыми группами на протяжении нескольких лет с целью выяснения длительности влияния пробиотиков на состояние здоровья детей.

При применении пробиотического штамма *L. paracasei* F19 было получено уменьшение общих случаев экземы после 13 месяцев [260]. В целом эти исследования позволяют утверждать, что одно только постнатальное применение пробиотиков может быть недостаточным для понижения частоты клинических симптомов аллергических заболеваний и свидетельствуют, что ранний период жизни, когда можно оказывать влияние на микробиом и иммунную функцию, начинается еще до рождения.

Из-за различий в построении исследований весьма трудно получить значимые выводы. Очевидно, что одного только пренатального применения пробиотика недостаточно — его необходимо использовать также и в постнатальный период.

F. Campeotto и соавт. (2011) показали эффективность ферментированной пробиотической формулы на основе культур *Bifidobacterium brevis* и *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus* у недоношенных детей. После двухнедельного кормления пробиотиком младенцев с гестационным возрастом 30–35 недель авторы отметили уменьшение провоспалительных маркеров, связанных с некоторыми особенностями желудочно-кишечной толерантности [46].

По данным P. Van Baarlen и соавт. (2009), пробиотик на основе лактобацилл вида *Lactobacillus plantarum* индуцирует толерантность к пищевым аллергенам за счет инициации пути AhR-сигнализации в пределах слизистой оболочки [246].

Появляется все больше обнадеживающих результатов исследований, подтверждающих целесообразность использования пробиотиков для профилактики у детей респираторных заболеваний. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование проводилось с 1 декабря 2000 г. по 30 сентября 2002 г. в 14 центрах по уходу за ребенком в области Беэр-Шева (Израиль). В исследования были включены здоровые доношенные дети возрастом от 4 до 10 месяцев. Продолжительность наблюдения для каждого участника составила 12 недель. Использование пробиотиков на основе лактобацилл и бифидобактерий показало значительное снижение частоты заболеваемости детей респираторной патологией, сокращение продолжительности болезни и позволило уменьшить дозу применяемого в терапии антибиотика [259].

Модуляция микробиоты предлагалась в качестве превентивного средства против обычных простудных и гриппозных симптомов у детей [155,274]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 326 детей в возрасте от 3 до 5 лет рандомизированно получали дважды в день на протяжении шести месяцев пробиотический штамм *Lactobacillus acidophilus* (n=110), или смесь штаммов *L. acidophilus* и *B. animalis lactis Bi-07* (n=112), или плацебо (n=104). К концу исследования было обнаружено, что по сравнению с группой плацебо у детей, получавших одноштаммовый или ком-

бинированный пробиотик, наблюдалось значительное снижение частоты и длительности состояний с повышенной температурой, кашля и ринореи [155].

В рандомизированном контролируемом испытании показано улучшение мукозального иммунитета и снижение частоты и тяжести кишечных и респираторных заболеваний у детей, принимающих йогурт, содержащий пробиотический штамм *L. rhamnosus* CRL1505. Частота инфекционных заболеваний уменьшилась с 66% в плацебо-группе до 34% в группе, которая получала йогурт с пробиотиком. При этом наблюдалось также значительное уменьшение показателей тяжести заболеваний, таких как лихорадка и необходимость применения антибиотиков, у детей, получавших пробиотический йогурт [250].

Еще одно рандомизированное клиническое исследование с участием 110 здоровых детей в возрасте от одного месяца до четырех лет, показало профилактическую эффективность мультипробиотика «Симбитер» относительно заболеваемости детей сезонными респираторными заболеваниями. Установлено, что трехмесячный курс приема мультипробиотика уменьшает тяжесть ОРВИ у детей и длительность основных симптомов болезни, снижает вероятность развития осложнений ОРВИ и необходимость назначения антибактериальных препаратов [2].

По данным А.М. Deasy и соавт. (2015), применение пробиотиков на основе нейссерий вида *Neisseria lactamica* в форме капель для носа уменьшает колонизацию возбудителем менингита *Neisseria meningitidis*. Ученые предполагают, что установленные эффекты реализуются за счет механизмов конкурирующих взаимоотношений микроорганизмов либо врожденных иммунных ответов, которые срабатывают при наличии необходимых симбионтов [60].

Лечение с изменением состава микробиома, включая фекальную трансплантацию и использование пробиотиков, давало улучшение некоторых симптомов у детей с аутизмом [128,219].

Учитывая многочисленные результаты исследований, перспективы использования пробиотиков для профилактики и устранения дисбиотических нарушений у детей в настоящее время вызывают возрастающий интерес. Вместе с тем вопрос о профилактическом использовании пробиотиков в неонатологии все еще бурно дискутируется.

В частности, существует мнение, что назначение пробиотических препаратов практически

здоровым новорожденным является нецелесообразным, поскольку может препятствовать приживлению физиологических штаммов матери. Однако необходимо учитывать, что сразу же после рождения ребенок попадает в мир, плотно заселенный условно-патогенными микроорганизмами, среди которых особую опасность для его здоровья представляют госпитальные штаммы. Если у взрослого человека большая часть экзогенной микрофлоры погибает за счет активности механизмов специфической и неспецифической защиты, организм новорожденного менее защищен от внешней микробиологической атаки. Поэтому значительная часть попадающих в его организм микробных клеток имеет шанс выжить и нарушить механизмы формирования микробиома.

Основная защита организма новорожденного — это контакт с телом здоровой матери и естественное вскармливание. В современных условиях данный превентивный механизм в большинстве случаев не является достаточно эффективным. Об этом свидетельствует, в частности, тот факт, что если ранее фаза транзитного дисбиоза у здоровых новорожденных длилась 6–8 суток, то в настоящее время этот процесс продолжается не менее месяца, а иногда достигает 2–3 лет [4].

В неонатальном возрасте, характеризующемся максимальным напряжением всех адаптивных реакций организма, чрезвычайное значение имеют спектр контактирующей с ним микрофлоры и степень ее агрессивных свойств. Легко уязвимый организм новорожденного подвержен высокому риску колонизации госпитальными штаммами потенциальных патогенов и внедрению их в состав приэпителиальных биопленок. Образующиеся при этом «дефектные» биопленки отличаются высокой устойчивостью, способствуют развитию и хронизации патологических процессов не только в пищеварительном тракте, но и в других органах и системах [7,8,13].

Традиционное использование при неонатальных инфекциях антибактериальных препаратов еще больше усложняет процесс формирования полноценного микробиома, поскольку повышает селективные преимущества условно-патогенной флоры за счет пролиферации антибиотикорезистентных бактериальных клонов. Кроме того, возникает опасность развития кандидомикозов, псевдомембранозного энтероколита и других осложнений.

Поэтому пробиотическая оптимизация процесса формирования микробиома у новорож-

денных, в том числе недоношенных детей, является одним из эффективных подходов к их благополучной постнатальной адаптации.

Существующие до настоящего времени разногласия относительно эффективности пробиотиков у новорожденных в различных клинических ситуациях в значительной степени обусловлены использованием в исследованиях препаратов разного состава. Несмотря на сложившееся общее мнение о целесообразности использования пробиотиков, клинический эффект ряда препаратов не доказан, а механически переносится с других препаратов сходного видового состава. Это недопустимо, поскольку среди огромного многообразия штаммов внутри каждого вида микроорганизмов лишь немногие из них обладают высокой пробиотической эффективностью.

Таким образом, лечебное и профилактическое использование в неонатологии и педиатрии пробиотиков на основе физиологических бактерий является одним из перспективных методов оздоровления детской популяции населения. Безопасность, простота и атравматичность применения привлекает все большее число специалистов к методам пробиотической терапии и профилактики. Вместе с тем широкое внедрение «детских» пробиотиков в практику требует дальнейших исследований по оптимизации их применения.

Помимо пробиотиков, для оздоровления микробиома детей могут использоваться пребиотики, ферментированные молочные продукты и некоторые энтеросорбенты.

Пребиотики — это компоненты пищи, преимущественно олигосахариды, которые, из-за своей структурной организации, не перевариваются в тонком кишечнике и ферментируются в толстой кишке анаэробными сахаролитическими бактериями, способствуя повышению их популяции в составе микробиома. Очевидно, что основная роль в реализации положительных эффектов пребиотиков принадлежит КЦЖК.

Вызывает интерес вопрос целесообразности использования пребиотиков в составе детских смесей. По данным S. Faia и соавт. (2005), комбинация галактоолигосахаридов (GOS) и фруктоолигосахаридов (FOS), в соотношении, близком к их составу в женском грудном молоке, может стимулировать рост бифидобактерий и влиять на распределение отдельных видов среди кишечной микрофлоры, а также изменять pH фекалий и уровни продуцирования КЦЖК, приближая их концентрации

к таковым в кишечнике младенца, находящегося на грудном вскармливании [75].

M. Haarman и J. Knol (2005), используя аналогичную пребиотическую смесь у детей с аллергией, показали ее способность индуцировать бифидный видовой состав микробиома, свойственный здоровым детям, вскармливаемым грудным молоком [97].

Установлено также, что пребиотики, наряду с другими средствами оздоровления микробиома, играют положительную роль в работе иммунной системы новорожденного и защищают организм от патогенов [42,222].

Значительный интерес вызывает использование с целью оздоровления микробиома комплексов пробиотиков с пребиотиками — *синбиотиков*. Многие специалисты полагают, что пребиотики, синергически взаимодействуя с пробиотиками, оказывают положительное воздействие на состояние микробиома и здоровье кишечного тракта.

В исследовании K.G. Wu и соавт. (2012) лечение детей, страдающих экземой (от умеренной до тяжелой), комбинацией лактобациллярного штамма вида *L. salivarius* и FOS на протяжении восьми недель приводило к значительному уменьшению тяжести заболевания по сравнению с детьми, получавшими только FOS, однако в этом исследовании не было плацебо-группы, необходимой для базисного сравнения [267].

Польза для детского питания ферментированных молочных продуктов доказана многочисленными исследованиями. В частности, показано, что регулярное потребление в пищу пробиотических продуктов приводит к быстрому восстановлению физиологического микробного баланса в биотопах пищеварительного тракта, способствует лечению при язвенных болезнях, колитах, острых кишечных инфекциях, улучшает состояние больных с метаболическими нарушениями.

К группе средств оздоровления микробиома следует отнести некоторые виды энтеросорбентов. Механизм их действия в большой степени обусловлен санацией просвета кишки и улучшением за счет этого условий для жизнедеятельности физиологической микрофлоры.

Энтеросорбция является неинвазивным методом эфферентной терапии и при выборе адекватного сорбента может способствовать эффективному очищению организма от аллергенов, медиаторов, продуктов аллергической или воспалительной реакции, метаболитов, токсинов, активных перекисных соединений, вирусов

и других соединений. Оздоровление биотопов оптимизирует условия для функционирования физиологического микробиома [6,9,19].

В настоящее время существует огромный ассортимент энтеросорбентов различной природы, однако не все они являются эффективными при нарушениях микробиома, особенно у детей.

Перспективными для использования в педиатрии являются энтеросорбенты на основе глинистых минералов, например смектитов, которые отличаются мелкими частицами и способностью формировать гели, обладающие цитомукопротекторными свойствами. Смектиты обладают высокими адсорбционными, влагоудерживающими и ионообменными свойствами [6,9]. Огромный интерес вызывает их способность к сорбции кишечных вирусов, что объясняет высокую эффективность при энтеровирусных инфекциях [9,239]. Установлено, что смектит подавляет инфекционность 90% инокулята ротавируса при минимальной концентрации через минуту после их контакта [239].

Проведенный авторами цикл фундаментальных исследований привел к созданию нового поколения эффективных энтеросорбентов серии «Симбиогель®», которые удивительно результативно вписались в комплексную схему оздоровления микробиома у детей. При использовании энтеросорбентов этой серии происходит эффективная санация пищеварительного

тракта, улучшение структуры защитного слизистого слоя кишечной стенки, оптимизация условий для активной жизнедеятельности физиологических бактерий.

Заключение

Многочисленные исследования, проведенные в последние два десятилетия, не оставляют сомнений в том, что микробиом вносит весьма весомый вклад в формирование и поддержание здоровья ребенка. Он участвует в жизненно важных физиологических процессах, берущих свое начало от момента зачатия, и направляет развитие детского организма. Огромный биологический потенциал микробиома и его уникальная роль в формировании и поддержании здоровья ребенка свидетельствует о необходимости усиления внимания ученых и практикующих врачей к вопросу оптимизации процесса становления микробной системы в пери- и постнатальном периодах и сохранения его в здоровом состоянии в дальнейшем. Поскольку аномалии в структуре микробиома ассоциируют с широким спектром заболеваний, оптимизация его формирования и оздоровления в раннем возрасте является чрезвычайно важным фактором в улучшении здоровья детей и взрослых.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

Список літератури наведений у англійській версії статті.

Відомості про авторів:

Янковський Дмитро Станіславович — д.б.н., проф., генеральний директор НВК «О.Д. Пролісок». Адреса: Київська обл., Васильківський район, с. Велика Вільшанка, вул. Софіївська, 17-а.

Ширококов Володимир Павлович — акад. НАН і НАМН України, д.мед.н., проф., зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. Перемоги, 34.

Димент Галина Семенівна — к.тех.н., директор наукового центру НВК «О.Д. Пролісок». Адреса: Київська обл., Васильківський район, с. Велика Вільшанка, вул. Софіївська, 17-а.

Я.Є. Бойко

Диференціальна діагностика артритів у дітей

КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):112-122; doi 10.15574/SP.2019.101.112

For citation: Boyko YaE. (2019). Differential diagnosis of arthritis in children. Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 112-122. doi 10.15574/SP.2019.101.112

Артрити у дитячому віці розвиваються не лише при ревматичних захворюваннях. Багато соматичних хвороб можуть дебютувати появою артриту чи артралгії як неспецифічного прояву захворювання. Артрит може бути також проявом рідкісного генетичного захворювання. Складність у діагностиці цих хвороб полягає у тому, що дитина не може самостійно висловлювати скарги. Тому клінічний огляд є вкрай важливим.

У статті описано основні принципи клінічного аналізу та діагностики артритів у дитячому віці. Наведено захворювання, які найчастіше їх спричиняють: ревматичні, онкологічні, генетичні та метаболічні. Для проведення раціонального аналізу хвороб, що проявляються артритом, можна проводити диференціальну діагностику, аналізуючи перебіг хвороби за таким принципом: диференціальна діагностика хвороб із персистуючим артритом; диференціальну діагностику хвороб, які проявляються артритом та пов'язані з іншими органами/системними маніфестаціями; артрит або біль у суглобах запального походження. Персистуючим або хронічним артритом вважається запалення суглоба, яке триває понад шість тижнів. Причиною можуть бути хвороби, пов'язані з інфекцією, неопластичними процесами, запальними хворобами та саркоїдозом. Онкологічні та септичні артрити є захворюваннями, які слід негайно виключати у дітей за наявності артриту. Це так звані «хвороби, позначені червоними прапорцями», які потребують невідкладного терапевтичного реагування. Найчастішою причиною запального артриту у дітей є ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА). Наявність артриту тривалістю понад шість тижнів у дітей до 18 років, причина якого не з'ясована, є підставою для встановлення діагнозу ЮІА. До хвороб, які проявляються артритом та пов'язані з іншими органами/системними маніфестаціями, належать системний ЮІА, системні аутоімунні хвороби та автозапальні захворювання. 10–20% дітей скаржаться на хронічні або рецидивні м'язово-скелетні болі запального походження. Найчастішою їх причиною є гіпермобільність суглобів, що є наслідком надмірного діапазону рухів та часто спостерігається у здорових дітей. Термін «синдром гіпермобільності суглобів» вживається за умови наявності гіпермобільності суглобів, що супроводжується м'язово-суглобовими болями, які не мають іншої причини. «Болі росту» спостерігаються у 6–49,4% дітей віком від 4 до 14 років.

Вчасний діагноз захворювання, що спричиняє артрит, дає можливість призначити правильне лікування та попередити розвиток наслідків хвороби.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: артрити, диференціальна діагностика, діти, захворювання, лікування.

Differential diagnosis of arthritis in children

Ya.E. Boyko

Municipal institution of Lviv regional council «Lviv regional pathoanatomical bureau», Lviv, Ukraine
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Arthritis in children develops not only in patients with rheumatic diseases. Many somatic disorders make their debut with arthritis or arthralgia as a non-specific manifestation of the disease. Arthritis can be a manifestation of some rare genetic diseases. The child is not yet able to express his or her complaints which makes the diagnosing process more complicated. The key to correct diagnosis is clinical examination.

This article describes basic principles of clinical examination and diagnosis of arthritis in children as well as diseases that cause them in most cases, such as rheumatic, oncological, genetic, and metabolic. Differential diagnosis is a way to rationally analyze the diseases, which manifest themselves with arthritis. The course of the disease is to be analyzed the following way: differential diagnosis of diseases with persisting arthritis; differential diagnosis of diseases, which manifest themselves with arthritis and are associated with different manifestations in organs and systems; non-inflammatory arthritis or joint pain. Joint inflammation, which lasts for over 6 weeks, is considered to be persistent or chronic arthritis. It may be caused by different diseases associated with infection, neoplastic processes, inflammatory diseases or sarcoidosis. Oncological and septic arthritis are so called red flag diseases, which need to be treated immediately. The most common cause of inflammatory arthritis in children is juvenile idiopathic arthritis. Arthritis of unknown origin in children under the age of 18 that lasts for over 6 weeks is a reason for diagnosing juvenile idiopathic arthritis. The diseases which manifest themselves with arthritis and are associated with manifestation in different organs and systems are systemic juvenile idiopathic arthritis, systemic autoimmune diseases and autoinflammatory diseases. 10–20% of children have complaints about chronic or reoccurring non-inflammatory muscle and bone pain. It is most commonly caused by joint hypermobility as a consequence of excessive movement range and is often observed in healthy children. The term joint hypermobility syndrome is used when joint hypermobility occurs and is accompanied by muscle and joint pain that have no other cause. Growing pains are observed in 6 % to 49.4 % of children in the age of 4 to 14 years.

Timely diagnosis of disease caused by arthritis, makes it possible to assign the correct treatment.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: arthritis, differential diagnosis, children, diseases, treatment.

Дифференциальная диагностика артритов у детей

Я.Е. Бойко

КНП Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Артриты в детском возрасте развиваются не только при ревматических заболеваниях. Многие соматические болезни могут дебютировать появлением артрита или артралгии как неспецифического проявления заболевания. Также артрит может быть проявлением редкого генетического заболевания. Сложность диагностики этих болезней заключается в том, что ребенок не может самостоятельно выражать жалобы, поэтому клинический осмотр является ключевым в диагностике заболевания.

В статье описаны основные принципы клинического анализа и диагностики артритов у детей. Представлены заболевания, которые зачастую являются их причиной: ревматические, онкологические, генетические и метаболитические. Для проведения рационального анализа болезней, которые проявляются артритом, можно проводить дифференциальную диагностику, анализируя течение болезни по такому принципу: дифференциальная диагностика болезней с персистирующим артритом; дифференциальная диагностика болезней, которые проявляются артритом и связаны с другими органами/системными манифестациями; артрит или боль в суставах невоспалительного происхождения. Персистирующим или хроническим артритом считается воспаление сустава, которое длится более шести недель. Причиной могут быть болезни, связанные с инфекцией, неопластическими процессами, воспалительными заболеваниями и саркоїдозом. Онкологические и септические артриты являются заболеваниями, которые следует немедленно исключать у детей при наличии артрита. Это так называемые «болезни, обозначенные красными флажками», требующие без-

отлагательного терапевтического реагирования. Наиболее частой причиной воспалительного артрита у детей является ювенильный идиопатический артрит. Наличие артрита продолжительностью более шести недель у детей до 18 лет, причина которого неизвестна, является основанием для установления диагноза ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). К болезням, которые проявляются артритом и связаны с другими органами/системными манифестациями, принадлежат системный ЮИА, системные аутоиммунные болезни и аутовоспалительные заболевания. 10–20% детей жалуются на хронические или рецидивирующие мышечно-скелетные боли невоспалительного происхождения. Наиболее частой их причиной является гипермобильность суставов, как следствие избыточного диапазона движений, которая часто наблюдается у здоровых детей. Термин «синдром гипермобильности суставов» употребляется при наличии гипермобильности суставов, сопровождающейся мышечно-суставными болями, не имеющими другой причины. «Боли роста» наблюдаются у 6–49,4% детей в возрасте от 4 до 14 лет.

Своевременный диагноз заболевания, вызывающего артрит, позволяет назначить правильное лечение и предупредить развитие последствий болезни. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: артриты, дифференциальная диагностика, дети, заболевания, лечение.

Артрити у дитячому віці розвиваються не тільки при ревматичних захворюваннях. Початок багатьох соматичних хвороб може дебютувати появою артриту чи артралгії як неспецифічного прояву захворювання. Крім того, артрит може бути проявом рідкісного генетичного захворювання. Складність полягає у тому, що дитина не може самостійно сформулювати скарги, тому клінічний огляд стає ключовим у діагностиці захворювання. У процесі диференціальної діагностики слід виключати інфекційні, онкологічні, метаболічні, а також запальні хвороби дитячого віку. У частини пацієнтів ураження суглобів має незапальне походження. З метою проведення раціонального аналізу хвороб, які проявляються артритом, можна проводити диференціальну діагностику, аналізуючи перебіг хвороби за таким принципом:

1. Диференціальна діагностика хвороб із персистуючим артритом.

2. Диференціальна діагностика хвороб, які проявляються артритом та пов'язані з іншими органами/системними манифестаціями.

3. Артрит або біль у суглобах незапального походження.

1. Диференціальна діагностика хвороб з персистуючим артритом

Персистуючим або хронічним артритом вважається запалення суглоба, яке триває понад шість тижнів. Причиною можуть бути хвороби, пов'язані з інфекцією, неопластичними процесами, запальними хворобами та саркоїдозом.

Онкологічні та септичні артрити є захворюваннями, які слід негайно виключати у дітей за наявності артриту. Це так звані «хвороби, позначені червоними прапорцями», які потребують невідкладного терапевтичного реагування.

У 5% дітей гостра лімфобластна лейкемія дебютує з хронічного артриту, переважно асиметричного. Серед інших симптомів спостерігають гарячку, нічні болі у кістках та виявляють зміни у гемограмі. Такі онкологічні хвороби,

як остеосаркома, саркома Юїнга та нейробластома, можуть проявлятися болями у кістках, артралгіями та артритом. Пік захворювання на найбільш поширену злоякісну пухлину кістки остеосаркому припадає на другий десяток життя і вражає переважно метафізи дистального відділу стегнової кістки та проксимальних відділів великогомілкової і малогомілкової кісток, а також плечової кістки. Саркома Юїнга уражує у 30–40% випадках діафізи довгих кісток нижніх кінцівок та у близько 10% — верхніх кінцівок. Приблизно у чверті випадків у хворих зі саркомою Юїнга уражаються тазові кістки, хребці та ребра. У близько 10% хворих вже на момент встановлення діагнозу виявляють метастази у кістковому мозку.

Септичний артрит розвивається внаслідок penetрації інфекційного чинника у синовіальний простір гематогенним шляхом, або безпосередньо внаслідок пенетруючої травми у суглобовий простір, або як ускладнення при хірургічному втручанні у цей суглоб. Клінічними ознаками є гарячка, прояви загальної інтоксикації, такі як нудота, нездужання і біль голови. Найчастіше спостерігають ураження одного суглоба. Як правило, розвиваються артрити великих суглобів. Біль в ураженому суглобі є нестерпним, що обмежує пасивні та активні рухи. Така симптоматика потребує проведення невідкладної пункції суглоба для діагностичного дослідження синовіальної рідини з цитологічними обстеженнями та для виявлення потенційного збудника. Методи візуалізації допомагають у діагностиці септичного процесу. Традиційна рентгенографія не має першочергового значення для діагностики септичного артриту. Типовими ранніми проявами септичного процесу у суглобі є виявлення на МРТ змін у кістковому мозку, субхондрально, наявність випоту та потовщення синовіальної оболонки.

Хвороба Лайма — системний кліщовий бореліоз, спричинений *Borrelia burgdorferi*, що переноситься кліщами. Артрит розвивається після появи мігруючої еритеми.

Як правило, спостерігають моноартрит великого суглоба. Класичною є наявність артриту колінного суглоба з домінуванням набряку ураженого суглоба без або з мінімальною його контрактурою [4]. Запальний процес може супроводжуватися кератитом, рідше — увеїтом. Для підтвердження діагнозу можна використовувати серологічні обстеження, оскільки підвищений титр антитіл спостерігається в усіх випадках.

Реактивний артрит — це артрит, який розвивається під час або після перенесеної інфекційної хвороби та триває від одного до чотирьох тижнів. Найчастіше реактивний артрит розвивається у великих суглобах нижніх кінцівок та є асиметричним. Реактивному артриті притаманні позасуглобові прояви, такі як кон'юнктивіт, уретрит та інші. Виявлення HLA B27 у хворих на реактивний артрит не є діагностичним маркером, однак служить предиктором важкості перебігу артриту та ризику його хронізації. До реактивних артритів належить постстрептококовий артрит, який, на відміну від артриту при гострій ревматичній гарячці, є немігруючим, з пошкодженням великих та дрібних суглобів, іноді суглобів хребта. При цьому показники гострої фази запалення незначно підвищені та виявляють позитивні антитіла до стрептококової інфекції з висіван-

ням цього збудника із зів'а. У цієї категорії хворих ризик ураження серця є незначним.

Гостра ревматична гарячка — це запальне захворювання, яке є ускладненням, зумовленим стрептококовою інфекцією групи А у схильних осіб. Найбільш важким ускладненням гострої стрептококової інфекції є ревматична хвороба серця (РХС) з ураженням його клапанів. Зазвичай маніфестація гострої ревматичної гарячки (ГРГ) розвивається через 10–21 день після перенесеного стрептококового фарингіту. Ще у 1944 р. Джонс (Т. Duckett Jones) сформулював діагностичні критерії, які поділяють на великі та малі. Наявність кардиту, артриту, хореї Сіденгама, мігруючої еритеми та підшкірних вузликів належать до великих критеріїв. До малих діагностичних критеріїв ГРГ відносять два клінічні прояви — артралгію і гарячку та два діагностичні параметри — підвищення показників гострої фази запалення і здовження PR інтервалу на електрографічному обстеженні. Артрити виявляють у 70% випадків хворих на ГРГ. Уражуються поодинокі великі суглоби, може розвиватися поліартрит. Для ураження суглобів при ГРГ типовим є короткотривалий (до кількох годин) мігруючий артрит з виразним больовим синдромом.

У 2015 р. Комітет з дослідження ревматичної лихоманки, ендокартиту та хвороби Кава-

Таблиця

Переглянуті критерії Джонса [5]

А. Для всіх груп пацієнтів з попередньою доведеною наявністю стрептококової інфекції групи А	
Діагноз: початкова ГРГ	2 основні критерії або 1 основний плюс 2 малі критерії
Діагноз: рецидивна ГРГ	2 основні критерії або 1 основний і 2 малі або 3 малі критерії
В. Основні критерії	
Кардит ³ • Клінічний та/або субклінічний	Кардит ³ • Клінічний та/або субклінічний
Артрит • Лише поліартрит	Артрит • Моноартрит або поліартрит • Поліартралгія ⁴
Хорея	Хорея
Еритема мігруюча	Еритема мігруюча
Підшкірні вузлики	Підшкірні вузлики
С. Малі критерії	
Популяції низького ризику ²	Популяції середнього та високого ризику
Поліартралгія	Моноартралгія
Гарячка ($\geq 38,5$ °C)	Гарячка (≥ 38 °C)
ШОЕ ≥ 60 мм впродовж першої години і/або СРБ $\geq 3,0$ мг/дл ⁵	ШОЕ ≥ 30 мм впродовж першої години і/або СРБ $\geq 3,0$ мг/дл ⁵
Подовження PR-інтервалу з огляду на вікові особливості (якщо кардит не є основним критерієм)	Подовження PR-інтервалу з огляду на вікові особливості (якщо кардит не є основним критерієм)

Примітки.

- ГРГ — гостра ревматична гарячка; СРБ — С-реактивний білок; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів.
- Низьким ризиком є групи із захворюваністю на ГРГ ≤ 2 на 100 000 дітей шкільного віку або поширеністю ревматичного захворювання серця ≤ 1 на 1000 населення на рік.
- Субклінічний кардит свідчить про ехокардіографічний вальвулїт.
- Поліартралгію слід розглядати як один із великих критеріїв у групах середнього та високого ризику після виключення інших причин. Як і в попередніх версіях критеріїв, мігруюча еритема і підшкірні вузлики рідко є «самостійними» великими критеріями. Крім того, суглобові прояви можна розглядати тільки у великих або малих критеріях, але не в обох.
- Значення СРБ має бути понад верхню межу лабораторної норми. Крім того, оскільки ШОЕ може розвиватися в ході ГРГ, слід використовувати пікові значення ШОЕ.

сакі Ради із серцево-судинних захворювань Американської асоціації кардіологів (ААС) (American Heart Association (AHA) Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease) опублікував оновлені критерії Джонса для діагностики ГРГ, які враховують сучасну епідеміологію цього захворювання та результати доплерівської ехокардіографії для діагностики кардиту [5]. Комітет ААС вважає, що існує диспропорція у глобальному розподілі ГРГ/РХС. На сьогодні високий рівень захворюваності на цю хворобу зустрічається в країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Натомість у країнах із високим рівнем доходів захворюваність на ГРГ/РХС є низькою з наявністю лише періодичних спалахів цього захворювання. Діагностичні критерії наведені у таблиці.

Ювенільний ідіопатичний артрит є найчастішою причиною запального артрити у дітей. Наявність артрити тривалістю понад шість тижнів у дітей до 18 років, причина якого нез'ясована, є підставою для встановлення діагнозу ЮІА. Гетерогенну групу хворих із діагнозом ЮІА розділяють на окремі групи/варіанти перебігу залежно від клінічних та лабораторних проявів. На ґрунті клінічних проявів хвороби упродовж перших шести місяців ІІАВ визначила 7 категорій/варіантів ЮІА. Системний варіант ЮІА діагностують за наявності персистуючої гарячки 39°C і вище тривалістю більше двох тижнів, артрити одного і більше суглобів впродовж і більше шести тижнів та наявністю одного з таких проявів, як висип, лімфаденопатія, перикардит, гепатоспленомегалія. Поліартрит з від'ємним ревматоїдним фактором (РФ) — артрит з ураженням 5 і більше суглобів упродовж перших 6 місяців хвороби за відсутності ІgM РФ, а з позитивним ревматоїдним фактором — це варіант серопозитивного поліартрикулярного ЮІА. Олігоартрит — варіант перебігу ЮІА з артритом 4 і менше суглобів впродовж 6 місяців від початку хвороби. Ентезит-асоційованому артрити притаманні наявність артрити з ентезитом та дві з наступних ознак: сакроілеїт; наявність HLA B27; сімейний анамнез щодо HLA B27-асоційованих захворювань у осіб першого і другого ступеня спорідненості; гострий іридоцикліт; початок артрити у хлопців після 6 років [13].

Артрит, пов'язаний із запальним захворюванням кишечника, — це неінфекційний артрит, який розвивається перед або на тлі хвороби Крона, неспецифічного виразкового колі-

ту або недиференційованого коліту. Артрит у цих випадках є позасуглобовим проявом запального захворювання кишечника. Такий артрит слід підозрювати, коли пацієнт відстає у темпах росту, має хронічну діарею (часом з домішками крові), або такі позакишкові прояви, як вузлувата еритема, гангренозна піодермія, періанальні виразки, прояви афтозного стоматиту. Як правило, у цих хворих виявляють анемію, а показники гострої фази запалення є високими та не корелюють з важкістю артрити. Інколи артрит є першим проявом запального захворювання кишечника. Для маленьких пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника типовою є наявність короткотривалих артритів великих суглобів, поява яких корелює з важкістю ураження шлунково-кишкового тракту. Для дітей старшого віку характерне ураження суглобів осьового скелета. Початок суглобового синдрому у дітей старшого віку проявляється периферичними артрити одного чи більше суглобів нижніх кінцівок із наступним розвитком ураження кульшових, сакроілеальних та суглобів поперекового відділу хребта. У цих хворих часто виявляють HLA B27 із високим ризиком прогресування хвороби з подальшим розвитком анкілозуючого спондиліту [10].

Хронічний мультифокальний остеомієліт (ХМО) є запальним захворюванням кісток із переважним ураженням метафізів довгих трубчастих кісток. ХМО починається з появи неспецифічного болю, набряку та обмеження рухів. У частини хворих початок є гострим: з появи локального набряку м'яких тканин, прилеглих до кістки, що може імітувати наявність артрити. ХМО може супроводжуватися артрити інших суглобів та часто асоціюється з іншими хворобами, такими як псоріаз, запальні захворювання кишечника, пальмароплантарний пустульоз. У пацієнтів старшого віку ХМО є частиною фенотипу SAPHO (синовіїт, акне, пустульоз, гіперостоз і остеїт) з формуванням класичної спондилопатії.

Для саркоїдозу дитячого віку типовим є виявлення неказеозного гранульоматозного запалення у тканинах різних органів. Діти до 5 років можуть мати моногенну форму саркоїдозного артрити, а у підлітків — це гранульоматозний артрит дорослого типу. Артрит може бути компонентом маніфестації раннього початку саркоїдозу (early onset sarcoidosis (EOS) та синдрому Блау — захворювання з доміантним типом успадкування і наявністю

мутації у NOD2-гені. Класичною клінічною тріадою раннього початку саркоїдозу та синдрому Блау є гранульоматозний дерматит, артрит та хронічний увеїт. Синдром Блау починається у ранньому дитячому віці з поліартриту з теносиновітом із ураженням периферичних суглобів, зокрема променево-зап'ястних, колінних, гомілково-ступневих та проксимальних міжфалангових суглобів. У цих хворих дуже виражений тендосиновіт. У більшості хворих із хворобою Блау розвивається задній увеїт із потенційною інволюцією в панувейт з мультифокальним хоріоїдитом, який є білатеральним та має поганий прогноз щодо втрати зору. У половини пацієнтів виявляють системне запалення з пошкодженням внутрішніх органів, що включає наявність гарячки, сіалоаденіту, лімфаденіту, васкуліту великих судин, гломерулонефриту або інтерстиціального нефриту, інтерстиціального пошкодження легень і артеріальної гіпертензії [14].

У дитини, хворої на персистуючий артрит, часто виникає необхідність заперечення **первинного імунодефіциту**. Зокрема, у хворих із первинним дефіцитом комплементу є предриспозиція до рецидивних інфекцій, вродженої ангіоедеми та автоімунних маніфестацій, серед яких найчастіше описують подібні до системного червоного вовчака (C1q, C1r/s, C2, C4). Серед інших автоімунних проявів дефіциту комплементу є дисконічний вовчак, дерматомиозит, геморагічний васкуліт Шенлейна—Геноха, мембранопроліферативний гломерулонефрит та васкуліт. Дефекти у В-ланці імунітету (селективний дефіцит IgA, X-зчеплена агаммаглобулінемія, парціальний дефіцит IgG 2 і/або IgG4, гіпер-IgM синдром) характеризуються проявами хронічного артрити, гемолітичної анемії, автоімунних цитопеній, гепатиту, увеїту, діабету та запального захворювання кишечника. У пацієнтів із важким комбінованим імунодефіцитом (SCID), що об'єднує гетерогенну групу захворювань з пошкодженням клітинного та гуморального імунітету, у 5–30% виявляють автоімунні феномени [11]. Автоімунний лімфопроліферативний синдром (ALPS) є дефектом у Fas/Fas-ligand шляху з ранніми автоімунними проявами та ознаками лімфопроліферативного синдрому, що часто супроводжується автоімунними цитопеніями. У пацієнтів з IPЕХ-синдромом (імунодисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, X-зчеплене захворювання) розвиваються запальні захворювання з раннього дитячого віку. Автоімунна поліендокринопатія-кандидоз-ектодер-

мальна дистрофія (APECED) характеризується класичною патогномонічною клінічною тріадою: хронічний кандидоз, гіпопаратиреоїдизм та хвороба Аддісона. Синдром Віскотта—Олдрича характеризується тріадою симптомів, таких, як екзема, тромбоцитопенія з малими розмірами тромбоцитів, рецидивні інфекційні захворювання. Частота автоімунних проявів у цих хворих становить близько 30–70%, серед яких найчастіше зустрічається васкуліт та артрит. Автоімунні феномени є типовими для загального варіабельного імунодефіциту, що характеризується рецидивними синопульмональними інфекціями [3].

У хворих зі синдромом Ді Джорджі (делеція 22 q11) описують хронічний деструктивний артрит, при синдромі Тернера (45XO генотип) є асоціація з поліартритом, а у пацієнтів із синдромом Дауна (трисомія 21 хромосоми) може розвиватися поліартрит, подібний до ЮІА, та псоріазоподібний артрит.

У пацієнтів, хворих на муковісцидоз, можуть розвиватися епізоди рецидивних артритів одного чи декількох суглобів тривалістю 1–2 тижні, що пов'язано з хронічною бактерійною інфекцією у легенях. Вторинна гіпертрофічна артропатія розвивається у 5% пацієнтів із муковісцидозом [2].

2. Диференціальна діагностика хвороб, які проявляються артритом та пов'язані з іншими органічними/системними маніфестаціями

Системний ЮІА (сЮІА) є автозапальним захворюванням, що характеризується підйомами гарячки до фебрильних рівнів, які супроводжуються висипом, артралгіями чи артритом, а також системними проявами. Типовими лабораторними проявами сЮІА є лейкоцитоз, анемія, тромбоцитоз, підвищення рівнів ШОЕ і СРБ, гіперферитинемія. Артрит часто є симетричним, як правило, розвиваються артрити колінних, гомілково-ступневих та променево-зап'ясткових суглобів. Однак можуть уражатися кульшові, дрібні суглоби кистей рук та шийного відділу хребта.

У хворих на системні автоімунні хвороби артрит часто є їх діагностичною складовою. Найчастіше артрит спостерігають у пацієнтів із системним червоним вовчаком. Біль, ранкова скутість, набряклість суглобів нагадує ЮІА з легким перебігом. Однак ретельний аналіз усіх клінічних проявів у пацієнтів із СЧВ дає можливість виявляти прояви феномену Рейно, фотосенсибілізацію, афтозний стоматит [13].

Тому всім пацієнтам із наявністю артриту слід проводити серологічні обстеження для підтвердження чи заперечення СЧВ. Рідкісними суглобовими маніфестаціями СЧВ є деформівний артрит Жакку (Jaccoud's deforming arthritis) та рупус-артрит (Rhipus), який характеризується згинальними контрактурами та позитивністю за ревматоїдним фактором.

Дерматоміозиту притаманний розвиток недеформівного, недеструктивного поліартриту, який уражає великі та малі суглоби [13].

У пацієнтів із **вогнищевою склеродермією** артикулярні прояви розвиваються у 40% випадків, однак типовим є розвиток суглобових контрактур, які є вторинними до пошкодження шкіри та підшкірної клітковини [13].

Набряк кистей рук, феномен Рейно — класичні прояви початку **хвороби Шарпа**, змішаного захворювання сполучної тканини, серологічним маркером якого є позитивні антитіла до U1-nRNP (рибонуклеопротейну U1) [13].

Моногенні автозапальні хвороби характеризуються періодичною гарячкою зі системними проявами та проявами хронічного артриту.

Сімейна середземноморська гарячка (ССГ) (Familial Mediterranean Fever (FMF)) описана першою серед усіх автозапальних синдромів у 1949 р. Мутація гена MEFV ідентифікована у 1997 р. Причиною розвитку ССГ є наявність мутантного гена MEFV (Mediterranean FeVer), розміщеного в короткому плечі 16-ї пари хромосом. Хвороба має автосомно-рецесивний тип успадкування; гетерозиготи іноді мають клінічну симптоматику. Дебют захворювання у 50% випадків відбувається до 5 років, у 75–89% — до 20 років. Клінічні прояви сімейної середземноморської гарячки: періодична гарячка (супроводжується артритом, серозитом, болями у животі та грудній клітці); шкірні зміни у вигляді еризипелоїдної еритеми, міалгії; гепатоспленомегалія; різні неврологічні та психоневрологічні зміни. Інтервал між нападами ССГ — від днів до тижнів, іноді місяців. Пацієнтам часто помилково проводять апендектомію, якщо вчасно не виявляють інших проявів хвороби, наприклад, полісерозиту, плевриту, перикардиту, монартриту, набряку калитки, еризипелоїдного висипу. Під час нападу, а у більшості пацієнтів — і між нападами, гострофазові показники позитивні. Найважчим ускладненням ССГ є розвиток АА-амілоїдозу з ураженням нирок, ШКТ, печінки, селезінки.

Гіпер-IgD-синдром (HIDS) — автосомно-рецесивне захворювання, зумовлене мутацією

гена, що кодує фермент мевалонат-кіназу. Гіпер-IgD-синдром спостерігається у ранньому дитячому віці, дебют — до 10-річного віку. Уперше захворювання описано в 1984 р. у шести данських пацієнтів, які мали тривалий анамнез повторних гіпертермій неясного генезу та підвищення IgD (більше 100 Мо/мл). Це зумовило першу назву хвороби — «данська гарячка». Гіпер-IgD-синдром трапляється частіше у данців, голландців, французів. Причиною є мутація гена, що відповідає за мевалонат-кіназу (MVK) на хромосомі 12q24. Одним із механізмів розвитку цього захворювання є поява нападів із нагромадженням мевалонової кислоти. Підвищення IgD є епіфеноменом. У клінічній картині гіпер-IgD-синдрому домінують рецидивні гарячки тривалістю 4–6 днів, шийна лімфаденопатія, болі в животі, болі голови, нудота, артралгії й артрити, висипи, оральні та генітальні виразки, гепатоспленомегалія, позитивні лабораторні гострофазові показники, які між нападами хвороби знаходяться у межах норми. Мевалонова ацидурія та гіпер-IgD-синдром репрезентують два полюси клінічного спектра одного захворювання. Лабораторна діагностика полягає у виявленні підвищення рівня IgD (непостійно), підвищення кількості мевалонової кислоти у сечі під час гіпертермічних нападів.

Синдром, асоційований із рецепторами до фактора некрозу пухлин (TNF-receptor-associated periodic syndrome-TRAPS), є автосомно-домінантним захворюванням, зумовленим мутацією гена TNFRSF1A, що міститься на короткому плечі 12 пари хромосом і кодує рецептор 1 типу для фактора некрозу пухлин (ФНП). Уперше TRAPS описаний в ірландській сім'ї. Пізніше його було виявлено в афроамериканців, японців і мешканців середземноморського басейну. Середній вік початку захворювання — 3 роки, напади гарячки тривають 5–6 тижнів. Під час нападу гарячки спостерігають болі у м'язах, болі у животі, висипи, параорбітальний набряк і кон'юнктивіт, псевдоцелюліт. У 25% випадків розвивається амілоїдоз нирок і печінки, що може мати летальне завершення. У лабораторних обстеженнях виявляють позитивні гострофазові показники — підвищення ШОЕ, СРБ, фібриногену, феритину, нейтрофільний лейкоцитоз і тромбоцитоз.

Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes — CAPS) об'єднують сімейну холододову кропив'янку, синдром Макл–Велса (Muckle-

Wells–Syndrome) та CINCA-синдром (Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular Syndrome).

CAPS зумовлені мутацією в NLRP3-гені (CIAS1-ген) на хромосомі 1q44. Тип успадкування — автосомно-домінантний. Усі три синдроми із групи CAPS характеризуються раннім початком, рецидивними епізодами гарячки, уртикарним висипом, широким спектром ураження суглобів — від артралгій до рецидивного і персистуючого артрити.

CINCA-синдром є найважчою формою CAPS-синдромів. Для CINCA-синдрому типові епізоди гарячки, «кореподібного» висипу, хронічне ураження суглобів із типовими змінами у вигляді вкороченого росту метафізів та епіфізів довгих трубчастих кісток. Хворі мають певні особливості будови: сидлоподібний ніс, опукле чоло, нижні та верхні кінцівки дещо вкорочені та потовщені, відмічається затримка росту. Спостерігають симетричні артрити колінних, гомілково-ступневих, ліктьових і променево-зап'ясткових суглобів. У всіх хворих спостерігається пошкодження нервової системи внаслідок хронічного асептичного менінгіту, розвивається нейросенсорна глухота, спастична диплегія й епілептиформний синдром. У половини хворих виявлено хронічний передній увеїт і прогресивну втрату зору через атрофію зорового нерва. Спостерігають запальні зміни у склоподібному тілі. Підвищення внутрішньочерепного тиску призводить до пізнього закриття великого тім'ячка, формування гідроцефалії. Найчастішим фатальним ускладненням є розвиток амілоїдозу багатьох органів.

Лише у 65–75% хворих зі **синдромом Макл–Велса** виявляють мутацію у гені NLRP3, у інших хворих є дотепер невідомі мутації, що призводять до активації IL-1 β . Для синдрому Макл–Велса типовими є напади гарячки після провокації холодом і високими температурами, стресом, одночасно з артритом і кон'юнктивітом. У хворих зі синдромом Макл–Велса часто розвивається нейросенсорна глухота. Типовим є розвиток нападу гарячки, що супроводжується кропив'янкою, м'язовими суглобовими болями аж до розвитку артритів цих суглобів. Типовим пошкодженням очей є розвиток кон'юнктивіту, однак в окремих випадках може розвиватись епісклерит та увеїт. У хворих зі синдромом Макл–Велса спостерігаються мігреноподібні головні болі. Напади гарячки супроводжуються

появою позитивних лабораторних маркерів запалення. Наявність постійно підвищених гострофазових показників асоційована з ризиком розвитку системного амілоїдозу, котрий розвивається приблизно у 20% пацієнтів.

Сімейна холодова кропив'янка проявляється епізодами гарячки й артралгій і висипом, подібним до кропив'янки, що провокується впливом холоду. Перші прояви захворювання з'являються після народження або впродовж перших 6 місяців життя. Порівняно з CINCA-синдромом клінічна картина є легшою. На перший план виступає клініка провокованих холодом уртикарних і макулопапулярних генералізованих висипів, що супроводжуються свербінням та відчуттям печії. Серед інших клінічних проявів спостерігаються кон'юнктивіт, напади потовиділення та втоми, головні болі, відчуття спраги й запаморочення голови [8]. При лабораторному обстеженні виявляють позитивні гострофазові показники. Однак амілоїдоз, порівняно з іншими CAPS-синдромами, спостерігається рідко.

Діагностика CAPS-синдромів ґрунтується на типовій клінічній картині, даних сімейного анамнезу та виявленні мутації у гені NLRP3. Частим є розвиток спонтанних мутацій. Відсутність мутації у гені NLRP3 у 50% випадків свідчить про поки що невідомі мутації та інші причинні фактори на шляху активації IL-1 β .

Синдром PAPA (PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne)) є захворюванням, спричиненим мутацією гена, що кодує CD2-зв'язуючий протеїн 1 (CD2BP1) або PSTPIP1. Захворювання маніфестує з піогенного гангренозного кістозного акне та піогенного гангренозного стерильного артрити. Прояви артрити з'являються вже у ранньому дитячому віці — пошкодження 2–3 суглобів із розвитком значного синовііту та деструкції хряща, що нагадує септичний артрит.

DIRA (Deficiency IL-1-Receptor Antagonist) є автономно-рецесивним захворюванням із недостатністю антагоніста рецептора IL-1. Захворювання розвивається відразу після народження з мультифокального остеомієліту, періоститу, пустульозу на тлі постійно підвищених гострофазових показників. Ураження шкіри у вигляді згрупованих дрібних пустул або генералізованого пустульозу. Кісткові пошкодження проявляються остеолізом, епіфізарною балонною трансформацією дистальних і проксимальних відділів довгих кісток, ребер та ключиці. Хворі з цим рідкісним захворюван-

ням мають хорошу відповідь на замісну терапію рекомбінантним антагоністом ІЛ-1 (анакінрою).

PFAPA-синдром (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy syndrome) має невстановлену етіологію і типову клінічну картину — періодичну гарячку, фарингіт, шийний лімфаденіт, афтозний стоматит, артралгії. Для PFAPA-синдрому характерні рецидивні епізоди гарячки тривалістю 3–6 днів кожні 2–6 тижнів. Діагноз ґрунтується на сукупності клінічних даних (періодична гарячка, афтозний стоматит, шийна лімфаденопатія, фарингіт), початку до 5-річного віку при запереченні інфекцій верхніх дихальних шляхів і циклічної нейтропенії. Фарингіт є найчастішим симптомом, який супроводжує напади гарячки у хворих з PFAPA. Стоматит характеризується дрібними виразками, які з'являються в день гарячки або перед нею та самостійно гояться. Підщелепова лімфаденопатія з'являється під час нападу гарячки, а після неї регресує.

Упродовж останніх років описані нові автозапальні синдроми — **DITRA (Deficiency of the IL36 Receptor-Antagonist)** та **CANDLE (Proteasome associated autoinflammatory syndromes)**. DITRA є рідкісним життєвонебезпечним захворюванням, що перебігає з високою гіпертермією, мультисистемним запаленням та ураженням шкіри у вигляді дифузної гіпертермії та псоріазоподібним пустульозом. Для CANDLE характерні гарячка, фіолетові плями, артрит, панікуліт, ліподистрофія обличчя та болочий міозит.

3. Артрит або біль у суглобах незапального походження

У 10–20% дітей є скарги на хронічні або рецидивні м'язово-скелетні болі незапального походження. Найчастішою причиною є **гіпермобільність суглобів**. Гіпермобільність суглобів є наслідком наявності надмірного діапазону рухів та спостерігається у 10–15% здорових дітей, а термін «синдром гіпермобільності суглобів» вживається за умови наявності гіпермобільності суглобів, що супроводжується м'язово-суглобовими болями, які не мають іншої причини [6].

Синдром гіпермобільності суглобів може бути пов'язаний зі спадковими розладами сполучної тканини, а термін «доброякісний» використовується на відміну від більш серйозних та потенційно небезпечних для життя синдромів, таких як синдром Ehlers—Danlos, синдром Marfan і синдром Loeys—Dietz.

Основними скаргами дітей із гіпермобільністю суглобів є біль, який починається після фізичного навантаження, як правило, локалізується у суглобах нижніх кінцівок під час ходьби, підвищена втомлюваність, «тріск» у суглобах, може бути наявність припухлості суглоба впродовж декількох годин чи днів, можуть розвиватися вивихи чи підвивихи суглобів та біль у спині. У підлітків із синдромом гіпермобільності суглобів можуть розвиватися позасуглобові прояви: запор, діарея, постуральна тахікардія, ортостатична непереносимість, поява синців і стрийв на шкірі, швидка втомлюваність. Для діагностики синдрому гіпермобільності суглобів використовують «Beighton test».

Термін **«болі росту»** був введений у педіатричну практику у 1823 р. французьким лікарем Марселем Дюшаном (Marcel duChamp) для опису найчастіших у дитячій практиці болів незапального походження у нижніх кінцівках, що розвиваються у дошкільному віці. Хоча патогенетичного пояснення болів кінцівок у дітей не було знайдено, цей термін залишився у практиці [9]. У подальшому в лікарську практику був введений термін «доброякісні ідіопатичні пароксизмальні нічні болі кінцівок у дитячому віці» (Benign idiopathic paroxysmal nocturnal limb pains of childhood), однак через складність формулювання цей термін не прижився. «Болі росту» спостерігають у від 6% до 49,4% дітей віком від 4 до 14 років. Найчастішою скаргою у них є вечірні або нічні болі у нижніх кінцівках, особливо після дня з інтенсивними фізичними навантаженнями. Пацієнти часто прокидаються вночі через біль у кінцівках, напад болю може тривати від 20 хвилин до декількох годин із частотою від декількох разів на тиждень до одного разу на місяць. Однак принциповою відмінністю «болів росту» від інших причин болю у кінцівках є відсутність цих скарг впродовж дня, нормальні дані клінічного та лабораторного обстеження. Часто у цих дітей додатково виявляються ознаки гіпермобільності суглобів [15].

Пахідермоперіостоз зазвичай виявляють у хлопчиків-підлітків у вигляді потовщення пальців рук і ніг, передпліччя і гомілки. Крім того, можуть виявляти мінімальний випіт у суглобах, є ознаки огрубіння рис обличчя, надмірна жирність шкіри. Це аутосомно-домінантне захворювання, викликане мутаціями в гені SLCO2A1 [7].

Пігментний вілонодулярний синовіт (ПВНС) є рідкісним захворюванням, що характеризу-

ється наявністю гіперваскулярної проліферативної синовіальної оболонки (містить багатоядерні гігантські клітини, макрофаги і гемосидерин) у суглобі, сухожильній оболонці і бурсі. ПВНС може бути дифузним, коли вся синовіальна оболонка в суглобі уражена або локалізована. ПВНС — це, як правило, моноартикулярне захворювання, хоча описані випадки ураження багатьох суглобів. Зазвичай уражаються великі суглоби, найчастіше — колінні, плечові та кульшові, однак будь-який синовіальний суглоб може бути залучений до патологічного процесу. Клінічні дані ПВНС залежать від місця та характеризуються повільним початком болю з незначним обмеженням рухів у суглобі. При проведенні артроцентезу синовіальна рідина є коричневого або червоного кольору. Що стосується візуалізації, то результати рентгенографії ураженого суглоба можуть бути нормальними або виявити неспецифічні зміни, такі, як підвищена щільність м'яких тканин, вторинна по відношенню до синовіальної гіпертрофії, і випіт. Ультрасонографія може виявляти синовіальну гіпертрофію і наявність внутрішньосуглобової рідини, але результати цього обстеження не є специфічними. МРТ є методом вибору для діагностики ПВНС. Зображення зазвичай демонструють синовіальну масу з низькою інтенсивністю сигналу на T1- і T2-зважених режимах обстеження. Діагноз підтверджують шляхом проведення гістологічного обстеження біоптату синовіальної оболонки з виявленням фіброзної строми з багатоядерними гігантськими клітинами, ксантоматозними клітинами, виявленням внутрішньоклітинного і позаклітинного гемосидерину. Вибір лікування — синовектомія.

За наявності у дітей, підлітків або молодих дорослих набряку суглобів або обмежених рухів у суглобах за відсутності клінічних ознак запалення слід розглядати можливий діагноз **мукополісахаридозу**. Мукополісахаридоз (МПС) є групою рідкісних генетичних розладів глікозаміноглікану (ГАГ), викликаний дефіцитом активності специфічного лізосомального ферменту, необхідного для деградації ГАГ. Ці захворювання призводять до накопичення глікозаміногліканів у лізосомах більшості клітин, індукуючи прогресуюче ураження клітин і поліорганну недостатність. МПС, в основному, успадковуються аутосомно-рецесивним шляхом. МПС II типу має X-зчеплений тип успадкування. Важкі форми МПС, напри-

клад, синдром Харлера (важка форма МПС I), проявляються вже у ранньому дитячому віці розвитком важких соматичних і неврологічних проявів. При менш важких формах, таких як синдром Шейе (атенуйована форма МПС I) клінічні прояви можуть розвиватися пізніше, а пацієнти мають нормальний інтелект, відсутні прояви дисморфії обличчя. Скелетні і суглобові аномалії є характерними ознаками багатьох типів МПС. Скутість суглобів і контрактури, що розвиваються через інфільтрацію ГАГ синовіальної оболонки, є частим проявом МПС, які можуть імітувати ревматологічні захворювання, такі як ревматоїдний артрит і ЮІА. Карпальний синдром рідко зустрічається у дитинстві, тому його виявлення у дитини повинне спонукати лікаря запідозрити МПС. Часто спостерігають інші скелетні аномалії у хворих з МПС: сплющені тіла хребців, одонтоїдна гіпоплазія, торако-поперековий кіфоз, веслоподібні ребра, великий череп із потовщенням його верхньої частини, диспластичні головки стегнової кістки зі сплющеною ацетабулою і *coxa vara*.

У пацієнтів можуть виявляти атланта-осьову нестабільність із підвивихом, що може спричинити стиснення спинного мозку з неврологічними ускладненнями, зазвичай, спастичний тетрапарез. Слід запідозрити МПС за наявності пошкодження суглобів незапального характеру з/або однією або більше таких ознак, як помутніння рогівки, шум у серці, пупкова або пахова грижа, синдром карпального тунелю, рецидивні респіраторні та/або вушні інфекції. Діагноз МПС ґрунтується на вимірюванні рівня ГАГ у сечі (скринінговий тест) з наступним визначенням активності ферментів у фібробластах, лейкоцитах, плазмі або сироватці. Діагноз підтверджують проведенням генетичного обстеження [12].

Хвороба Фарбера є рідкісним лізосомальним розладом, що виникає внаслідок успадкованого дефіциту ферменту кислотої церамідази (гена *ASAH1*) і накопичення ліпідного субстрату цераміду у клітинах. Хвороба Фарбера має неоднорідний характер, клінічні прояви можуть бути від важкого фенотипу зі гепатоспленомегалією, ураженням ЦНС та легень, м'язовою гіпотонією і тривалістю життя приблизно один рік до помірного фенотипу, який зазвичай включає припухлість суглобів, контрактури, підшкірні вузлики на суглобах, шкірі голови та/або хребта і незвичайний захриплий голос.

Синдром Camptodactyly-Arthropaty-Coxa vara-Pericarditis (CACPV) — це рідкісне ауто-

сомно-рецесивне захворювання, викликане мутаціями в гені протеоглікану 4 (PRG4), який кодує білок лубрицину. Мутації гена PRG4 призводять до синовіальної гіперплазії і втрати мастильної функції лубрицину. У пацієнтів із САСР часто помилково діагностується ЮІА. Камптодактилія спостерігається в неонатальному періоді, в той час як артропатія розвивається в перші роки життя. У пацієнтів наявні згинальні деформації проксимальних міжфалангових суглобів з периартикулярним потовщенням, збільшені у розмірах великі суглоби, як правило, колінні. Синовіальне потовщення, зазвичай, не пов'язане з болючістю суглобів. Іншими проявами хвороби є обмеження рухів у кульшових суглобах і, в деяких випадках, потовщення перикарда з випотом. Диференціація з ЮІА полягає в тому, що у хворих на САСР є нормальні запальні маркери, і пацієнти не реагують на протизапальні препарати. Рентгенологічна картина є типовою: *coxa vara* з короткою шийкою стегнової кістки, з наявністю у стегновій кістці внутрішньокісткових кіст [1].

Прогресуюча псевдоревматоїдна дисплазія (Progressive pseudo-rheumatoid arthropathy of childhood (PPAC)) — рідкісна скелетна дисплазія, яка характеризується прогресуючою незапальною артропатією, що впливає насамперед на суглобовий хрящ. Захворювання має аутосомно-рецесивне успадкування і викликане мутаціями в WISP3 гені (Wnt1-індукований сигнальний шлях білка 3). Клінічною ознакою захворювання є скутість та біль

у багатьох суглобах, збільшення міжфалангових суглобів. Зазвичай перші ознаки захворювання проявляються зміненою походою, появою рухових труднощів, «набряком» міжфалангових суглобів, скутістю і, рідше, болем. Міжфалангові суглоби, коліна та стегна найчастіше уражаються на початку захворювання, але можливе прогресивне залучення майже кожного суглоба з розвитком класичної кіфотичної постави, з обмеженням рухів у ліктьових і колінних та міжфалангових суглобах. Запальні маркери, як правило, є у межах норми. При рентгенівському обстеженні виявляють метафізарне збільшення міжфалангових суглобів, що імітує «набряк» міжфалангових суглобів, коротку шийку стегнової кістки, звуження суглобового простору в кульшових суглобах.

Висновки

1. Спектр захворювань, при яких доцільно проводити диференціальну діагностику, є доволі широкий.

2. Артикулярна маніфестація може спостерігатися при запальних хворобах, аутоімунних розладах, метаболічних захворюваннях та хворобах кісток. Незапальні суглобові захворювання у дітей можуть нагадувати ревматичні хвороби.

3. Лихоманка як симптом потребує ретельної оцінки, включаючи тривалість, частоту, супутні симптоми з диференційною діагностикою з інфекційними, онкологічними, аутозапальними та ревматологічними хворобами.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Albuhairan I, Al-Mayouf SM. (2013). Camptodactyly-coxavara-pericarditis syndrome in Saudi Arabia: Clinical and molecular genetic findings in 22 patients *Semin Arthritis Rheum.* 43: 292–296.
2. Botton E, Saraux A, Laselve H, Jousse S, Le Goff P. (2003). Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine.* 70: 327–335.
3. Bussone G, Mouthon L. (2009). Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev.* 8(4): 332–336.
4. Esposito S, Bosis S, Sabatini C, Tagliaferri L, Principi N. (2013). *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children. *Int J Infect Dis.* 17: e153-e158.
5. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J et al.; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. (2015). Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 131(20): 1806–1818.
6. Grahame R, Bird HA, Child A. (2000). The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* 27(7): 1777–1779.
7. Ibba S, Piga M, Congia M, Cauli A, Mathieu A. (2016). Pachydermoperiostosis as a cause of massive joint effusion with polyarticular involvement mimicking juvenile idiopathic arthritis: A case report. *Joint Bone Spine.* 83(1): 113–114.
8. Krause K, Feist E, Maurer M, Kallinich T. (2011). Cryopyrin-assozierte periodische Syndrome (CAPS) — Prototypen autoinflammatorischer Erkrankungen. *Kinder- und Jugendmedizin.* 6: 349–357.

9. Lowe RM, Hashkes PJ. (2008). Growing pains: a noninflammatory pain syndrome of early Childhood. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 4(10): 542–549.
10. McErlane F, Gillon C, Irvine T, Davidson JE, Casson D, Dalzell AM, Beresford MW. (2008). Arthropathy in paediatric inflammatory bowel disease: a cross-sectional observational study. *Rheumatol.* 47: 1251–1252.
11. Milner D, Fasth A, Etzioni A. (2008). Autoimmunity in severe combined immunodeficiency (SCID): lessons from patients and experimental models. *J Clin Immunol.* 28: S29–S33.
12. Morishita K, Petty RE. (2011). Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. *Rheum (Oxford).* 50(5): v19–25.
13. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. (2015). *Textbook of pediatric rheumatology*, 7th edn. Philadelphia: Saunders: 739.
14. Rose CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, Martin TM. (2006). Pediatric granulomatous arthritis: an international registry. *Arthritis Rheum.* 54: 3337–3344.
15. Viswanathan V, Khubchandani RP. (2008). Joint hypermobility and growing pains in children. *Clin Exp Rheumatol.* 26(5): 962–966.

Відомості про авторів:

Бойко Ярина Євгенівна — д.мед.н, проф. каф. клінічної імунології та ревматології Львівського НМУ імені Д. Галицького; керівник Клініки дитячої імунології та ревматології КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; тел. 8 (032) 270-21-91. <http://orcid.org/0000-0001-6264-0917>.

Стаття надійшла до редакції 11.04.2019 р., прийнята до друку 05.09.2019 р.



17th International Conference on Pediatrics and Pediatric Cardiology

March 09–10, 2020 Prague, Czech Republic

Theme: Interfacing Global pioneers in Pediatrics and Pediatric Cardiology

Major

- Pediatrics
- Clinical Pediatrics
- General Pediatrics
- Pediatric Cardiology
- Pediatric Congenital Heart Disease
- Pediatric Heart Murmurs
- Pediatric Pericarditis
- Cardiac Stroke o Fetal Cardiology
- Pediatric Oncology o Pediatric Kawasaki Disease
- Tetralogy Of Fallot In Infants
- Pediatric Cardiac Tumors
- Pediatric Atherosclerosis
- Pediatric Aortic Stenosis
- Pediatric Pulmonary Atresia
- Rheumatic heart disease
- Cardiac nursing
- Pediatric Nursing

Venue & Accommodation

Prague, Czech Republic

Contact Us

Eleanor Parker — Program Manager Pediatric Cardiology 2020

Conference Series LLC Ltd

47 Churchfield Road, London, W36AY, UK

E: pediatriccardiology@europemeet.com

Tel:+44-2039363178

For detailed sessions, please visit: <https://pediatriccardiology.conferenceseries.com/europe/>

Submit your abstract online at: <https://pediatriccardiology.conferenceseries.com/europe/abstract-submission.php>

Register online: <https://pediatriccardiology.conferenceseries.com/europe/registration.php>

УДК 616.15-053.2-039-07:612.017.1

Т.А. Марунчин, А.П. Волоха

Особливості ведення дітей із первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями (огляд літератури)

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

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):123-132; doi 10.15574/SP.2019.101.123

For citation: Marunchyn TA, Volokha AP. (2019). Management of children with primary and secondary hypogammaglobulinemia (literature review). Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 123-132. doi 10.15574/SP.2019.101.123

Первинні гіпогаммаглобулінемії — найпоширеніші форми первинних імунодефіцитів, що становлять близько 50% вродженої патології імунної системи. Вторинні гіпогаммаглобулінемії виникають внаслідок онкогематологічних захворювань, прийому імуносупресивних або протисудомних препаратів, ексудативної ентеропатії, нефротичного синдрому. Поширеність вторинної гіпогаммаглобулінемії у 30 разів перевищує поширеність первинної гіпогаммаглобулінемії. Головними терапевтичними завданнями проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів у пацієнтів із гіпогаммаглобулінеміями є зменшення захворюваності, збільшення тривалості та забезпечення найвищої якості життя.

Існує необхідність у проведенні клінічних досліджень з метою оцінки ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей із первинними дефіцитами антитілоутворення та створення чітких рекомендацій щодо профілактики ускладнень рекурентних інфекцій, зокрема бронхоектатичної хвороби. Клініко-імунологічні показники гіпогаммаглобулінемії, які розвиваються у пацієнтів із нефротичним синдромом та інтестинальною лимфангіоектазією, вивчені недостатньо. Наразі в Україні відсутні чіткі рекомендації та протоколи щодо ведення дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гіпогаммаглобулінемія, дефіцит антитіл, інфекційний синдром, бронхоектази, діти.

Management of children with primary and secondary hypogammaglobulinemia (literature review)

T.A. Marunchyn, A.P. Volokha

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Primary hypogammaglobulinemiae are the most frequent forms of primary immunodeficiency, count more than 50% of congenital pathology of the immune system. Secondary hypogammaglobulinemia occur as a reason of hematological malignancies, intake of immunosuppressive or anticonvulsant drugs, exudative enteropathy, nephrotic syndrome. The prevalence of secondary hypogammaglobulinemia is 30 times higher according to primary hypogammaglobulinemia. The overall therapeutic goals of immunoglobulin replacement therapy are to reduce morbidity and mortality and to provide a patient with the best quality of life. There is a need for clinical research to evaluate the efficacy of immunoglobulin replacement therapy in children with primary hypogammaglobulinemia and to provide clear recommendations for the prevention of complications of recurrent infections, in particular bronchiectasis. The clinical and immunological indicators of hypogammaglobulinemia that develop in patients with nephrotic syndrome and intestinal lymphangiectasia have not been sufficiently studied. Clear guidelines and protocols for the management of children with secondary hypogammaglobulinemia are lacking in Ukraine.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: primary and secondary hypogammaglobulinemia, antibody deficiency, infectious syndrome, bronchiectasis, children.

Особенности ведения детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями (обзор литературы)

T.A. Марунчин, А.П. Волоха

Національна медична академія післядипломного образования імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

Первичные гипогаммаглобулинемии — наиболее распространенные формы первичных иммунодефицитов, они составляют около 50% врожденной патологии иммунной системы. Вторичные гипогаммаглобулинемии возникают вследствие онкогематологических заболеваний, приема иммуносупрессивных или противосудорожных препаратов, экссудативной энтеропатии, нефротического синдрома. Распространенность вторичной гипогаммаглобулинемии в 30 раз выше, чем распространенность первичных дефицитов антителообразования. Главными терапевтическими задачами проведения заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у пациентов с гипогаммаглобулинемиями является снижение заболеваемости, увеличение продолжительности жизни и обеспечение качества жизни. Существует необходимость в проведении клинических исследований с целью оценки эффективности заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у детей с первичными дефицитами антителообразования и создание четких рекомендаций в профилактике осложнений рекуррентных инфекций, в частности бронхоэктатической болезни. Клинико-иммунологические показатели гипогаммаглобулинемий, которые развиваются у пациентов с нефротическим синдромом и интестинальной лимфангиоэктазией изучены недостаточно. В настоящее время в Украине отсутствуют четкие рекомендации и протоколы по ведению детей с вторичными гипогаммаглобулинемиями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гипогаммаглобулинемия, дефицит антител, инфекционный синдром, бронхоэктазы, дети.

Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

Первинні гіпогаммаглобулінемії — найпоширеніші форми первинних імунодефіцитів, нараховують близько 50% вродженої патології імунної системи. Первинні гіпогаммаглобулінемії є гетерогенною групою дефектів імунної системи, які характеризуються недостатністю продукції антитіл у відповідь на антигени, що призводить до частих інфекційних уражень.

До них відносяться: агаммаглобулінемія з відсутніми В-лімфоцитами, загальний варіабельний імунодефіцит, імунодефіцит з підвищеним рівнем IgM, селективний дефіцит субкласів IgG, дефіцит специфічних антитіл при нормальній кількості імуноглобулінів, транзиторна гіпогаммаглобулінемія [5].

Рецидивні інфекції — це найперші клінічні прояви первинних гіпогаммаглобулінемії, зазвичай вони розвиваються на 5–7-му місяці

життя, після зниження рівня материнських антитіл. Спостерігаються повторні інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів, спричинені грампозитивними (пневмококи, стрептококи, стафілококи) та грамнегативними капсульними (*H. influenzae*, менінгококи) бактеріями. Інфекційний синдром характеризується високою частотою та важкістю ускладнень (мастоїдит, хронічна оторрея, емпієма плеври) [6]. Рецидивні інфекції дихальної системи часто призводять до розвитку бронхоектатичної хвороби [5]. Крім бактеріальних збудників, пацієнти з дефіцитами антитілоутворення чутливі до деяких вірусів — ентеровірусів, парвовірусу В19. Зокрема ентеровіруси можуть зумовлювати хронічний енцефаломієліт, розвиток вакциноасоційованого поліомієлітної вакциною. Деякі інфекційні синдроми притаманні певним дефіцитам антитіл, наприклад фатальний ентеровірусний менінгоенцефаліт у дітей з Х-зчепленою агаммаглобулінемією [6], а хворі з гіпер-IgM синдромом мають схильність до криптоспоридіозу [8]. Гіпогаммаглобулінемії властива хронічна діарея із синдромом мальабсорбції. Однією з частих причин ураження кишечника може бути хронічна лямбліозна інфекція [5]. Відсутність мигдаликів та аденоїдів, плазматичних клітин у слизовій оболонці кишечника дозволяє запідозрити найважчу форму дефіцитів антитілоутворення — спадкову гіпогаммаглобулінемію. У частини хворих з первинними гіпогаммаглобулінеміями рецидивні інфекції розвиваються після першого року життя. Клінічні прояви у хворих на загальний варіабельний імунodefіцит можуть починатися у будь-якому віці [6].

Серед частих аутоімунних проявів дефіцитів антитілоутворення можна виділити ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру та аутоімунну гемолітичну анемію. Інші аутоімунні захворювання також спостерігаються у пацієнтів з первинними гіпогаммаглобулінеміями, а саме — аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет першого типу, ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак, дерматоміозит, запальні захворювання кишечника, алопеція, вітиліго та гломерулонефрит. У пацієнтів із загальним варіабельним імунodefіцитом аутоімунні порушення можуть бути першими клінічними проявами. До аутоімунних уражень у хворих із загальним варіабельним імунodefіцитом належать також первинний біліарний цироз, аутоімунний гепатит та анемія, зумовле-

на дефіцитом вітаміну В12, а у хворих з гіпер-IgM синдромом — аутоімунний склерозуючий холангіт та аутоімунна ретинопатія [8]. Пацієнти з первинними гіпогаммаглобулінеміями мають схильність до атопії [19]. До неінфекційних проявів дефіцитів антитілоутворення також належать хронічна тромбоцитопенія та нейтропенія [6].

Спадкова гіпогаммаглобулінемія характеризується зниженням кількості В-клітин (CD19⁺ або CD20⁺) <2%, зниженням рівня сироваткового імуноглобуліну IgG <2 г/л, відсутністю IgM, IgA, IgE або наявністю їх у дуже низькій концентрації, відсутністю ізогмаглютининів та відповіді на імунізацію білковими (дифтерійний та правцевий анатоксини) та полісахаридними (*H. influenzae b*, *S. pneumoniae*) антигенами. При гіпер-IgM синдромі на тлі зниженого рівня IgG спостерігається підвищення IgM на два стандартні відхилення від вікової норми, нормальна або підвищена кількість В-клітин. При транзиторній гіпогаммаглобулінемії кількість В-клітин відповідає нормі, відповідь на вакцинальні антигени нормальна або знижена, рівень IgG знижений. У дітей із транзиторною гіпогаммаглобулінемією рівень імуноглобулінів нормалізується у віці 3–5 років. До імунологічних порушень хворих із загальним варіабельним імунodefіцитом належать: зниження на понад два стандартні відхилення (2 сигми) від вікової норми двох із трьох основних ізотипів сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA), відсутність ізогмаглютининів та/або недостатня відповідь на вакцинальні білкові та полісахаридні антигени, нормальна або знижена кількість В-клітин, аномалії кількості Т-лімфоцитів та їх функцій у частини пацієнтів [4]. Дефіцити субкласів IgG можуть спостерігатися без зниження загальної сироваткової концентрації IgG [6].

Упродовж 2002–2007 рр. на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика було проведено дослідження, у якому взяли участь 120 дітей із первинними дефіцитами антитілоутворення. Вивчення перебігу первинних дефіцитів антитілоутворення у спостережуваних хворих показало, що спадкова гіпогаммаглобулінемія, загальний варіабельний імунodefіцит та імунodefіцит з підвищеним рівнем IgM характеризувались високою частотою хронічних і рецидивних бактеріальних інфекцій бронхолегеневої системи (96,0–100,0%), верхніх дихальних шляхів (88,0–100,0%), важких інва-

живних інфекцій (сепсис, менінгіт, остеомієліт) — 40,9%, шкіри та підшкірної клітковини (33,3–68,0%), слизової оболонки очей (у 14–33%) [3].

Клініко-імунологічна характеристика дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Вторинні дефіцити антитілоутворення (гіпогаммаглобулінемії) виникають як внаслідок порушення продукції антитіл (онкогематологічні захворювання, прийом імуносупресивних або протисудомних препаратів, пересадка кісткового мозку), так і втрати антитіл (ексудативної ентеропатії, нефротичного синдрому) [11,14,28].

Вторинна гіпогаммаглобулінемія — це гіпогаммаглобулінемія, що виникає вторинно внаслідок основного захворювання або його лікування (включаючи трансплантацію кісткового мозку) та характеризується зниженням рівня IgG нижче референтних значень і хоча б одним із наступних критеріїв: наявність в анамнезі інвазивної інфекції або важкої форми інфекції із загрозою для життя (пневмонія, менінгіт, сепсис) за минулий рік; рецидивні інфекції; наявність бронхоектазів [24]. У пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією є ризик розвитку небезпечних для життя інфекцій, спричинених капсульними мікроорганізмами, такими як стрептококи і гемофільна паличка, які в нормальних умовах нейтралізуються антитілами. Прийом імуносупресивних засобів у поєднанні з кортикостероїдними підвищує схильність до розвитку гіпогаммаглобулінемії. Таке лікування, зазвичай, використовується у пацієнтів з аутоімунними та неопластичними захворюваннями. Наприклад, препарат ритуксимаб, який є моноклональним антитілом до антигену CD20, вражає периферичні В-клітини, пригнічує їх утворення на декілька місяців і, таким чином, викликає транзиторну гіпогаммаглобулінемію, яка може набувати персистуючого характеру. Злоякісні захворювання, особливо лімфопроліферативні порушення, асоціюються з розвитком гіпогаммаглобулінемії, що пов'язано як із злоякісністю, так і з проведенням лікуванням [30]. Гіпогаммаглобулінемія, спричинена втратою білка, виникає у пацієнтів з нефротичним синдромом, ексудативною ентеропатією. Недостатність антитіл проявляється гіпогаммаглобулінемією (зниженням середнього рівня IgG на два стандартні відхилення) або функціональною гіпогаммаглобулінемією (загальний рівень IgG у межах норми, проте вироблення специфічних антитіл є недостатнім) [30,33].

При цьому пацієнти з вторинною гіпогаммаглобулінемією можуть бути безсимптомними, але їм притаманний високий ризик розвитку важких форм інфекцій [30]. Основними імунологічними порушеннями у дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями є зниження рівня сироваткового імуноглобуліну нижче <4 г/л [24,30]. У хворих, які отримують імунотерапію препаратом ритуксимаб, спостерігається зниження рівня IgA, IgM, IgG та В-клітин [24].

За даними британських дослідників (М. Makatsori та співавт., 2014), у пацієнтів, які отримували імунотерапію препаратом ритуксимаб, розвивались рецидивні бактеріальні та вірусні інфекції. Основними клінічними проявами були інфекції дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія та синусит), найчастішими збудниками — *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* та *Klebsiella species*. Серед інших інфекційних захворювань були кон'юнктивіт, отит та запалення сечових шляхів, діарея (*Campylobacter*), остеомієліт (*Staphylococcus aureus*). У деяких спостерігались вірусні інфекції, викликані вірусом *Varicella zoster* та *Cytomegalovirus*. У трьох пацієнтів розвинувся важкий ентеровірусний менінгоенцефаліт. Рідше пацієнти хворіли на грибові інфекції (кандидоз стравоходу, легеневий аспергілез) [21]. У хворих із вторинною гіпогаммаглобулінемією, які отримують лікування препаратом ритуксимаб, існує ризик реактивації гепатиту В [26]. У пацієнтів з ятрогенною гіпогаммаглобулінемією, які отримують протиешлептичну, імуносупресивну або терапію моноклональними антитілами, інфекції можуть бути викликані паразитарними збудниками (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*) та вірусними агентами (персистуючі ентеровіруси). Бронхоектатична хвороба є частим ускладненням вторинної гіпогаммаглобулінемії [14].

На сучасному етапі клініко-імунологічні показники гіпогаммаглобулінемії, які розвиваються у пацієнтів з нефротичним синдромом та інтестинальною лімфангіоектазією (синдромом Хеннекам) вивчені недостатньо.

Особливості ведення дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

Враховуючи імунологічні порушення та клінічні прояви у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями, важливим аспектом у веденні таких дітей є профілактика рецидивних інфекцій та ліквідація проявів хронічних інфекцій. Зазвичай допомога є мультидисциплінарною

із залученням різних спеціалістів. До основних методів лікування дітей із первинними дефіцитами антитілоутворення належать проведення регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів, застосування підтримуючої антибіотикотерапії [6]. Головними терапевтичними завданнями замісної терапії препаратами імуноглобулінів є зменшення захворюваності, подовження тривалості життя та забезпечення найвищої якості життя.

Замісна терапія препаратами імуноглобулінів почала проводитись у хворих із первинними гіпогаммаглобулінеміями відносно нещодавно. У 1952 р. Огден Брутон почав застосовувати IgG, виділений із сироватки крові, з лікувальною метою внутрішньом'язовим шляхом введення у пацієнтів зі спадковою гіпогаммаглобулінемією. Лише у 1980 р. з'явилися препарати внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ). Препарати підшкірного імуноглобуліну широко застосовуються в європейських країнах для лікування хворих на первинні гіпогаммаглобулінемії.

Замісна терапія ВВІГ у дітей із первинними дефіцитами антитілоутворення проводиться в дозі 300–800 мг/кг щомісяця (кожні 3–4 тижні) впродовж 2–4 годин [31]. Середня доза препаратів підшкірного імуноглобуліну у пацієнтів з первинними гіпогаммаглобулінеміями становить 100–200 мг/кг/тиждень [29]. Після введення ВВІГ швидко потрапляє у системний кровотік, що призводить до виникнення пікових (найвищих) концентрацій імуноглобуліну в крові, з якими пов'язують появу системних побічних реакцій. При введенні препаратів імуноглобуліну підшкірним методом відбувається повільна дифузія імуноглобуліну з тканин до системної циркуляції, стабілізація рівня IgG та зниження частоти системних побічних явищ порівняно з внутрішньовенним введенням. Замісну терапію препаратами підшкірного імуноглобуліну можна проводити в домашніх умовах. Недоліками цього методу може бути виникнення місцевих побічних реакцій, необхідність у більш частих інфузіях та потреба введення ліків у різні ділянки тіла в обмеженому об'ємі [31]. Замісна терапія підшкірним імуноглобуліном є безпечним та ефективним методом лікування пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення. Результати проспективних досліджень, проведених у хворих із первинними гіпогаммаглобулінеміями, свідчать, що її ефективність еквівалентна замісній терапії

препаратами ВВІГ у профілактиці бактеріальних інфекцій [29].

У разі розвитку аутоімунних порушень у пацієнтів із первинним дефіцитом В-клітин доза препаратів імуноглобулінів може бути підвищена до 1 г/кг для щомісячного введення як доповнення до базисної терапії при персистенції аутоімунного процесу. Концепція персоналізації дозування замісної терапії препаратами імуноглобулінів набула широкого застосування із появою поняття біологічного рівня IgG (тобто такого, який повинен бути у пацієнта в нормі) [12].

Хронічне ураження легень, зокрема розвиток бронхоектазів, є одним з основних ускладнень впродовж життя пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення, яке чинить прямий вплив на якість їхнього життя та рівень смертності. Визначення факторів, які впливають на розвиток таких ускладнень, надзвичайно важливе для їх профілактики. Подальше вивчення цієї патології у дітей із гіпогаммаглобулінеміями необхідне для вирішення даної проблеми [13]. У сучасній практиці високі дози імуноглобулінів застосовуються у пацієнтів із первинним дефектом В-клітин та бронхоектазами, хоча існує недостатньо даних щодо взаємозв'язку рівня сироваткового IgG із розвитком або прогресуванням ураження нижніх дихальних шляхів. Пацієнти із загальним варіабельним імунодефіцитом та бронхоектатичною хворобою можуть потребувати удвічі вищих доз порівняно з пацієнтами без хронічного ураження легень, з метою досягнення вищого рівня IgG. Причиною цього може бути підвищений розпад або втрата імуноглобулінів. Недостатньо досліджень, де було б вказано оптимальну дозу або шлях введення препаратів імуноглобулінів, які б повністю перешкождали розвитку, прогресуванню бронхоектазів або зниженню функції легень [10]. Надзвичайно важливим є питання вчасної та правильної діагностики ураження легень [6].

Незважаючи на застосування оптимальної замісної терапії препаратами імуноглобулінів, частині пацієнтів із первинними гіпогаммаглобулінеміями з метою профілактики рецидивних інфекцій та бронхоектатичної хвороби призначаються антибактеріальні препарати. Чіткої тактики щодо антибактеріальної профілактики у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення на сьогодні не існує [10]. Веб-опитування [37], проведене у 2009 р. Комі-

тетом первинних імунодефіцитів Американської академії алергії, астми та імунології, виявилось, що 90,2% клінічних імунологів застосовують антибіотики з профілактичною метою як доповнення до замісної терапії ВВІГ. Найвність бронхоектатичної хвороби та синуситів, насамперед у зимовий період року, у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення є найчастішими показаннями до призначення профілактичної антибіотикотерапії [10]. Є дані щодо регулярного застосування у них триметоприм/ко-тримоксазолу, амоксициліну, азитроміцину з метою профілактики рецидивних інфекцій [6]. Існує необхідність у проведенні більшої кількості клінічних досліджень з метою отримання додаткових наукових даних та створення чітких рекомендацій [36]. Також існує глобальна потреба оптимізації застосування препаратів імуноглобулінів, враховуючи їх високу вартість і обмежене виробництво та, водночас, потенціал до більш широкого застосування у пацієнтів із первинними імунодефіцитами [37].

Специфічний імунітет у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями

Важливим елементом оцінки гуморального імунітету є визначення можливості пацієнта продукувати специфічні антитіла до мікробних антигенів [6]. Дефіцит антитілоутворення характеризується зниженням рівня сироваткових імуноглобулінів та/або нездатністю утворювати антитіла у відповідь на антиген. У пацієнтів із рецидивними бактеріальними інфекціями, окрім дефіциту сироваткових антитіл, спостерігається також недостатність імунної відповіді на білкові та/або полісахаридні вакцинальні антигени (дифтерія, правець, пневмокок) [25]. Дефіцит продукції специфічних антитіл на полісахаридні антигени може виявлятися у пацієнтів із нормальною концентрацією імуноглобулінів та субкласів IgG. Діагностика порушення імунної відповіді на полісахаридні антигени можлива при визначенні продукції антитіл після вакцинації полісахаридною пневмококовою вакциною. Цей дефект імунної відповіді діагностують після двох років життя, оскільки адекватна імунна відповідь на полісахаридні вакцини не завжди повністю розвинута до цього віку [6].

Захищеність пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення від інфекційних збудників залежить від присутності специфічних антитіл у препаратах ВВІГ для забезпечення тривалого захисту. Існує невелика кількість

досліджень із вивчення рівнів антитіл до специфічних патогенів у препаратах ВВІГ, також недостатньо даних про рівні специфічних антитіл у пацієнтів, які отримують регулярну замісну терапію препаратами ВВІГ. Вчені з Бразилії досліджували передтрансфузійний рівень антитіл до дифтерії, правця, кору, вітряної віспи у 21 пацієнта з первинними дефіцитами антитілоутворення на регулярній замісній терапії ВВІГ та у зразках препаратів ВВІГ. У всіх пацієнтів рівні антитіл до правця, кору і вітряної віспи були захисними, у частини з них рівень антитіл до збудника дифтерії був субоптимальним. Концентрація антитіл проти цих вакцинокерованих інфекцій була приблизно однаковою у препаратах ВВІГ різних виробників, але спостерігалася різниця рівнів специфічних антитіл у різних серіях ВВІГ одного виробника. У дослідженні встановлена кореляція сироваткового рівня антитіл із рівнем антитіл у зразках препаратів ВВІГ до всіх збудників, за винятком правця. Визначено достовірну кореляцію антитіл до дифтерійного антигену та вірусу вітряної віспи із загальним рівнем сироваткового IgG, кореляція рівня антитіл до антигенів правця та кору з рівнем IgG була відсутня [23].

Оцінка якості життя у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

«Золотим стандартом» оцінки якості життя пацієнтів у клінічних дослідженнях є показники захворюваності та смертності. У педіатричній практиці широко застосовуються запитальник Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) та запитальник щодо стану здоров'я дітей CHQPF50 [18]. У запитальнику PedsQL 23 критерії оцінки якості життя поділені на чотири категорії: оцінка фізичного, емоційного, соціального стану та функціонування дитини в школі. У дослідженні, проведеному у 2013 р. Z.P. Titman та співавт., діти з первинними дефіцитами антитілоутворення мали вищий рівень психологічних порушень, ніж здорові діти. Також у них виявлено високі показники емоційних порушень, складнощі у спілкуванні з однолітками, гіперактивність, проте вони не мали поведінкових розладів. І діти з первинними гіпогаммаглобулінеміями, і їхні батьки продемонстрували низький рівень якості життя — нижчий, ніж у здорових дітей та дітей із цукровим діабетом [32]. Нещодавно опублікований огляд із застосування препаратів підшкірного та внутрішньовенного імуноглобуліну у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоу-

творення визнав лікування підшкірним імуноглобуліном економічно ефективнішим внаслідок зменшення кількості пропущених днів навчання та роботи [20]. Показник якості життя у дітей із первинними дефіцитами антитілоутворення був найвищим порівняно з іншими первинними імунодефіцитами у дослідженні, проведеному А.В. Бондаренко та співавт. Краща якість життя у пацієнтів із дефіцитами антитілоутворення, ймовірно, зумовлена наявністю регулярної стандартизованої замісної терапії препаратами імуноглобулінів [2].

Особливості ведення дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Поширеність вторинної гіпогаммаглобулінемії на сьогодні у 30 разів перевищує поширеність первинної гіпогаммаглобулінемії. Причинами цього є швидке зростання терапії аутоімунних, запальних, злоякісних захворювань, яка впливає на В-клітини, зокрема застосування препарату ритуксимаб. Застосування високих доз імуносупресивних препаратів, довготривале лікування стероїдами, проведення терапії імунобіологічними препаратами призводять до виникнення ятрогенної гіпогаммаглобулінемії. Лікування такими препаратами, як ритуксимаб, ібрутиніб, кортикостероїди, спричиняє підвищений ризик розвитку інфекцій. Стає все більш важливим вирішення даної проблеми у зростаючій кількості таких пацієнтів, а також визначення чинників розвитку вторинного дефіциту антитіл, поліпшення стратегій скринінгу, моніторингу та лікування.

Згідно з рекомендаціями Європейської Агенції з лікарських засобів (ЕМА) за 2018 р., замісна терапія препаратами ВВІГ у пацієнтів із вторинними гіпогаммаглобулінеміями може застосовуватись за наявності рекурентних інфекцій, неефективної антибіотикотерапії та/або доведеним дефектом вироблення специфічних антитіл, зниженням рівня сироваткового $IgG < 4$ г/л. Доза встановлюється індивідуально, але в середньому становить 0,2–0,4 г/кг кожні 3–4 тижні. [24] Опубліковані дані щодо лікування хворих із вторинною гіпогаммаглобулінемією, які охоплюють широкий діапазон дозування препаратів підшкірного імуноглобуліну від 50 до 200 мг/кг/тиждень [36]. Проведення замісної терапії препаратами підшкірного імуноглобуліну рекомендовано у пацієнтів із множинною мієломою та хронічною лімфоплицитарною лейкемією за наявності інфекційного синдрому та неефективності проведеної антибіотикопрофілактики, а також до та після про-

ведення алогенної трансплантації кісткового мозку. При цьому ЕМА підкреслює, що такі твердження будуть дійсними доти, доки ефективність замісної терапії вважатиметься доведеною у пацієнтів із первинними гіпогаммаглобулінеміями [24].

Вивчення замісної терапії препаратами ВВІГ не проводилось широко у пацієнтів із гострою лімфобластною та гострою мієлоїдною лейкемією. Застосування інтенсивної індукційної хіміотерапії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією супроводжується зниженням рівнів імуноглобулінів впродовж 12 місяців [16,34]. У них також виявляється зниження рівня специфічних антитіл до збудників дифтерії, правця, кашлюка впродовж 104 тижнів після індукційної хіміотерапії [34]. Концентрація сироваткових імуноглобулінів залишалась в межах норми на момент встановлення діагнозу та нормалізувалась через рік після лікування у більшості дітей [16]. В інших дослідженнях зниження рівня IgG зберігалось впродовж 6–9 місяців після припинення хіміотерапії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією, незважаючи на нормалізацію рівня В-клітин у плазмі крові [7]. У пацієнтів із гострою мієлоїдною лейкемією відбувалось зниження рівня сироваткових імуноглобулінів IgA , IgM , IgG порівняно з вихідним рівнем на 15 день індукційної хіміотерапії, при цьому рівень IgG був значно нижчим у дітей з гарячкою тривалістю понад сім днів та грибовою інфекцією [9]. З огляду на те, що у пацієнтів із гострою лейкемією, які отримують хіміотерапію, відбувається порушення В-клітинного імунітету, застосування замісної терапії препаратами ВВІГ з метою профілактики рекурентних інфекцій вивчено недостатньо. Це може бути обумовлено тим, що більшість інфекцій, що у них виникають, пов'язані з основним захворюванням або нейтропенією на тлі проведення хіміотерапії. Хворим із гострою лімфобластною та мієлоїдною лейкемією рекомендується замісна терапія препаратами ВВІГ у дозі 400–500 мг/кг щомісячно або препаратами підшкірного імуноглобуліну в дозі 100–200 мг/кг щотижнево з метою досягнення рівня сироваткового IgG у межах 4–5 г/л. Моніторинг рівня IgG у сироватці крові, титрів специфічних антитіл, частоти інфекцій є визначальними критеріями проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів при гострій лейкемії [33].

У рекомендаціях Європейського товариства Медичної онкології (ESMO) від 2015 р. зазна-

чається, що профілактичне застосування препаратів ВВІГ не чинить впливу на загальну виживаність і рекомендується до застосування лише у пацієнтів із важкими формами гіпогаммаглобулінемії та інфекційними ускладненнями. Профілактична терапія антибактеріальними та противірусними препаратами повинна застосовуватись у пацієнтів з рекурентними інфекціями та/або високим ризиком їх розвитку (наприклад, профілактика пневмоцистної інфекції ко-тримоксазолом на тлі хіміотерапії).

У рекомендаціях Управління охорони здоров'я Великої Британії від 2011 р. вказано, що проведення замісної терапії препаратами ВВІГ при вторинній гіпогаммаглобулінемії показано лише у випадках, коли причину її виникнення неможливо усунути, а також при злоякісних процесах з ураженням В-клітин, що супроводжуються персистенцією інфекцій, викликаних капсульними бактеріями, незважаючи на проведення антибіотикопрофілактики. У рекомендаціях Національного гематологічного товариства Австралії замісна терапія препаратами ВВІГ рекомендується в клінічній практиці з метою профілактики рецидивного інфекційного синдрому при гіпогаммаглобулінемії, що виникає внаслідок злоякісних гематологічних захворювань або трансплантації кісткового мозку, у разі розвитку дисемінованої форми ентеровірусної інфекції на тлі проведення імуносупресивної терапії, пригнічення В-клітин. У канадських рекомендаціях, опублікованих у 2018 р., замісна терапія препаратами ВВІГ рекомендована з метою профілактики рекурентних інфекцій, їх важких форм, які виникають внаслідок гіпогаммаглобулінемії, що викликана іншими захворюваннями [24].

З метою додаткового захисту від вакцинованих інфекцій пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією рекомендується проведення вакцинації від грипу. Оптимальним вважають проведення вакцинації до початку хіміотерапії та виникнення гіпогаммаглобулінемії [24].

Ранній скринінг, своєчасна діагностика та оптимізація режимів лікування є шляхами покращення ведення пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією. Основним методом діагностики є визначення рівня сироваткових імуноглобулінів. Крім настороженості щодо виникнення інфекцій, необхідно також враховувати частоту їх виникнення, тривалість, важкість, застосування інтенсивної антибіотикотерапії, частоту госпіталізацій. Поряд із оцінкою імуноної відповіді до вакцинації

рекомендується розглядати такі додаткові чинники, як наявність нейтропенії, застосування певних протоколів лікування та вибір періоду проведення вакцинації (насамперед у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку) [24].

Специфічний імунітет у дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Пацієнти з вторинним дефіцитом антитілоутворення, який виникає внаслідок втрати імуноглобулінів при ниркових захворюваннях та кишковій лімфангіоектазії, зберігають здатність до вироблення специфічних антитіл та, відповідно, мають нижчий ризик розвитку інфекційних ускладнень [30].

Рівень захисту від кору у хворих на гостру лімфобластну лейкемію сягав не вище 75% серед досліджуваних когорт, а в середньому становив 60% [35]. Деякі автори зазначають, що пацієнти, які отримують хіміотерапію, мають порушену імунону відповідь після ревакцинації проти кору [15]. У дослідженні Nilsson та співавт. проведена оцінка рівня поствакцинальних антитіл проти кору та краснухи у 43 дітей, які завершили курс хіміотерапії. Виявлено, що 60% були серопозитивними до кору, а 72% — до краснухи [22].

Оцінка ефективності замісної терапії у дітей із первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями

У дослідженні, проведеному у 2014 р. Duraisingham та співавт., серед пацієнтів із первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями після початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів спостерігалось значне зниження кількості випадків інфекційних захворювань. Найчастішою важкою інфекцією була пневмонія, серед неважких — гострі респіраторні вірусні інфекції. У групі пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення інфекційні ураження шкіри, синусити та отити спостерігалися частіше, ніж у пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією. Після проведення лікування препаратами імуноглобулінів в обох групах спостерігалось підвищення кількості пацієнтів, які не мали інфекційних ускладнень, при цьому серед хворих із вторинною гіпогаммаглобулінемією така кількість була вищою (23,1% проти 16,6%) [14]. У дослідженні, що проводилося у дітей із первинними дефіцитами антитілоутворення впродовж 2002–2007 рр. на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, доведена ефективність регулярної замісної

терапії препаратами ВВІГ у хворих на важкі форми гіпогаммаглобулінемій. Загалом частота пневмоній зменшилася у 10 разів при регулярному введенні препаратів ВВІГ – з 0,8 епізоду на рік на кожного пацієнта перед проведенням лікування до 0,08 епізоду на рік після початку лікування ($p < 0,01$). У всіх хворих на спадкову гіпогаммаглобулінемію, що мали прояви артриту, на замісній терапії препаратами імуноглобуліну симптоми ураження суглобів були ліквідовані за декілька місяців лікування [13].

В огляді досліджень, опублікованому у 2010 р. Р. Raapani та співавт., був проведений аналіз лікування препаратами імуноглобулінів у хворих після трансплантації кісткового мозку та з лімфопроліферативними захворюваннями. При застосуванні полівалентних імуноглобулінів або гіперімуного антицитомегаловірусного імуноглобуліну у пацієнтів з трансплантацією кісткового мозку не виявлено різниці рівня у показниках смертності порівняно з контрольною групою. Застосування препаратів полівалентного імуноглобуліну зменшувало ризик розвитку альвеолярного пневмоніту, але підвищувало ризик розвитку побічних дій від проведеної терапії та венооклюзивної хвороби. У хворих із лімфопроліферативними захворюваннями замісна терапія препаратами імуноглобулінів не призводила до зниження рівня смертності, проте знижувала частоту виникнення інфекцій [27]. В огляді Masumi Ueda та співавт. (2018 р.) аналіз ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у зниженні захворюваності та смертності від інфекцій, а також співвідношення ризиків та користі лікування, не дав чітких відповідей, насамперед внаслідок гетерогенності основної патології у пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією. Проте замісна терапія препаратами імуноглобулінів була ефективною у лікуванні пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення [33]. За результатами багатьох досліджень пацієнти із вторинною гіпогаммаглобулінемією на тлі злоякісних гематологічних уражень, які перейшли від замісної терапії

ВВІГ до лікування препаратами підшкірного імуноглобуліну, продемонстрували клінічні та економічні переваги, кращу якість життя [36]. З метою визначення ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією необхідні подальші дослідження зі встановленням показань до її проведення, оптимальних схем лікування [11].

Висновки

Первинні гіпогаммаглобулінемії вивчені добре, існують міжнародні та вітчизняні рекомендації та протоколи з ведення пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення, у яких викладено чіткі критерії визначення діагнозів та проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів. Питання ефективності застосування замісної терапії препаратами імуноглобулінів, профілактики рекурентних інфекцій, розвитку ускладнень, покращення якості життя залишаються відкритими. Враховуючи інтенсивний розвиток терапії аутоімунних порушень, злоякісних гематологічних захворювань, яка може чинити вплив на В-клітини, частота виникнення вторинної гіпогаммаглобулінемії зростає. Незважаючи на наявність міжнародних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією, яка виникає у результаті злоякісних гематологічних захворювань, подальші дослідження є необхідними з метою підтвердження ефективності терапії, удосконалення наявної практики. У даних пацієнтів важливим також є визначення тактики подальшого спостереження та здатності довгостроково виробляти антитіла. Вторинні гіпогаммаглобулінемії, які розвиваються внаслідок втрати антитіл (нефротичний синдром, кишкова лімфангіоектазія), вивчені недостатньо. Наразі в Україні відсутні чіткі рекомендації та протоколи щодо ведення дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bondarenko AV. (2015). Diagnostics of primary immunodeficiencies. *Family medicine*. 4(60): 154–160 [Бондаренко АВ. (2015). Діагностика первинних імунodefіцитів. *Сімейна медицина*. №4(60)1: 54–160].
- Bondarenko AV (2015). Social aspects of primary immunodeficiencies. *Sovremennaya Pediatriya*.8 (72): 120–123 [Бондаренко АВ. (2015). Соціальні аспекти первинних імунodefіцитів. *Современная педиатрия*. 8(72): 120–123].
- Volokha AP. (2009). Features of the course of primary antibody deficiencies in children, determination of early criteria of diagnostics and rationale of differentiated approaches to treatment. Dissertation. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, National O. O. Bohomolets Medical University: 42 [Волоха АП. (2009). Особливості перебігу первинних дефіцитів антитілоутворення у дітей, визначення ранніх критеріїв діагностики та обґрунтування диференційованих підходів до лікування. Дисертація. Київ: МОЗ України, НМУ імені О.О. Богомольця: 42].
- Approved by the guidelines of treatment of children by the specialty «Pediatric Immunology» with the changes made in accordance with the Ministry's Order №1082 from 21.12.2012: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 09.07.2004 №355. Kyiv, 2012: 1–2 [Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча імунологія» із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства № 1082 від 21.12.2012: Наказ МОЗ України від 09.07.2004 №355. Київ, 2012: 1–2].
- Chernyshova LI, Volokha AP, Kostyuchenko LV. (2013). *Pediatric immunology: a textbook*. Kyiv: VSV Medicine: 720 [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ. (2013). *Дитяча імунологія: підручник*. Київ: ВСВ Медицина: 720].
- Chernyshova LI, Volokha AP. (2006). Primary antibody deficiencies. The art of treatment. 2: 16–21 [Чернишова ЛІ, Волоха АП. (2006). Первинні дефіцити антитілоутворення. *Мистецтво лікування*.2: 16–21].
- Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. (1992). Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 69(6): 1481–1486.
- Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, Yazdani R et al. (2016, Dec 24). Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies. *Int Arch Allergy Immunol*. 171(3–4): 180–193.
- Bansal AK, Vishnubhatla S, Bakhshi S. (2015). Correlation of serum immunoglobulins with infection-related parameters during induction chemotherapy of pediatric acute myeloid leukemia: a prospective study. *Pediatr Hematol Oncol*. 32(2): 129–37.
- Bonagura V, Kaplan B, Jongco A. (2016). Management of primary antibody deficiency syndromes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 117: 620–626.
- Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. (2014, Dec 08). Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Frontiers in Immunology*. 5(626): 1–6.
- Cunningham-Rundles C. (2010). How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 116(1): 7–15.
- Dorna MB, Santos CJ, Castro AP, Oliveira LA et al. (2016, Sept). Primary hypogammaglobulinemia: The impact of early diagnosis in lung complications. *Scielo*. 62(6): 530–536.
- Duraisingham S, Buckland M, Dempster J, Lorenzo L, Grigoriadou S, Longhurst H. (2014, June 27). Primary vs. Secondary Antibody Deficiency: Clinical Features and Infection Outcomes of Immunoglobulin Replacement. *Plos one*. 9(6): e100324.
- Fioredda F. (2012). Immunity against hepatitis B and measles vaccination after chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia in children: revaccination policy. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 34(4): 254–264.
- Ibanez MI et al. (2003). Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 31(6): 303–310.
- Inci M, Gokahmetoglu S, Kaynar L, Ercal BD, Durmaz S, Buyukoglan R. (2011, March). Investigation of Epstein–Barr virus serology and DNA in bone marrow transplant recipients. *African Journal of Microbiology Research*. 5(5): 496–500.
- Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG. (2015). Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *J Allergy Asthma Clin Immunol*. 11(2): 1–11.
- Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M, Israel Zan-Bar. (2004, Oct 21). Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood — clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Family Practice*. 5(23): 1–7.
- Lingman-Framme J, Fasth A. (2013). Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs*.73(12): 1307–1319.
- Makatsori M, Kiana-Alikhan S, Manson AL, Verma N et al. (2014, Oct). Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *Q J Med*. 107(10): 821–828.
- Nilsson A, De Milito A, Engstrom P, Nordin M et al. (2002). Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics*. 109(6): 1–6.
- Nobre FA, Gonzalez IG, Simao RM, de Moraes Pinto MI, Costa-Carvalho BT. (2014). Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study. *BMC Immunology*. 15(26): 1–7.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. (2019, February 08). The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology*. 10(33): 1–15.
- Perez E, Orange J, Bonilla F, Chinen J et al. (2017 March). Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 139(3): S1–S45.
- Philip H Li, Chak-Sing Lau. (2017). Secondary antibody deficiency and immunoglobulin replacement. *Hong Kong Bulletin on Rheumatic Diseases*. 17(1): 1–5.
- Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Raanani SO. (2008). Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stemcell transplantation (Review). *The Cochrane Collaboration*. Published by John Wiley & Sons, Ltd: 4: 1–139. DOI: 10.1002/14651858.CD006501.pub2.
- Riches PG, Hobbs JR. (1979). Mechanisms in secondary hypogammaglobulinaemia. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 13: 15–22.
- Smith SS, Torgerson TR, Ochs HD. (2010). Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 6: 1–10.
- Srivastava S, Wood P. (2016, Dec). Secondary antibody deficiency — causes and approach to diagnosis. *Clinical Medicine*. 16(6): 571–576.
- Suez D, Kriv 'an G, Jolles S, Stein M, Gupta S, Paris K. (2019). Safety and tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20% in primary immunodeficiency diseases from two continents. *Immunotherapy*. 11(12): 1057 — 1065.
- Titman P, Allwood Z, Gilmour C, Malcolmson C et al. (2014). Quality of Life in Children with Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*. 34(7): 844–852.
- Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. (2018, Mar). Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev*. 32(2): 106–115.
- van Tilburg CM et al. (2012). Impact of treatment reduction for childhood acute lymphoblastic leukemia on serum immunoglobulins and antibodies against vaccinepreventable diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 58(5): 701–707.

35. van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM, Wolfs TF, Bierings MB. (2006). Loss of antibodies response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia*. 20(10): 1717–1722.
36. Windegger TM, Lambooy CA, Hollis L, Morwood K, Weston H, Fung YL. (2017). Subcutaneous Immunoglobulin Therapy for Hypogammaglobulinemia Secondary to Malignancy or Related. *Drug Therapy Transfusion Medicine Reviews*. 31(1): 45–50.
37. Yong PL, Boyle J, Ballow M et al. (2009). Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: a working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol*. 1–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023

Відомості про авторів:

Марунчин Тетяна Андріївна — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044) 201-32-04.
Волоха Алла Петрівна — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044) 201-32-04.
<https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>

Стаття надійшла до редакції 23.04.2019 р., прийнята до друку 12.09.2019 р.

21st Annual World Congress on Pediatrics

March 27–28, 2020 Barcelona, Spain

Theme: Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research

Pediatrics 2020 conference will focus on the latest and exciting innovations in all the areas of Pediatrics research. This year's annual congress highlights the theme, «Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research» which reflects the innovative progress in Pediatric disease research. The conference includes child health care workshops, symposiums, special keynote sessions conducted by eminent and renowned speakers who excel in the field of pediatrics which include the topics pediatric immunology, pediatric hematology and oncology, pediatric allergy, pediatric cardiology, pediatric neurology, pediatric psychology, pediatric emergencies etc. This International Pediatric Conference also encourages the active participation of young student researchers as we are hosting Poster Award Competition and Young research Forum at the conference venue.

Target Audience for Pediatrics Conferences:

- Pediatricians
- Health Practitioners
- Pediatric Associations and Societies
- Primary Care Physicians
- Nurses, Family physicians
- Physician assistants
- Neonatologists
- Research Institutes
- Educational Institutes
- Nutrition based companies
- Pharmaceutical companies engaged in manufacturing, development and commercialization of drugs and surgical equipment's

Abstract Submission / Registration
peditrics@pediatricsconferences.com

General Queries
peditrics@pediatricsconferences.com

Sponsors / Exhibiting / Advertising
peditrics@eventsupporting.org

<https://pediatrics.conferenceseries.com/>

УДК 616.12-008.46-06:616.13-007.644-053.310

А.А. Мальська¹, О.Б. Куриляк², Л.Є. Борова²

Аневризма вени Галена як екстракардіальна причина важкої серцевої недостатності у періоді новонародженості

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна²КНП ЛОР «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня ОХМАТДИТ», Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):133-140; doi 10.15574/SP.2019.101.133

For citation: Malska A, Kuryliak O, Borova L. (2019). Vein of Galen aneurysm as an extracardiac cause of severe heart failure in the neonatal period. Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 133-140. doi 10.15574/SP.2019.101.133

Екстракардіальні артеріовенозні мальформації вважаються надзвичайно рідкісною причиною важкої серцевої недостатності у періоді новонародженості. Інтракраніальна артеріовенозна мальформація, асоційована з аневризмою великої вени Галена (АВГ), є найчастішою із таких мальформацій та зумовлена порушенням розвитку ембріонального попередника — медіальною прозенцефалічною веною Марковського. Наявність цієї вродженої патології суттєво ускладнює діагностичний пошук, оскільки клінічні прояви властиві тільки серцевій недостатності.

Матеріали і методи. У статті наведено клінічний випадок АВГ у новонародженої дівчинки, госпіталізованої у відділення реанімації новонароджених КНП ЛОР «ЛОДКЛ ОХМАТДИТ» з ознаками виразної серцевої недостатності у січні 2019 року. На третю добу після народження у дитини з'явився ціаноз (сатурація O₂ становила 50%) та було запідозрено вроджену ваду серця.

Результати. При огляді у відділенні реанімації новонароджених у дівчинки визначалися: ціаноз (сатурація 50%), задишка (частота дихання 50–60 уд./хв), тахікардія (частота серцевих скорочень 140–160 уд./хв) та значне вибухання і пульсація шийних вен, велике тім'ячко розміром 3х3 см визначалось на рівні кісток черепа, аускультация тім'ячка не проводилася. На стегнових артеріях визначалася добра пульсація, збільшена печінка (+4 см) при пальпації. При аускультации серця вислуховувался пансистолічний шум по лівому нижньому краю груднини 4/6 за шкалою Левіне.

Рентгенологічно візуалізовано кардіомегалію (КТІ>80%) із посиленням легенеvim рисунком та гепатомегалію. Під час ехокардіографічного обстеження у дитини було діагностовано розширені праві камери серця із трикуспідальною недостатністю, відкритим овальним вічком та дилатованою безімпульсною веною. Після виключення діагнозу критичної вади серця було проведено нейросонографічне обстеження та поставлено діагноз «Артеріовенозна мальформація — аневризма вени Галена», який було підтверджено за допомогою комп'ютерної томографії.

Висновки. Аневризма вени Галени є надзвичайно рідкісною патологією, проте вибухання і пульсація шийних вен при огляді та наявність важкої серцево-судинної недостатності у новонароджених за відсутності вродженої вади серця зобов'язують дитячих кардіологів запідозрити та виключити наявність артеріовенозної мальформації судин головного мозку. Ендovasкулярне лікування АВГ вважається найбільш ефективним, незважаючи на високу післяопераційну летальність.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені, серцева недостатність, артеріовенозна мальформація вени Галена.

Vein of Galen aneurysm as an extracardiac cause of severe heart failure in the neonatal period

Andriana Malska¹, Olga Kuryliak², Lesya Borova²¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine²KNP LOR «Lviv Regional Children's Clinical Hospital OХМАТДІТ», Ukraine

Extracardiac arteriovenous malformations are considered to be an extremely rare cause of severe heart failure in the neonatal period.

Intracranial arteriovenous malformation associated with the large-vein aneurysm of Galen (VGA) is the most common pathology among these malformations, due to impaired development of the embryonic precursor — Markovskiy's medial prosencephalic vein. Presence of this congenital pathology significantly complicates the diagnostic search, since clinical manifestations are characteristic only for heart failure.

Materials and methods. A clinical case of a newborn girl with VGA, who was admitted to the neonatal intensive care unit of the Regional Children's Hospital with signs of severe heart failure in January 2019. On the third day after birth, the child developed cyanosis (O₂ saturation was 50%). There fore, congenital heart disease was suspected.

Results. On examination in the neonatal intensive care unit: cyanosis (50% saturation), dyspnea (respiratory rate 50–60 / min), tachycardia (heart rate 140–160 bpm) and significant swelling and pulsation of the neck veins, large fontanelle 3x3 cm in size, at the level of the bones of the skull, auscultation of the fontanel was not performed. Pulsation was determined on the femoral arteries, and the liver was enlarged (+4 cm) on palpation. During auscultation — pansystolic murmur across left lower sternal border 4/6 by Levine scale.

Cardiomegaly (CTI>80%) with enhanced pulmonary pattern and hepatomegaly where revealed on the roentgenogram. During an echocardiographic examination, the child was diagnosed with dilated right heart chambers with tricuspid insufficiency, patent foramen ovale and a dilated innominate vein. After excluding the diagnosis of critical heart disease, neurosonography was carried out and a diagnosis was made — arteriovenous malformation — Vein of Galen aneurysm, which was confirmed on computed tomography.

Conclusions. Aneurysm of the vein of Galen is an extremely rare pathology, however, the swelling and pulsation of the cervical veins during the examination and the presence of severe cardiovascular insufficiency in newborns in the absence of congenital heart disease requires children's cardiologists to suspect and exclude arteriovenous malformation of the cerebral vessels. Endovascular treatment of VGA is considered the most effective, despite the high postoperative mortality.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all institutions.

No conflict of interest was declared by the authors

Key words: newborns, heart failure, arteriovenous malformation, Vein of Galen malformation.

Аневризма вены Галена как экстракардиальная причина тяжелой сердечной недостаточности в периоде новорожденности

А.А. Мальская¹, О.Б. Куриляк², Л.Е. Борова²¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина²КНП ЛОС «Львовская областная детская клиническая больница ОХМАТДЕТ», Украина

Экстракардиальные артериовенозные мальформации считаются чрезвычайно редкой причиной тяжелой сердечной недостаточности в периоде новорожденности. Интракраниальная артериовенозная мальформация, ассоциированная с аневризмой большой вены Галена (АВГ), является наиболее частой из таких мальформаций и обусловлена нарушением развития эмбрионального предшественника — медиальной прозенцефаличной веной Марковского. Наличие этой врожденной патологии существенно усложняет диагностический поиск, поскольку клинические проявления характерны только для сердечной недостаточности.

Материалы и методы. В статье представлен клинический случай АВГ у новорожденной девочки, поступившей в отделение реанимации новорожденных КНП ЛОР ЛОДКБ «ОХМАТДЕТ» с признаками выраженной сердечной недостаточности в январе 2019 года. На третьи сутки после рождения у ребенка появился цианоз (сатурация O_2 составляла 50%), поэтому был заподозрен врожденный порок сердца.

Результаты. При осмотре в отделении реанимации новорожденных у девочки определялись: цианоз (сатурация 50%), одышка (частота дыхания 50–60 уд/мин), тахикардия (частота сердечных сокращений 140–160 уд/мин) и значительное выбухание и пульсация шейных вен, большой родничок размером 3х3 см определялся на уровне костей черепа, аускультация родничка не проводилась. На бедренных артериях определялась пульсация, увеличена печень (+4 см) при пальпации. При аускультации — пансистолический шум по левому нижнему краю грудины 4/6 по шкале Левинэ.

Рентгенологически визуализированы кардиомегалия (КТИ > 80%) с усиленным легочным рисунком и гепатомегалия. При эхокардиографическом обследовании у ребенка были диагностированы расширенные правые камеры сердца с трикуспидальной недостаточностью, открытым овальным окном и дилатированной безымянной веной. После исключения диагноза критического порока сердца проведена нейросонография и поставлен диагноз «Артериовенозная мальформация — аневризма вены Галена», который был подтвержден с помощью компьютерной томографии.

Выводы. Аневризма вены Галена является чрезвычайно редкой патологией, однако выбухание и пульсация шейных вен при осмотре и наличие тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности у новорожденных при отсутствии врожденного порока сердца обязывают детских кардиологов заподозрить и исключить наличие артериовенозной мальформации сосудов головного мозга. Эндovasкулярное лечение АВГ считается наиболее эффективным, несмотря на высокую послеоперационную летальность.

Исследование было визуализировано в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденные, сердечная недостаточность, артериовенозная мальформация вены Галена.

Вступ

Екстракардіальні артеріовенозні мальформації вважаються надзвичайно рідкісною причиною важкої серцевої недостатності у періоді новонародженості. Інтракраніальна артеріовенозна мальформація, асоційована із аневризмою великої вени Галена (АВГ), зустрічається найчастіше та зумовлена порушенням розвитку ембріонального попередника — медіальною прозенцефалічною веною Марковського [9].

Наявність цієї вродженої патології суттєво ускладнює діагностичний пошук, оскільки клінічні прояви притаманні тільки серцевій недостатності. Нерідко для встановлення причини серцевої недостатності новонародженим проводять багато непотрібних параклінічних обстежень, включаючи катетеризацію камер серця, яка є не тільки зайвою, а й відтермінує встановлення вірного діагнозу.

При АВГ серцева недостатність виникає зазвичай протягом перших двох тижнів у періоді новонародженості, але може не бути жодних клінічних ознак протягом першого року життя, а зрідка — і довший час. У дітей грудного віку, як правило, розвивається гідроцефалія, малюки відстають у фізичному розвитку, мають клінічні ознаки гідроцефалії з/без судом, а у старших дітей можуть діагностувати субарахноїдальні крововиливи, з болями голови та судомами [3].

За даними літератури, летальність у дітей із АВГ становить 37% після ендovasкулярного втручання у новонароджених, та 6,5% і 3,2% у дітей грудного та дошкільного віку відповідно [8].

Клінічний випадок

Наводимо клінічне спостереження новонародженої дівчинки з АВГ, госпіталізованої у відділення реанімації новонароджених КНП «ОХМАТДИТ» з ознаками виразної серцевої недостатності у січні 2019 року. Дівчинка наро-

дилася від перших термінових фізіологічних пологів. На 32-му тижні вагітності у матері діагностовано пієлонефрит, шкідливі звички мати заперечує, на наявність інфекції не обстежувалася. Оцінка за шкалою Апгар становила 7 балів на 1-й хвилині та 8 на 5-й хвилині відповідно. На третю добу після народження у дитини з'явився ціаноз (сатурація O_2 становила 50%). Було запідозрено вроджену ваду серця.

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

При огляді у відділенні реанімації новонароджених у дівчинки визначалися: ціаноз (сатурація 50%), задишка (частота дихання 50–60 уд./хв), тахікардія (частота серцевих скорочень 140–160 уд./хв), значне вибухання та пульсация шийних вен; велике тім'ячко розміром 3х3 см визначалось на рівні кісток черепа, аускультация тім'ячка не проводилася. На стегнових артеріях визначалася добра пульсация. Пальпувалася збільшена печінка +4 см. При аускультацияі серця вислуховувався пансистолічний шум по лівому нижньому краю груднини 4/6 за шкалою Левіне.

Рентгенологічно визначено кардіомегалію із КТИ > 80% із посиленням легеневого рисунком та гепатомегалію (рис. 1).

У зв'язку із підозрою на вроджену ваду серця дитина була оглянута кардіологом, проведено трансторакальне ехокардіографічне обстеження, під час якого було візуалізовано значно розширені праві камери серця: правий шлуночок та передсердя, відхилення між-



Рис.1. Рентгенографія грудної клітки. Кардіомегалія, гепатомегалія

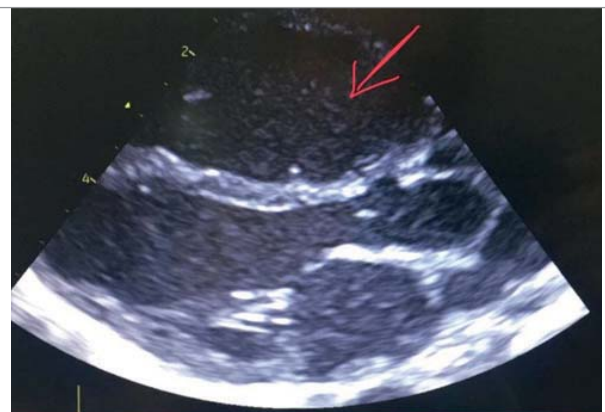


Рис.2. Ехокардіографія. Парастернальна позиція, довга вісь. Стрілка вказує на значно розширений правий шлуночок



Рис.3. Ехокардіографія. Чотирикамерна позиція: 1 — розширене праве передсердя, 2 — розширений правий шлуночок

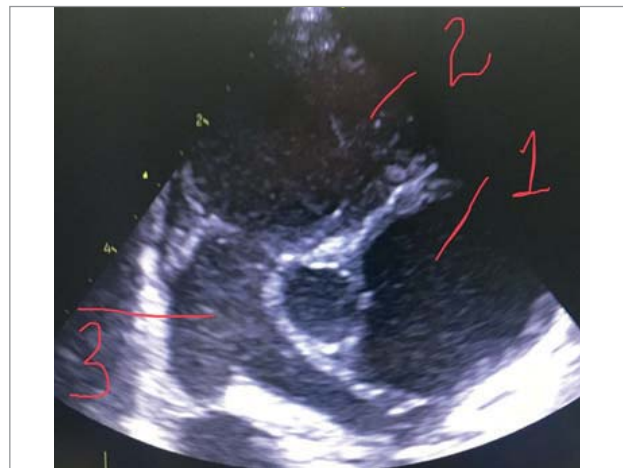


Рис.4. Ехокардіографія. Парастернальна позиція, коротка вісь: 1 — розширене праве передсердя, 2 — розширений правий шлуночок, 3 — легенева артерія

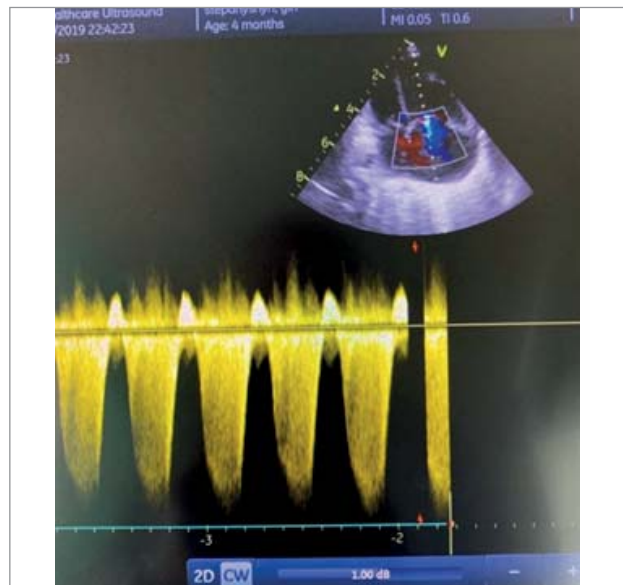


Рис.5. Чотирикамерна позиція. Недостатність трикуспідального клапана 1,5+ із ΔP регургітації 75 мм рт. ст. та тиском у правому шлуночку 85 мм рт. ст.

шлуночкової перегородки в бік лівого шлуночка, що свідчило про підвищений тиск у правих камерах серця (рис. 2–4). Реєструвалась недостатність трикуспідального клапана 1,5+ із градієнтом тиску регургітації 75 мм рт. ст. та тиском у правому шлуночку 85 мм рт. ст. відповідно, що свідчило про високу легеневу гіпертензію (рис. 5). Також було візуалізовано дефект між-передсердної перегородки 6 мм (рис. 6).

Із супрастернальної позиції візуалізовано аорту та розширену верхню порожнисту вену (рис.7).

При візуалізації значно розширених правих камер серця у новонароджених необхідно передусім виключити такі вроджені вади серця як: коарктація аорти, тотальний та частковий ано-

мальний дренаж легеневих вен у праве передсердя, стеноз та атрезію легеневої артерії, які були виключені при проведенні трансторакальної ехокардіографії.

Причини значно розширених правих камер серця та стрімкого наростання ниркової недостатності (зростав рівень креатиніну (153 ммоль/л), сечовини (16,7 ммоль/л) та печінкових проб (АЛАТ — 629,8 Од/л, АСАТ — 440,5 ммоль/л)) не були встановлені.

З метою продовження діагностичного пошуку дитині було проведено нейросонографію (рис.8), на якій виявлено наявність артеріовенозної мальформації — аневризми вени Галена, яка і була причиною серцевої недостатності у дитини.

У віці двох тижнів дитині було проведено комп'ютерну томографію з в/в контрастуванням, на якій було підтверджено ознаки АВГ з розвинутими колатераліями та поширеними дуральними синусами, вентрикуломегалією, як наслідок венозної гіпертензії (рис. 9).

Дитина була консультована нейрохірургом, який рекомендував продовження медикаментозного лікування серцево-судинної недостатності та стабілізацію стану із плановим ендоскулярним втручанням у віці 5–6 місяців.

Незважаючи на всі проведені заходи, дитина померла у віці трьох місяців у зв'язку із виразною серцево-судинною недостатністю.

Під час розтину було підтверджено артеріовенозну мальформацію судин головного мозку: АВГ з множинними артеріовенозними шунтами (I тип за класифікацією G. Yasargil). Кардіомегалія: маса серця 60 г (N — 21 г), гіпертрофія правих відділів серця, недостатність тристулкового клапана, легенева гіпертензія. Хронічне загальне венозне повнокрів'я: «мускатний» фіброз печінки, ціанотична індурація нирок і селезінки, анасарка, набряк строми та головного мозку, вогнищеві крововиливи та паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів. Зливна серозна бронхопневмонія (бак. посів. №4 — *Pseudomonas aureginosa*), правобічний локальний гнійно-фібринозний плеврит, правобічний пневмоторакс.

Результати дослідження та їх обговорення

Аневризма вени Галена — це артеріовенозний шунт у субарахноїдальному просторі та у хороїдальній щілині. Steinheil вперше описав цю патологію у 1895 році. У 1949 р. Boldrey та Miller описали множинні артеріовенозні колатералі, що дренивалися у розширену вену Галена. У 1989 р.

Raybound дослідив анатомію персистуючого ембріологічного попередника вени Галена — серединну прозенцефалічну вену Марковського. Lasjaunias класифікував аневризму вени Галена на дві анатомічні форми — муральну (пряма фістула до прозенцефалічної вени Марковського) та хороїдальну (множинні хороїдальні артерії, що впадають у проміжну сітку перед тим, як дрениватися до великого венозного мішка) — і встановив, що друга форма зустрічається частіше.

У статті наведено клінічний випадок аневризми вени Галена у новонародженої дівчинки із важкою серцево-судинною недостатністю, що клінічно маніфестувала у ранньому неонатальному періоді. У новонародженої було діагностовано хороїдальний тип мальформації, який класифікується як I тип за класифікацією Lasjaunias та I тип за класифікацією Yasargil [7]. Клінічні ознаки важкої серцево-судинної недостатності спостерігалися відразу після народження, що також вказує на несприятливий подальший прогноз.

За даними літератури, механізм виникнення серцево-судинної недостатності у дітей із АВГ пояснюється тим, що внутрішньоутробно судинний опір у церебральних артеріовенозних мальформаціях є низьким, що зумовлено низькою резистентністю матково-плацентарного кровообігу, тому серцево-судинна недостатність не розвивається у пренатальному періоді. Постнатально, після виключення низькорезистентного плацентарного кровообігу, збільшується системний опір, покращується кровотік через церебральні артеріовенозні фістули, тим самим спричиняючи синдром «обкрадання» системного кровотоку, що призводить до виникнення серцево-судинної недостатності з високим серцевим викидом [5].

Від розміру фістул залежать кількість крові, що шунтується в ній, а також терміни розвитку та важкість перебігу серцево-судинної недостатності [5]. Серцево-судинна недостатність розвивається у зв'язку із перенавантаженням об'ємом крові правих відділів серця. У зв'язку з низьким церебральним судинним опором, більшість серцевого викиду із лівого шлуночка скеровується до голови.

Ці механізми призводять до зниженого системного кровотоку, виразного ацидозу, потенційно до поліорганної ішемії та персистуючої легеневої гіпертензії у новонародженого [2].

Немовлята, які мають клінічні прояви серцево-судинної недостатності відразу після народження, повинні бути обстежені дитячим кар-

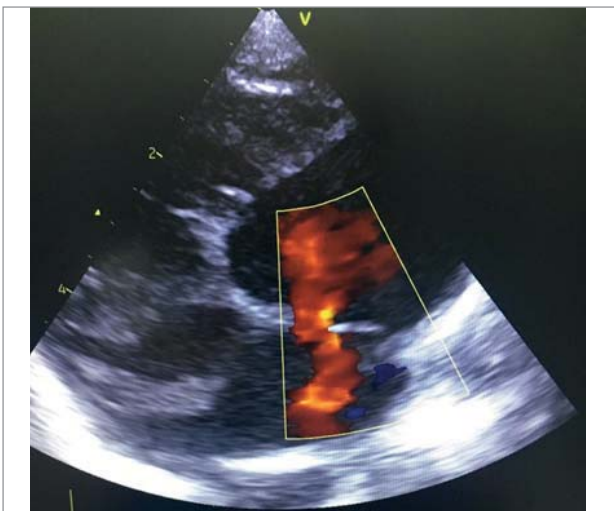


Рис.6. Ехокардіографія. Субкостальна позиція. Вторинний дефект міжпередсердної перегородки 6 мм

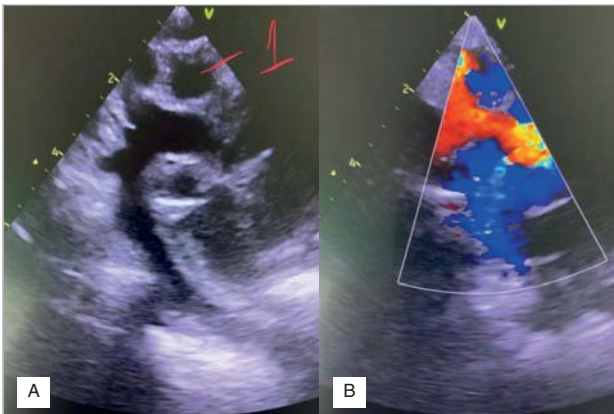


Рис.7. Супростернальна позиція. Дуга аорти: А — дилатована безіменна вена (1); В — зображення із кольоровим доплером



Рис.8. Нейросонографія. Артеріовенозна мальформація — аневризма вени Галена



Рис. 9. Комп'ютерна томографія — ангіографія

діологом з метою виявлення вродженої вади серця. Клінічно діагностується ціаноз, систолічний шум та візуалізується значне вибухання та пульсація шийних вен. Ціаноз зазвичай вказує на персистуючу легеневу гіпертензію з ознаками право-лівого шунта на рівні артеріальної протоки [2]. Як правило, постійний шум може вислуховуватися над тім'ячком, проте лікарі зрідка проводять аускультацию тім'ячка, як і у даному випадку.

На рентгенографії органів грудної клітки діагностується поширений силует серця за рахунок правих його відділів. На електрокардіограмі визначаються ознаки гіпертрофії правих відділів серця та ішемічні зміни [1].

Ехокардіографічно, як правило, візуалізується структурно здорове серце з розширеним правим шлуночком та правим передсердям із низькою скоротливою здатністю міокарда, ознаками супрасистемного тиску в правому шлуночку та легеневій артерії, право-лівий шунт через відкриту артеріальну протоку.

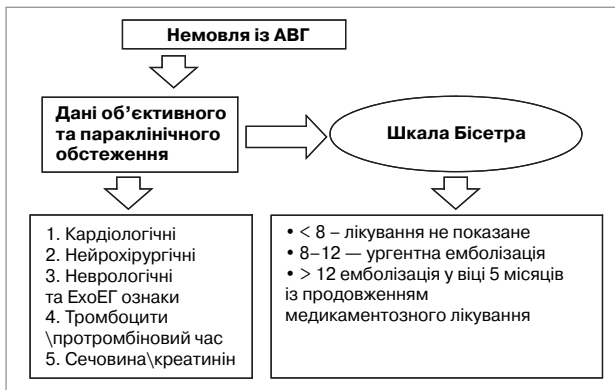


Рис. 10. Алгоритм надання допомоги дітям з АВГ

Натомість лівий шлуночок скорочується добре і не є розширеним. Також визначається дилатація дуги аорти та безіменної вени [1].

Ехокардіологічне обстеження включає оцінку функції усіх камер серця, наявність артеріо-венозного шунта, визначення тиску у легеневій артерії (непрямим методом – оцінкою швидкості потоку на трикуспідальному клапані, на якому визначається недостатність), наявність інших вад серця, таких як тотальний та частковий аномальний дренаж легеневих вен у праве передсердя, атрезія та стеноз легеневої артерії, коарктація аорти.

У даному випадку дуга аорти візуалізувалася без ознак деформації та відкритої артеріальної протоки, у черевній аорті визначався пульсуючий кровотік. При огляді визначалася добра пульсація на стегнових артеріях з обох сторін.

Тотальному аномальному дренажу легеневих вен у праве передсердя притаманні гемодинамічно мале ліве передсердя, коротка від-

стань від лівого передсердя до низхідної аорти з довгої осі, що добре візуалізується із парастернальної позиції, та неможливість візуалізації впадіння чотирьох легеневих вен у ліве передсердя, що було виключено у даному випадку.

Комп'ютерна томографія відіграє вирішальну роль у встановленні діагнозу. Церебральна ангиографія дає можливість детально візуалізувати судини, що є визначальним при плануванні подальшого лікування.

Лікування АВГ передбачає стабілізацію з боку серцево-судинної системи. Цього можна досягти за рахунок зниження системного та легеневого судинного опору та покращення серцевого викиду і скоротливої систолічної функції серця.

Доцільно застосовувати вазодилататори, як самостійно так і в комбінації із низькою чи середньою дозою інотропних препаратів. Мілрінон (інгібітор фосфодіестерази) та інгаляційний закис азоту дають позитивний клінічний ефект для зниження легеневого опору. У деяких випадках необхідна інфузія простагландину E, щоб зберегти право-лівий шунт через артеріальну протоку для забезпечення адекватної системної циркуляції [5].

Значна увага повинна приділятися неврологічному обстеженню, включаючи електроенцефалографію, вимірювання окружності голови та виявлення ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску та гідроцефалії. Незважаючи на те, що основною життєво загрозливою проблемою є прогресуюча серцева недостатність, АВГ може також бути причиною розвитку важких

Таблиця

Шкала Бісетра

Бал	Функція ССС	Церебральна функція	Дихальна функція	Печінкова функція	Видільна функція
5	Норма	Норма	Норма	–	–
4	Об'ємне перенавантаження, без лікування	Субклінічні, ізольовані порушення на ЕхоЕГ	Тахіпноє, випиває пляшечку молока/суміші	–	
3	Недостатність, стабілізована лікуванням	Конвульсії відсутні, проміжні неврологічні симптоми	Тахіпноє, не доідає пляшечку під час годування	Гепатомегалія відсутня, функція не порушена	Норма
2	Недостатність, не відгукується на лікування	Ізольовані конвульсії	Добра сатурація, на штучній вентиляції $FiO_2 < 25\%$	Гепатомегалія, але функція не порушена	Транзиторна анурія
1	Необхідна вентиляція	Судоми	Добра сатурація, на штучній вентиляції $FiO_2 > 25\%$	Печінкова недостатність	Нестабільний діурез при лікуванні
0	Не відгукується на лікування	Постійні неврологічні симптоми	Штучна вентиляція, десатурація	Абнормальні показники коагулограми, підвищені ферменти	Анурія

Примітка. Розрахунок максимального бала: 5 (серцева) + 5 (церебральна) + 5 (дихальна) + 3 (печінкова) + 3 (ниркова) функція = 21.

церебральних ускладнень, таких як енцефалопатія, гідроцефалія, судоми та відставання у фізичному розвитку.

Одним із варіантів визначення потенційних можливостей лікування дітей із АВГ є застосування шкали Бісетра [4,7]. Ця шкала складається з 21 бала, які надаються за виразність ознак і клінічних симптомів, характерних для порушення серцево-судинної, дихальної, нервової, травної та видільної систем (табл.).

Клінічні та лабораторні показники використовуються для обчислення балів Бісетра. Бал <8 із 21 вказує на несприятливий прогноз, а немовля вважається нестабільним для ургентної емболізації. Бал між 8 та 12 вказує на те, що емболізація може бути успішною у цього хворого. Бал >12 вказує на те, що немовля є добрим кандидатом для лікування серцево-легеневої недостатності. Лікування необхідно проводити у віці близько п'яти місяців, поки дитина набере вагу, та ризики розширеної емболізації будуть значно нижчими. Алгоритм лікування АВГ наведено на рис. 10.

Незважаючи на лікування, у близько 50% пацієнтів, за даними літератури, так і не вдається досягти стабілізації серцево-судинної системи, а хірургічне лікування АВГ вважається малоефективним [10].

На сьогодні немає затверджених протоколів лікування даної патології, оскільки не проводились масштабні клінічні дослідження. Лабораторна діагностика повинна фокусуватися на оцінці функції печінки, серцево-судинної та сечовидільної системи. Рівень NT pro-BNP повинен визначатися для оцінки ураження міокарда внаслідок високої легеневої гіпертензії та поліорганної ішемії [6].

Хірургічне лікування АВГ включає відкриту операцію, прямий трансартеріальний доступ до лігації, трансартеріальну емболізацію чи внутрішньовенну емболізацію. Статистика хірургічних втручань відкритим доступом показує майже 100% летальність, трансартеріальний доступ також не є успішним, а трансвенозний доступ призводить до важких когнітив-

них наслідків. Відтак ці методи застосовуються лише у випадках, коли трансартеріальний доступ неможливий [8].

Ендоваскулярна емболізація дає добрі результати і, як правило, виконується у віці 5–6 місяців, як і було заплановано у даному випадку. Добрі результати лікування очікуються у тих пацієнтів, котрим вдалося провести втручання ще до виникнення незворотних змін головного мозку та у тих, що відповідають критеріям Бісетра [8].

L. Chevret та співавт. у своєму дослідженні, що включало 667 пацієнтів, зробили висновок що у 68% пацієнтів (з них новонароджені — 44%, діти грудного віку — 41%, дорослі — 12%) спостерігалися задовільні результати після ендоваскулярного лікування. Смертність після емболізації становила 10%, а ускладнення виникли у 37% пацієнтів [3].

Важливо зазначити, що смертність серед немовлят була найвищою та становила 36% після ендоваскулярного лікування, тоді як неліковані пацієнти помирали у 77% випадків, тим самим підтверджуючи доцільність ендоваскулярного лікування [6].

Висновки

Аневризма вени Галена — це надзвичайно рідкісна патологія, що часто діагностується дуже пізно. Даний випадок демонструє необхідність виключення АВГ при виразній серцевій недостатності у дітей без вродженої вади серця.

Лікарі, що проводять пренатальну ультразвукову діагностику плода, та дитячі кардіологи повинні бути настороженими щодо виявлення даної патології та вчасної діагностики. Лікування повинно бути скероване на покращення нецеребральної системної циркуляції та зниження системного судинного опору. Ендоваскулярне лікування АВГ вважається найбільш ефективним при даній патології, попри досить високу післяопераційну летальність.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alvarez H, Garcia Monaco R, Rodesch G, Sachet M, Krings T, Lasjaunias P. (2007). Vein of Galen aneurysmal malformations. *Neuroimaging Clin N Am.* 17: 189–206.
2. Andjenie Madhuban, Freek van den Heuvel, Margriet van Stuijvenberg (2016). Vein of Galen Aneurysmal Malformation in Neonates Presenting With Congestive Heart Failure. *Child Neurology.* Open. 2016 Jan-Dec; 3: 2329048X15624704. Published online 2016 Apr 4. doi: 10.1177/2329048X15624704 PMID: PMC5417289, PMID: 28503603
3. Chevret L, Durand P, Alvarez H, Lambert V, Caeymax L, Rodesch G et al. (2002). Severe cardiac failure in newborns with VGAM. Prognosis significance of hemodynamic parameters in neonates presenting with severe

- heart failure owing to vein of Galen arteriovenous malformation. *Intensive Care Med.* 28: 1126–30. [PubMed]
- Daniel Hansen, Peter T. Kan, Gaddum D. Reddy, Arvind Chintagumpala Mohan, Andrew Jea, Sandi Lam. (2016). Pediatric knowledge update: Approach to the management of vein of Galen aneurysmal malformations in neonates. *Surg Neurol Int.* 7 (12): 317–321.
 - Karam O, da Cruz E, Rimensberger PC. (2009). VGAM induced high-flow congestive heart failure responsive to PGE1 infusion. *Int J Cardiol.*;132(2):e60-e62. [PubMed]
 - Khullar D, Andeepani AM, Bulsara KR. (2010). Evolution of treatment options for vein of Galen malformations. *J Neurosurg Pediatr.* 6: 444–51.
 - Lasjaunias PL, Chng SM, Sachet M, Alvarez H, Rodesch G, Garcia-Monaco R. (2006). The management of vein of Galen aneurysmal malformations. *Neurosurgery.* 59; 5(3): 184–94.
 - McSweeney N, Brew S, Bhate S, Cox T, Roebuck DJ, Ganesan V. (2010). Management and outcome of vein of Galen malformation. *Arch Dis Child.* 95 (11): 903–909. [PubMed]
 - Mortazavi MM, Griessenauer CJ, Foreman P et al. (2013). Vein of Galen aneurysmal malformations: critical analysis of the literature with proposal of a new classification system. *J Neurosurg Pediatr.* 12(3): 293–306. [PubMed]
 - Surasak Puvabanditsin, Rajeev Mehta, Kristy Palomares, Natalie Gengel, Christina Ferrucci-Da Silva, Sudipta Roychowdhury, Gaurav Gupta, Arun Kashyap, David Sorrentino (2017). Vein of Galen malformation in a neonate: A case report and review of endovascular management. *World J Clinical Pediatr.* 6 (1): 103–109.

Відомості про авторів:

Мальська Андріана Андріївна — к.мед.н., асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а; тел. +38 032 260-01-88. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>

Куриляк Ольга Борисівна — к.мед.н., лікар-кардіолог дитячий КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ».

Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31; +38(067) 2849175. <https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>

Борова Леся Євгенівна — лікар ультразвукової діагностики, зав. відділення функціональної діагностики КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ».

Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31; тел. +38(067) 2849175. <https://orcid.org/0000-0001-7808-9437>

Стаття надійшла до редакції 30.03.2019 р., прийнята до друку 30.08.2019 р.



Bruges will host our 67th Annual Scientific Meeting in 2020, 8th — 10th July 2020

We will be based at the Oud Sint Jan (Old Saint John Site).

BARD (Biliary Atresia and Related Diseases)

BARD will join us on 10th & 11th for their 2nd Congress.

Our Headquarters hotel will be the Grand Hotel Casselbergh, a ten minute walk from the Oud Sint Jan and you can book this hotel via our concierge service (BAPS receives no percentage).

<https://congress.baps.org.uk/location/>

УДК 616.8-056.7- 053.36-07-08+616.8-085.2/.3:616.36-008.6]: 575.224.2

**М.І. Душар¹, Г.Р. Акоюн^{1,2}, Л.І. Волос³, О.Я. Ковалик⁴,
І.О. Лошак⁵, Г.М. Губич⁵**

Синдром Альперса—Гуттенлохера у лікарській практиці (клінічний випадок)

¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

²Медичний факультет Університету м. Жешув, Польща

³Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

⁴Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро», м. Львів, Україна

⁵Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.5(101):141-147; doi 10.15574/SP.2019.101.141

For citation: Dushar MI, Akopyan HR, Volos LI, Kovalyk OY et al. (2019). Alpes-Guttenloher syndrome in medical practice (clinical case). Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 141-147. doi 10.15574/SP.2019.101.141

Синдром Альперса-Гуттенлохера — рідкісне та важке мітохондріальне захворювання, яке виникає внаслідок виснаження мітохондріальної ДНК (мтДНК) та обумовлене мутаціями у гені *POLG1*. Характеризується тріадою симптомів — прогресуючою регресією розвитку, важкими судомами та печінковою недостатністю. Хвороба невпинно прогресує і часто призводить до смерті внаслідок печінкової недостатності або епілептичного статусу протягом чотирьох років від початку захворювання. Лікування епілепсії препаратами вальпроєвої кислоти призводить до швидкого початку печінкової недостатності, тому його слід уникати. У статті описано спостереження 8-місячної дитини із міоклонічною епілепсією та печінковою недостатністю, яка виникла на тлі лікування вальпроєвою кислотою із летальним наслідком. Діагноз підтверджено молекулярно-генетичним дослідженням *post mortum*.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: мітохондріальна хвороба, синдром Альперса—Гуттенлохера, вальпроати.

Alpes-Guttenloher syndrome in medical practice (clinical case)

М.І. Душар¹, Г.Р. Акоюн^{1,2}, Л.І. Волос³, О.Я. Ковальк⁴, І.О. Лошак⁵, Г.М. Губич⁵

¹SI «Institute of Hereditary Pathology of NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

²Faculty of Medicine, Rzeszow University, Poland

³Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

⁴Municipal institution of Lviv regional council «Lviv regional pathoanatomical bureau», Lviv, Ukraine

⁵Communal noncommercial enterprise of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre» Lviv, Ukraine

Alpes—Guttenloher is a rare and severe mitochondrial disease that results from depletion of mitochondrial DNA (mtDNA). Caused by mutations in the *POLG1* gene. The syndrome is characterized by a triad of symptoms — progressive regression of development, severe convulsions and liver failure. The disease progresses steadily and often leads to death due to liver failure or epileptic status within four years of the onset of the disease. Treatment of epilepsy with valproic acid can lead to a rapid onset of liver failure and should be avoided. In this article we describe the case of an 8 month old baby with epilepsy and liver failure on the background of valproic acid treatment with a fatal case. The diagnosis was confirmed by molecular genetic study *post mortum*.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: mitochondrial disease, Alpes—Guttenloher syndrome, valproic acid.

Синдром Альперса—Гуттенлохера во врачебной практике (клинический случай)

М.И. Душар¹, Г.Р. Акоюн^{1,2}, Л.И. Волос³, О.Я. Ковальк⁴, И.О. Лошак⁵, Г.М. Губич⁵

¹ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов, Украина

²Медицинский факультет Университета г. Жешув, Польша

³Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

⁴Коммунальное учреждение Львовского областного совета «Львовское областное патологоанатомическое бюро», г. Львов, Украина

⁵Коммунальное некоммерческое предприятие Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

Синдром Альперса—Гуттенлохера — редкое и тяжелое митохондриальное заболевание, которое возникает вследствие истощения митохондриальной ДНК (мтДНК) и обусловлено мутациями в гене *POLG1*. Характеризуется триадой симптомов — прогрессирующей регрессией развития, тяжелыми судорогами и печеночной недостаточностью. Болезнь неуклонно прогрессирует и часто приводит к смерти от печеночной недостаточности или эпилептического статуса на протяжении четырех лет от начала заболевания. Лечение эпилепсии препаратами вальпроєвой кислоты приводит к быстрому началу печеночной недостаточности, поэтому его следует избегать. В статье представлено наблюдение 8-месячного ребенка с миоклонической эпилепсией и печеночной недостаточностью, возникшей на фоне лечения вальпроєвой кислотой с летальным исходом. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием *post mortum*.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей ребенка. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: митохондриальное заболевание, синдром Альперса—Гуттенлохера, вальпроаты.

Вступ

Синдром Альперса—Гуттенлохера (AHS, OMIM # 203700) — аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене мутацією гена *POLG1*, що призводить до зниження функціональної активності гаммаполімерази (POLG), ключового компонента реплікації та відновлення митохондриальної ДНК (mtDNA). Частота у популяції становить приблизно 1:100 000 живонароджених.

Бернард Альперс у 1931 р. вперше описав історію хвороби чотиримісячної дівчинки з нормальним розвитком, у якої раптово виникли резистентні до терапії епілептичні напади, що призвели до швидкої смерті дитини [1].

На повний опис біохімічних та генетичних аспектів AHS знадобилося два десятиліття. У 1999 р. надано біохімічні докази того, що дисфункція POLG призводить до виснаження мтДНК і є причиною синдрому Альперса. Цей опис стосувався 19-місячної дитини, у якої з'явилася атаксія, згодом приєдналася печінкова недостатність, яка призвела до смерті [8]. У 2004 р. Naviaux та Nguyen описали патологічні мутації у гені *POLG*, відповідальні за фенотип AHS [7]. У 1992 р. Bicknese та співавт. описали токсичну дію на печінку вальпроєвої кислоти у дітей із AHS [2]. Перші симптоми найчастіше з'являються у віці від 2 до 4 років, з діапазоном від 3 місяців до 8 років [4]. Вік дебюту має бімодальний розподіл з другим піком від 17 до 24 років, з діапазоном від 10 до 27 років [13]. Насамперед уражаються ті органи, які потребують великої кількості енергії: мозок, периферична нервова система, печінка та шлунково-кишковий тракт. До моменту появи перших симптомів у переважній більшості дітей розвиток нормальний. Інфекції, особливо вірусні, можуть спровокувати розвиток захворювання у дитини / молодої людини з мутаціями у гені *POLG1* або посилили прогресування цього порушення [9]. У 50% пацієнтів синдром дебютує з епілептичних нападів, після виникнення яких захворювання швидко прогресує. На початку захворювання переважає уповільнення основної активності головного мозку, й епілептиформні порушення мають переважно тім'яно-потиличну локалізацію на електроенцефалографії (ЕЕГ). З часом судо-

ми стають резистентними до медикаментозної терапії. Із незрозумілих причин вплив вальпроєвої кислоти викликає порушення функції печінки, і у більшості пацієнтів печінкова недостатність може виникнути протягом 6–16 тижнів від початку терапії [7].

Дисфункція печінки є одним із важливих симптомів даного захворювання. У біохімічному аналізі крові визначається гіпоглікемія, зниження синтезу факторів згортання, підвищення рівня трансаміназ, що свідчить про початкову стадію печінкової недостатності. Гіпоклікемія може бути одним із ранніх симптомів захворювання, особливо в перші два роки життя, і є провісником дисфункції печінки. По мірі прогресування захворювання у дітей розвивається дисфагія і порушення перистальтики кишечника. Іноді у пацієнтів розвивається панкреатит, у 10% дітей виникає кардіоміопатія і серцева недостатність.

Часто спостерігаються додаткові симптоми, такі як атаксія, гіпотонія та кіркова сліпота, головний біль, сенсорна нейропатія, спастичний парапарез [5,11].

На початку захворювання при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку патологічних змін може не бути, але по мірі прогресування хвороби МР-зображення демонструють атрофію, патологічні зміни в базальних гангліях і стовбурі мозку. У деяких пацієнтів спостерігається ураження мозочка [11].

Підтвердження діагнозу можливе за допомогою генетичного дослідження (секвенування гена гаммаполімерази), біопсії печінки та в кінцевому рахунку аутопсії [10].

Гістологічне дослідження виявляє найбільше ушкодження мозку та печінки. У тканині кори головного мозку виявляється спонгіоз, втрата нейронів та астроцитоз, виразна втрата клітин Пуркінє [14]. У печінці спостерігаються: мостовий фіброз або цироз, проліферація жовчовивідних шляхів, вогнищевий некроз із порталним запаленням або без нього, мікроемузікулярний стеатоз, регенеративні вузлики, дезорганізація нормальної лобулярної архітектури.

Патогенетичного лікування для AHS не існує.

Наводимо клінічне спостереження AHS у дитини. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларції. Протокол

дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Опис клінічного випадку

Пробанд жіночої статі від III вагітності, яка перебігала на тлі токсикозу, загрози викидня, II термінових пологів на 38 тижні гестації. II вагітність – самовільний викидень на 8 тижні гестації. Стан при народженні задовільний, маса 3500 г, довжина 53 см. З пологового будинку виписана як здорова дитина. Голову тримає з 4-х місяців. Спадковий анамнез не обтяжений. Батьки не перебувають у близько спорідненому шлюбі. У сім'ї є здорова дитина семи років. Перші симптоми хвороби з'явилися на шостому місяці життя, коли на ранок мати помітила посіпування правої руки та ноги, впродовж дня доєдналися посіпування правої щоки та ока. Напередодні протягом декількох днів отримувала лікування з приводу гострого бронхіту (лазолван, нурофен, електрофорез з еуфіліном на спину, інгаляції з вентоліном).

У віці 6 місяців 20 днів дитина госпіталізована у неврологічне відділення для подальшого обстеження та лікування. У неврологічному статусі: голова звичайної конфігурації. Очні щілини рівні D=S, рухи очних яблук у повному обсязі. Обличчя симетричне, рухи голови в повному обсязі. Ковтання нормальне. Активні рухи кінцівок у повному обсязі. Тонус м'язів знижений, сила знижена. Чутливість не порушена. Рефлекси з рук живі D=S, з ніг D=S високі. Голову тримає самостійно, сідає при підтримці. На ім'я повертається, реагує посмішкою, за іграшкою слідкує, зоровий контакт утримує. Менінгеальні знаки негативні. За час перебування у відділенні проведено МРТ головного мозку. Патологічних змін головного мозку не виявлено (рис. 1). Проте судомні напади повторювалися до 13 разів на добу (до 40–50 посіпувань у кожній серії).

На Ехо-КТ структурних змін не виявлено. УЗД внутрішніх органів: патологічних змін з боку внутрішніх органів не виявлено. Нейросонографія: патологічних змін не виявлено.

Дитина консультована генетиком, призначено дослідження рівня лактату та проведення тесту сечі на уринолізис. Відхилень у даних показниках не знайдено. У якості лікування отримувала протисудомну терапію препаратом вальпроєвої кислоти у дозі 100 мг 3 рази на добу, *per os* (42,8 мг/кг/д, тривало, що приз-

вело до регресу судомних нападів). Через 33 дні від першого прийому препарату вальпроєвої кислоти визначено рівень вальпроєвої кислоти у плазмі 90,4 $\mu\text{g/ml}$ (50–100 – терапевтичний рівень, >100 – токсичний рівень).

Дитина знаходилася на диспансерному спостереженні у невролога. Повторна консультація невролога у віці 8 місяців 16 днів, діагноз: «Міоклонічна епілепсія». У віці 8 місяців 19 днів скарги на млявість дитини та зниження апетиту. Через два дні приєдналася іктеричність шкірних покривів та видимих слизових оболонок. Батьки звернулися у ЦРЛ, звідти дитина скерована у педіатричне відділення ЗУСДМЦ з діагнозом: «Гострий гепатит неясного генезу. Міоклонічна епілепсія раннього дитячого віку. Затримка психомоторного розвитку». Протягом двох місяців у гемограмі спо-

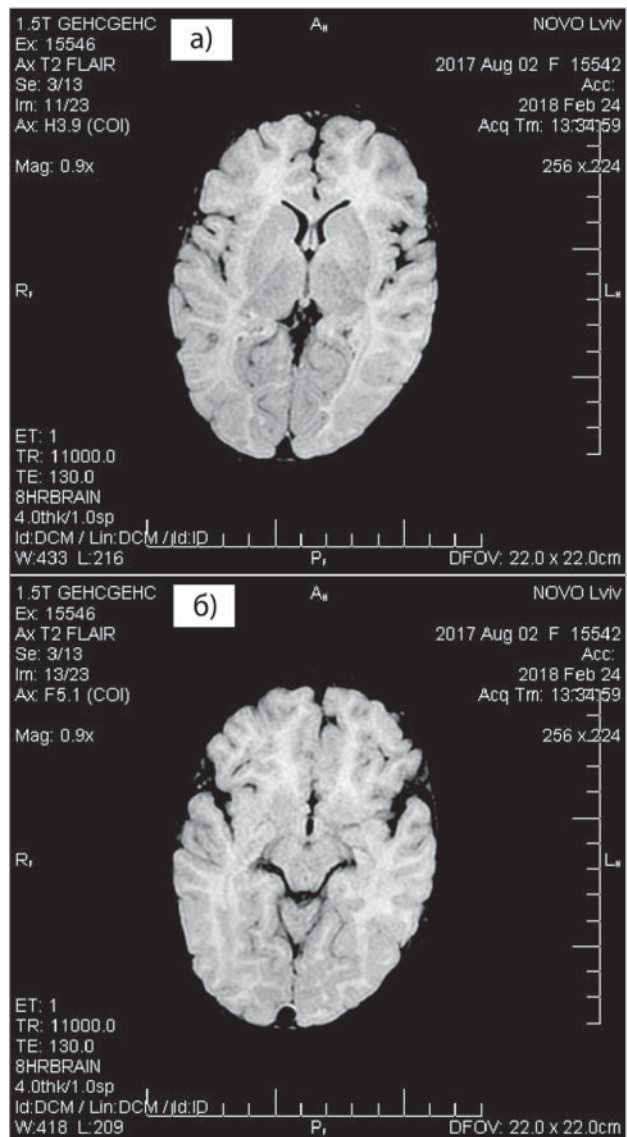


Рис.1. Магнітно-резонансна томографія головного мозку, проведена у віці 6 місяців 3 тижні

стерігалася анемія та тромбоцитопенія, а в біохімічному аналізі крові — гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції. Дитина консультована гематологом, виконано кістково-мозкову пункцію. Мієлограма: пунктат гіпоклітинний, представлений усіма паростками гемопоєзу. Перевага зрілих клітин — змішаний тип еритропоєзу. Виключено захворювання системи кровотворення. У ході лікування дівчинка отримувала інфузійну детоксикаційну терапію, трансфузію свіжозамороженої плазми, гемотрансфузію, фолієву кислоту, дуфалак, дексаметазон, каптоприл. На сьомий день стаціонарного лікування відновилися судомні напади, у зв'язку з чим дитина переведена у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ). Під час перебування у ВАІТ загальний стан дитини залишався важким, що обумовлено проявами гострої печінкової недостатності (енцефалопатія, параклінічно порушення синтетичної функції печінки) на тлі грубого неврологічного дефіциту, набрякового синдрому. У ВАІТ дитина повторно консультована генетиком (з Інституту спадкової патології НАМН України). Диференційна діагностика проводилася між галактоземією, тирозинемією та синдромом Альперса. У лікуванні відмінено препарат вальпроєвої кислоти та призначено леветирацетам. Проведено тандемну мас-спектрометрію амінокислот та ацилкарнітинів. За результатами аналізу виявлено підвищений вміст аргініну (136,174 $\mu\text{м}$ при нормі 2–90 $\mu\text{м}$), цитруліну (82,079 $\mu\text{м}$ при нормі 5–50 $\mu\text{м}$), орнітину (732,086 $\mu\text{м}$ при нормі 29–440 $\mu\text{м}$), фенілаланіну (179,834 $\mu\text{м}$ при нормі 20–125 $\mu\text{м}$) та тирозину (539,531 $\mu\text{м}$ при нормі 19–175 $\mu\text{м}$) у крові. Рівень сукценілацетону в крові відповідав нормі, що дало підставу виключити тирозинемію як причину гострої печінкової недостатності у дитини. Проведено аналіз мутацій гена *GALT* (р. Q188R, K285N, N314D) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів з ампліфікованого продукту. Не виявлено вищезазначених мажорних мутацій у гені *GALT* на жодному алелі, тому з великою ймовірністю виключено галактоземію I типу. В Україні молекулярно-генетичний аналіз хвороби Альперса не проводиться в державних лабораторіях, тому провести це дослідження не було можливості. Дівчинка отримувала лікування: інфузійна корегуюча терапія, корекція електролітного балансу, кислотно-лужної рівноваги,

гепатопротектори (орнітокс, гепамерц, глутаргін), трансфузія свіжозамороженої плазми, замісні гемотрансфузії, вітамін К, 20% розчин альбуміну. Антибіотикотерапія цефоперазоном протягом 10 днів з подальшим переходом на піперацилін з тазобактамом. Деконтамінація кишечника метронідазолом, еліміналь гель, урсофальк, дуфалак, фосфалогель, кватател, сечогінні препарати (фуросемід, торсид), фолієва кислота, дексаметазон, магнію сульфат. Годування через назогастроуденальний зонд. Лікування здійснювалося під моніторингом ЖВФ організму, параклінічних показників та інструментальних методів дослідження.

Загальний аналіз крові, сечі, біохімічні дослідження, коагулограма та УЗД внутрішніх органів проводилися в динаміці. У ЗАК гемоглобін (88-95-73-81-62-124-108-95-88-71-111-96-103-93-82 Г/л), тромбоцити (156-19-6-10-18-162-78-107-157-109-72-50-37-24-28 Г/л).

У біохімічному аналізі крові: білірубін (162-209-391-310-429-366-543 мкМоль/л, границі норми 1,7–20 мкМоль/л), АЛТ (102-44-67-37-39-38 МО/л, границі норми 5,0–28,0 МО/л), АСТ (281-109-273-90-92-57-39 МО/л, границі норми 15–62 МО/л).

ЗАС (1-й день у ВАІТ): світло-жовта, прозора, реакція лужна, білок не виявлено, епітелій плоский — помірно, лейкоцити — 6–7 у п.з., еритроцити незмінні — поодинокі у п.з., солі — мікрооксалати зрідка.

ЗАС (5-й день у ВАІТ): жовта, мутна, питома вага — 1010, реакція лужна, ацетон — негативний, білок — 0,198 г/л, епітелій плоский — поодинокий у п.з., лейкоцити — 0–1–2 у п.з., еритроцити незмінні — 15–20 у п.з., бактерії — густо у п.з., солі — аморфні фосфати небагато.

ЗАС (12-й день у ВАІТ): жовта, прозора, питома вага — 1012, реакція слабо кисла, білок — 0,132 г/л, епітелій плоский — поодинокий у п.з., лейкоцити — 2–4 у п.з., еритроцити незмінні 35–4–50 у п.з., еритроцити змінені — 2–4 у п.з., бактерії — зрідка у п.з.

ЗАС (18-й день у ВАІТ): жовта, мутна, питома вага — 1007, реакція лужна, білок — 0,198 г/л, епітелій плоский — поодинокий у п.з., лейкоцити — 1–2 у п.з., еритроцити незмінні 8–10 у п.з., еритроцити змінені — 1–2 у п.з., бактерії — зрідка у п.з.

Коагулограма (1-й день у ВАІТ): протромбіновий час плазми 29,5 с, протромбіновий індекс 45% (80–120%), етаноловий тест — від'ємний (-), загальний фібриноген — 1,0 Г/л (норма 2,0–4,0), АЧТЧ — 1 хв 30 с (норма 28–38 с).

Коагулограма (4-й день у ВАІТ): протромбіновий час плазми 24 с, протромбіновий індекс 57% (80–120%), етаноловий тест – від’ємний (-), загальний фібриноген – 1,7 Г/л (норма 2,0–4,0), АЧТЧ – 1 хв 19 с (норма 28–38 с).

Коагулограма (10-й день у ВАІТ): протромбіновий час плазми 34,7 с, протромбіновий індекс 39% (80–120%), етаноловий тест – слабо позитивний, загальний фібриноген – 1,9 Г/л (норма 2,0–4,0), АЧТЧ – 1 хв 10 с (норма 28–38 с).

Коагулограма (18-й день у ВАІТ): протромбіновий час плазми 34,5 с, протромбіновий індекс 39% (80–120%), етаноловий тест – від’ємний (-), загальний фібриноген – 1,4 Г/л (норма 2,0–4,0), АЧТЧ – 1 хв 26 с (норма 28–38 с).

УЗД внутрішніх органів (1-й день у ВАІТ): печінка збільшена в розмірах за рахунок правої частки, нижній край права частка +20 мм, ліва частка +45 мм з-під реберної дуги, ехогенність паренхіми підвищена, структура дрібнозерниста, однорідна. Строма печінки не ущільнена, не потовщена, ворітна вена не розширена, діаметр до 3 мм. Селезінка не збільшена, ехогенність звичайна, структура однорідна, розмірами 46x23 мм. Жовчний міхур скорочений після їжі. Підшлункова залоза чітко не візуалізується (гіперпневматоз). Нирки розташовані типово, звичайних розмірів. Товщина паренхіми нирок 8 мм, ехогенність паренхіми звичайна, КМ-диференціація збережена. ЧМС без ознак дилатації. Вільна рідина у черевній порожнині відсутня.

УЗД внутрішніх органів (5-й день у ВАІТ): справа у плевральному синусі візуалізується випіт 10 мм, зліва у плевральному синусі випіт 5 мм. Печінка не збільшена в розмірах, нижній край права частка +15 мм, ліва частка +50 мм з-під реберної дуги, паренхіма структурно не змінена. Строма печінки не ущільнена, не потовщена. Жовчний міхур розташований типово, овоїдної форми, не деформований, стінки не ущільнені, не потовщені, ехогенність підвищена, структура гомогенна. Селезінка не побільшена, структурно не змінена, розміри 60x20 мм. У ЧП вільної рідини не виявлено. Нирки розташовані типово, звичайних розмірів, права 60x28 мм, ліва 62x26 мм. Товщина паренхіми нирок 12 мм, ехогенність паренхіми звичайна, КМ-диференціація збережена. ЧМС без ознак дилатації.

УЗД внутрішніх органів (16-й день у ВАІТ): печінка не збільшена в розмірах, нижній край

права частка +15 мм, ліва частка +60 мм з-під реберної дуги, ехогенність паренхіми звичайна, структура дрібнозерниста, однорідна. Строма печінки незначно ущільнена, не потовщена. Жовчний міхур розташований типово, овоїдної форми, одиничний перегин у ділянці тіла, стінки не ущільнені, потовщені, товщиною до 4 мм, просвіт гомогенний. Підшлункова залоза – контур чіткий, не потовщена, структура не змінена. Селезінка не збільшена, структурно не змінена, розмірами 67x27 мм. Жовчний міхур частково скорочений після прийому їжі. У ЧП вільної рідини не виявлено. Нирки розташовані типово, звичайних розмірів, права 75x27 мм, ліва 80x30 мм. Товщина паренхіми нирок 14 мм. Ехогенність паренхіми підвищена, звичайна. КМ-диференціація збережена. ЧМС без ознак дилатації.

Нейросонографія: структури мозку симетричні, звивини виражені. Шлуночки та субарахноїдальний просвіт без ознак дилатації. Судинні плетення БШ однорідної щільності без патологічних включень. Перивентрикулярні відділи мозку без особливостей. Тіла 6 мм, лобні роги БШ 4 мм.

Консультація офтальмолога: рухи очних яблук у повному обсязі, склери субіктеричні, оптичні середовища прозорі. Очне дно: ДЗН сірувато-рожеві, межі чіткі, артеріоли звичайного калібру, венули помірно розширені, периферичні ділянки без особливостей.

ФЕГДС: ерозивна гастродуоденопатія.

Ускладнення: синдром Рея. ДВЗ-синдром, гіпокоагуляційна шлунково-кишкова кровотеча, тромбоцитопенія, дефіцитна анемія, білково-енергетична недостатність важкого ступеня, нефрит, полісірозит, ерозивна гастродуоденопатія, двобічна бронхопневмонія, ДН ІІІ, набряк легень, набряк та набухання головного мозку.

На 20-й день лікування у ВАІТ у дитини раптово розвинулася шлунково-кишкова кровотеча, зупинка серцевої діяльності. Проводилися реанімаційні заходи в повному обсязі. На тлі виснаження вітальних функцій організму констатовано біологічну смерть.

Проведене аутопсійне дослідження із застосуванням сучасних морфологічних, у тому числі гістохімічних, методик. Морфологічне дослідження проведене у патогістологічній лабораторії КЗ ЛОР «Львівське патологоанатомічне бюро». Висновок професора кафедри Л.І. Волос: у дитини у клініці і на аутопсії домінувала картина поєданого ураження центральної нервової системи і печінки. Мікро-

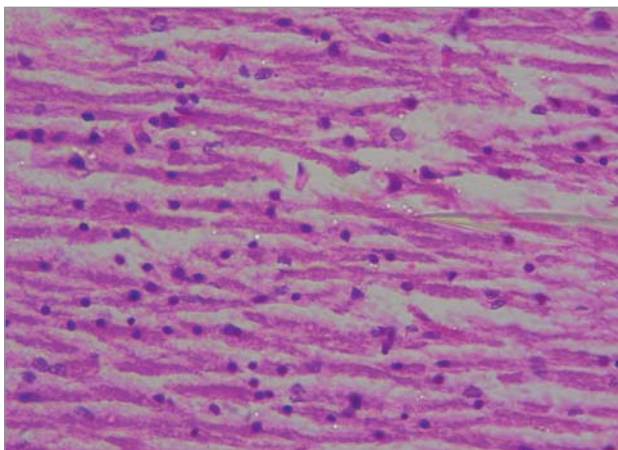


Рис.2. Alpers-Huttenlocher синдром. Дистрофічні зміни нейронів та зони випадіння нейронів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, Х400

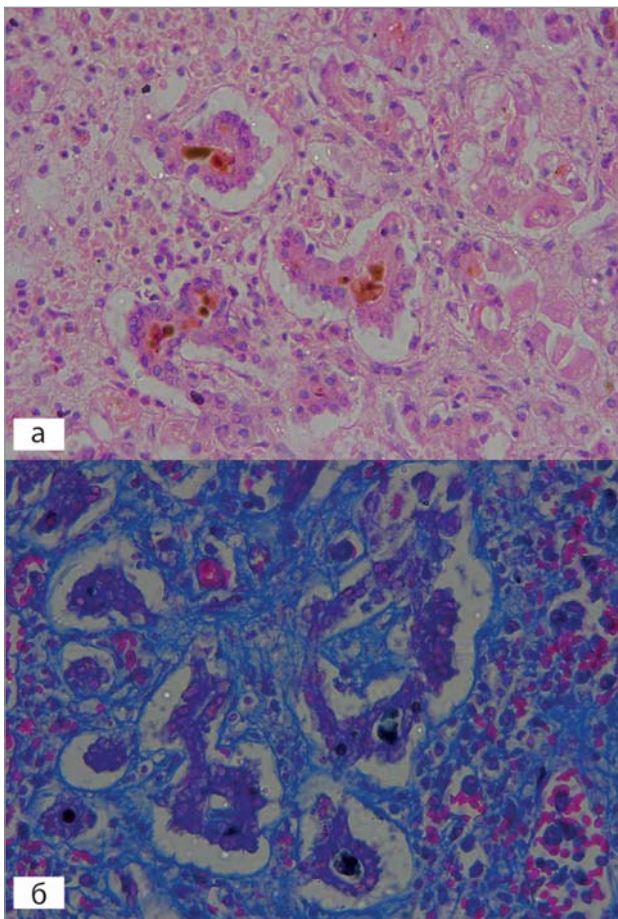


Рис. 3. Alpers-Huttenlocher синдром. Наявність порушеної часточково-балкової будови печінки, з формуванням аденоматозних структур, холестаза і фіброзу: а) забарвлення гематоксиліном та еозином, х400; б) забарвлення за Маллорі, х400

скопічно в головному мозку відзначена виразна атрофія багатьох відділів головного мозку з нерівномірним помірним випаданням нейронів, дрібно- і великовогнищевим спонгіозом і гліозом (рис. 2). Морфологічна картина в головному мозку відповідає спонгізній енце-

фалопатії. У печінці відзначено наявність порушеної часточково-балкової будови, центрочасточкові некрози гепатоцитів, мікроевезикулярний стеатоз із формуванням аденоматозних структур, проліферація жовчних проток, холестаза і перисинусоїдальний фіброз (рис.3).

Дані клінічної картини перебігу хвороби та результати морфологічного дослідження вказували на наявність АНС у дитини. В Інституті матері і дитини у Варшаві (Instytut Matki i Dziecka, Warszawa) шляхом секвенування наступного покоління (next generation sequencing, NGS) проведено молекулярний аналіз гена *POLG1*. ДНК дитини зберігалася у лабораторії Інституту спадкової патології.

Визначено два гетерозиготні варіанти гена *POLG1*, один з яких — с.1399G>A, р. (Ala467Thr) — добре відомий і описаний у базах мутацій людини як рецесивний патогенний варіант, а другий — с.1242_1244delCTT, р. (Phe414del) — є потенційно патогенним рецесивним варіантом, який описано в літературі в одного пацієнта з мітохондріальною енцефалопатією. Дана патологія є одним із захворювань, що викликає мутація у гені *POLG1*. З метою визначення біалелічності даних змін проведено генетичне дослідження батьків дитини, яке встановило, що кожен з них має по одній мутації. Таким чином, підтверджено хворобу Альперса у дитини.

Обговорення

Синдром Альперса є важким нейродегенеративним захворюванням із мітохондріальним підґрунтям, характеризується швидким прогресуванням, яке проявляється на початку життя і має летальні наслідки. Синдром Альперса успадковується за аутосомно-рецесивним типом, отже ризик повтору даної патології становить 25% у кожній наступній вагітності. Головними симптомами є судоми, які важко піддаються лікуванню, затримка психомоторного розвитку та печінкова недостатність, яка починає дуже швидко прогресувати під час лікування судом препаратами вальпроєвої кислоти. Вальпроєва кислота викликає апоптоз клітин печінки, що призводить до фатального токсичного гепатиту та швидкої смерті хворого [2]. Саме тому вкрай важливо діагностувати АНС на ранніх стадіях, щоб уникнути застосування цього препарату та його згубної дії на печінку.

Мутації в гені для *POLG1* є головними причинами захворювання мітохондрій людини.

Перша мутація *POLG1*, пов'язана із захворюванням, була описана у 2001 р. [12]. З того часу було виявлено приблизно 150 патогенних мутацій (<http://tools.niehs.nih.gov/polg>), які пов'язані з широким спектром клінічних фенотипів, починаючи від важких прогресуючих нейродегенеративних порушень у ранньому дитячому віці, до більш м'яких синдромів, що виникають у дорослому віці [6].

A467T та W748S в гені *POLG1* є найчастішими мутаціями, які викликають АНС. Можуть бути у гомозиготному стані або в складі складної гетерозиготи (W1020X, E1143G, G848S). A467T була також ідентифікована у нашій пацієнтки на одному з алелів гена *POLG1*. Раннє виявлення дисфункції печінки може зупинити процес ушкодження гепатоцитів. Одне дослідження показало, що внутрішньовенне введення левокарнітину може зупинити печінкову дисфункцію, спричинену вальпроатами [3,10]. У рідкісних випадках порушення функції печін-

ки, індуковане вальпроатами, може бути зупинене шляхом відміни препарату [14].

Висновки

У будь-якого пацієнта з епілептичною енцефалопатією невідомої етіології слід розглядати вірогідність АНС та уникати застосування препаратів вальпроєвої кислоти. Рекомендується провести генетичний аналіз гена *POLG1*. Під час лікування епілепсії препаратами вальпроєвої кислоти необхідно періодично контролювати показники крові, головним чином тромбоцити, гемоглобін, печінкові проби (АСТ, АЛТ) та білірубін. У разі виявлення підвищення рівнів цих показників потрібно відмінити препарат. Зниження кількості тромбоцитів та підвищення рівня білірубіну у крові пацієнтів, які отримують препарати вальпроєвої кислоти, може бути маркером пошкодження гепатоцитів у пацієнтів із АНС.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alpers BJ. (1931). Diffuse progressive degeneration of the gray matter of the cerebrum. *Arch Neurol Psychiatry*. 25: 469–505.
- Bicknese AR, May W, Hickey WF, Dodson WE (1992). Early childhood hepatocerebral degeneration misdiagnosed as valproate hepatotoxicity. *Ann Neurol*. 32(6): 767–75.
- Bohan TP, Helton E, McDonald I, K'nig S, Gazitt S. (2001). Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*. 22; 56(10): 1405–9.
- Harding BN. (1990). Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher syndrome): a personal review. *J Child Neurol*. 5: 273–287.
- McFarland R, Hudson G, Taylor RW, Green SH, Hodges S et al. (2008). Reversible valproate hepatotoxicity due to mutations in mitochondrial DNA polymerase gamma (POLG1). *Arch Dis Child*. 93(2): 151–3.
- Naess K, Barbaro M, Bruhn H, Wibom R, Nennesmo I, von D'bein U et al. (2012). Complete Deletion of a POLG1 Allele in a Patient with Alpers Syndrome. *JIMD Rep*. 4: 67–73. doi: 10.1007/8904_2011_73.
- Naviaux RK, Nguyen KV. (2004). POLG mutations associated with Alpers syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol*. 55: 706–712.
- Naviaux RK, Nyhan WL, Barshop BA et al. (1999). Mitochondrial DNA polymerase γ deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers' syndrome. *Ann Neurol*. 45:54–58.
- Nguyen KV, Sharief FS, Chan SS, Copeland WC, Naviaux RK. (2006). Molecular diagnosis of Alpers syndrome. *J Hepatol*. 45: 108–116.
- Park S, Kang HC, Lee JS, Park YN et al. (2017). Alpers-Huttenlocher Syndrome First Presented with Hepatic Failure: Can Liver Transplantation Be Considered as Treatment Option? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 20(4): 259–262.
- Saneto RP, Cohen BH, Copeland WC, Naviaux RK (2013). Alpers-Huttenlocher syndrome. *Pediatr Neurol*. 48(3): 167–78. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.014.
- Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. (2001). Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet*. 28(3): 211–2.
- Wiltshire E, Davidzon G, DiMauro S, Akman HO, Sadleir L et al. (2008, Jan). Juvenile Alpers disease. *Arch Neurol*. 65(1): 121–4.
- Wolf NI, Rahman S, Schmitt B, Taanman JW, Duncan AJ et al. (2009). Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI features. *Epilepsia*. 50(6): 1596–607.

Відомості про авторів:

Душар Марія Іванівна — лікар-генетик, мол.н.с. відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>

Акопян Гаяне Рубенівна — д.мед.н, проф., заст. директора з наукової роботи ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0002-6436-1716>

Волос Лілія Іванівна — д.мед.н, проф. каф. патологічної анатомії і судової медицини Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 52. <https://orcid.org/0000-0002-1733-5897>

Ковалик Ольга Ярославівна — лікар-патологоанатом КЗ ЛОР «Львівське патологоанатомічне бюро». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 52.

Лошак Ірина Олександрівна — лікар-гастроентеролог дитячий КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністровська, 27.

Губич Галина Миронівна — лікар-анестезіолог дитячий, КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністровська, 27.

Стаття надійшла до редакції 13.04.2019 р., прийнята до друку 14.09.2019 р.

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

Например: «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 dpi).

Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый (основной) вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту. Список литературы приводится латиницей. Источники на украинском и русском языках приводятся в том виде, в каком они размещены и регистрируются на английских страницах сайтов журналов. Если источник не имеет аналога названия на английском языке — он приводится в транслитерации. Такое оформление списка литературы необходимо для анализа статьи и ссылок на авторы в международных наукометрических базах данных, повышения индекса цитирования авторов.

Второй вариант повторяет первый, но источники на украинском и русском языках подаются в оригинальной форме. Этот вариант необходим для оформления электронных версий журнала на русской и украинской страницах, цитированности в кириллических наукометрических базах.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным.**

Пример: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается сведениями обо **всех авторах**. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия



АМОКСИЛ-К

ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ В АМБУЛАТОРНИЙ ПРАКТИЦІ



АМОКСИЛ-К 1000. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання¹.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентальвеоларні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти. **АМОКСИЛ-К.** Порошок для розчину для ін'єкцій. 1 флакон містить стерильної суміші (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калійової солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амоксил-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентальвеоларні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомиєліт; внутрішньочеревні інфекції;

інфекції статевих органів у жінок. Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт; органи малого таза; голова та шия; жовчні шляхи. **Протипоказання¹.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамічних агентів (у т.ч. цефалоспоринов, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції¹.** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Травний тракт: діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, порушення смаку, порушення перистальтики кишечника, порушення відчуження рвоти, гепатити та холестатична жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексfolіативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустулоз. Нирки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Виробник:** АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). **Категорія відпуску:** Відпускається за рецептом лікаря.

1. Вказані показання відносяться до обох препаратів Амоксил-К 1000 та Амоксил-К 625. 2. Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до препаратів Амоксил-К, Амоксил-К 625 та Амоксил-К 1000. Перелік наведено у скороченому вигляді (для більш детального ознайомлення див. ІМЗ лікарських засобів). Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амоксил-К 1000; Амоксил-К 625; Амоксил-К. Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. РП: № UA/10656/01/01 необмежений з 01.03.2015 р.; № UA/10915/01/01 необмежений з 20.08.2015 р.; № UA/15934/01/01 від 28.04.2017 р. до 28.04.2022 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 25.09.19.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

МАМИ ДЯКУЮТЬ -
СІДНИЧКИ РАДІЮТЬ¹ - Пантестин
Дарниця®

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА

КОМПАНІЯ РОКУ*



¹В даному рекламному сюжеті використовуються рекламні слогани.

*За результатами конкурсу споживчих вподобань "Вибір року в Україні" 2016, 2017 і 2018 рр. www.choice-of-the-year.com.ua

Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/1602/01/01. Відпускається без рецепта. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією на лікарський засіб. Зберігати у недоступному для дітей місці.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я