

УДК 616.211+616.233-003.7+616.322-002.2-053.2

**В.В. Бережний**

## Гострі респіраторні захворювання у дітей: ранній стартовий підхід до терапії. Доказова база даних (огляд)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):89-100; doi 10.15574/SP.2019.97.89

Стаття присвячена діагностиці та сучасним методам лікування гострих респіраторних захворювань (риносинусит, аденоїдит, бронхіт, тонзиліт) у дітей. Розглянуті питання етіології, патогенезу, класифікації. Показана ефективність лікування препаратом рослинного походження Умкалор захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. Застосування препарату запобігає розвитку ускладнень та знижує потребу у використанні антибіотиків.

**Ключові слова:** риносинусит, бронхіт, аденоїдит, тонзиліт, діагностика, лікування.

### Acute Respiratory Infections in Children: an Early Start-up Approach to Therapy. Evidence Database (review)

*V.V. Berezhnyi*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article is devoted to diagnostics and modern methods of treatment of acute respiratory diseases (rhinosinusitis, adenoiditis, bronchitis, tonsillitis) in children. The issues of etiology, pathogenesis and classification are considered. The effectiveness of treatment of the upper respiratory tract diseases in children with the herbal preparation Umkalor is demonstrated. The use of the drug prevents the development of complications and reduces the need for antibiotics use.

**Key words:** rhinosinusitis, bronchitis, adenoiditis, tonsillitis, diagnosis, treatment.

### Острые респираторные заболевания у детей: ранний стартовый подход к терапии. Доказательная база данных (обзор)

*В.В. Бережной*

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

Статья посвящена диагностике и современным методам лечения острых респираторных заболеваний (риносинусит, аденоидит, бронхит, тонзиллит) у детей. Рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, классификации. Показана эффективность лечения препаратом растительного происхождения Умкалор заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Применение препарата предотвращает развитие осложнений и снижает потребность в использовании антибиотиков.

**Ключевые слова:** риносинусит, бронхит, аденоидит, тонзиллит, диагностика, лечение.

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) у дітей займають одне з провідних місць серед інфекційних хвороб, їхня частка становить біля 90% усієї інфекційної патології дитячого віку.

Гострі респіраторні захворювання — це група захворювань, різних за етіологією та локалізацією інфекційно-запального процесу та подібними механізмами розвитку і значною кількістю загальних клінічних проявів. За локалізацією ГРЗ розділяють на захворювання верхніх дихальних шляхів — риніт, риносинусит, синусит, ринофарингіт, фарингіт, тонзиліт, отит та нижніх дихальних шляхів — трахеїт, бронхіт, пневмонія. Проміжне положення займає ларингіт. Основними збудниками ГРЗ є віруси (до 90% всіх збудників), близько 10% захворювань мають бактеріальну етіологію. Клінічні симптоми ГРЗ вірусної етіології багато в чому подібні, але для кожного вірусу є свої синдроми, які дозволяють запідозрити етіологічний фактор.

Одним із частих проявів ГРЗ у дітей є розвиток гострого інфекційного риносинуситу і аденоїдиту.

Риносинусит (РС) — це запалення слизової оболонки носової порожнини та приносиних

пазух (ПНП). Найбільш часто гострий РС (ГРС) розвивається у хворих з гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ). На сьогодні вважається, що термін «риносинусит» є більш точним, ніж термін «синусит» [11]. Без попереднього риніту ізольоване ураження пазух не виявляється.

Факторами, які впливають на розвиток РС, є як екзогенні (вплив зовнішнього середовища, інфекція, тривале використання медикаментів, переохолодження тощо), так і ендогенні — генетичні, імунодефіцитні стани, анатомо-фізіологічні особливості слизової оболонки верхніх дихальних шляхів: значна васкуляризація, недостатня функція мукоциліарного війчастого апарату і бар'єрна функція слизових оболонок, незрілість імунологічної реактивності дітей раннього віку, вроджені захворювання бронхолегеневої системи, алергічні фактори, одонтогенні причини.

Одним із важливих факторів ризику РС у дітей є порушення анатомічної будови структур порожнини носа, ПНП: викривлення носової перетинки та вузькість носових ходів, атрезія хоан, гіпоплазія синусів, пухлини, сторонні тіла, бульозна деформація середньої носової

раковини, викривлені носові ходи, аденоїдні вегетації [11].

Перераховані вище фактори мають значний вплив на порушення гомеостазу дихальних шляхів, так як порожнина носа виконує дихальну, захисну, резонаторну та нюхову функції.

#### *Етіологія ГРС та аденоїдиту*

Гострі РС мають поліетіологічний характер. Найбільш частими збудниками є респіраторні віруси: риновіруси, аденовіруси, респіраторно-синцитіальні віруси, ентеровіруси Коксаки, віруси грипу А та В, парагрипу, корона віруси, герпесвіруси, бокавіруси, та інші. Взагалі на долю вірусних інфекцій припадає понад 90% всіх причин. При розвитку гострого бактеріального РС (ГБРС) виявляються такі збудники, як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* у моно- або мікст-варіантах. Вважається, що на тлі вірусного РС тільки у 5–10% випадків виникає бактеріальне запалення протягом першого тижня.

Роль бактеріальної інфекції у виникненні патологічного процесу в носі та ПНП перебільшена при переході ГРС у хронічну форму — хронічні риносинусити (ХРС). Певне значення в етіології захворювання мають хламідії, мікоплазма, гриби роду *Candida*, пеніциліум, аспергілюс [7,11].

#### *Патогенез аденоїдиту та гострого риносинуситу*

Передача ГРВІ пацієнтам відбувається повітряно-краплинним шляхом з фіксацією збудника на поверхні епітелію порожнини носа та ПНП. Згідно із сучасною концепцією, ГРС є наслідком порушення аерації ПНП і часткової або повної блокади їх вивідних отворів. З порушенням мукоциліарного транспорту, ефективність якого залежить від фізіологічного співвідношення фракцій золь/гель у слизі, наявності секреторних імуноглобулінів (sIgA) факторів макрофагально-моноцитарної системи, активації натуральних кілерів, інтерферонів різних класів, цитотоксичних Т-лімфоцитів. При легкій формі ГРС і нормальній функції імунної системи відбувається швидка нейтралізація вірусів, у тому числі в плазмі крові.

Важливу роль у формуванні ХРС має наявність у дітей аденоїдних вегетацій, які блокують просвіт хоан, порушують вентиляцію порожнини носа.

За величиною аденоїди розділяються на три ступеня:

- I ст. — глотковий мигдалик перекриває хоани на 1/3;
- II ст. — глотковий мигдалик перекриває хоани на 2/3;
- III ст. — глотковий мигдалик перекриває хоани повністю.

У дітей раннього віку гіпертрофія глоткового мигдалика (аденоїди) обтяжує перебіг РС. Аденоїди мають спадкову схильність з віковою гіперплазією лімфоїдної тканини. Аденоїдні вегетації блокують просвіт хоан, порушують вентиляцію порожнини носа, призводять до застійних явищ у слизовій оболонці, що веде до розвитку гострого, рецидивного запального процесу та хронічного запалення глоткового мигдалика (аденоїдит), сприяє формуванню ХРС [7]. У дітей порушується носове дихання, аерація ПНП, затримка мукоциліарного кліренсу, що сприяє розвитку колонізації мікроорганізмів. Гіпертрофія глоткового мигдалика проявляється скаргами на затримку носового дихання, гугнявий відтінок голосу, порушення сну з хрпінням, відкритим ротом з можливим розвитком синдрому обструктивного апное. Хронічному запаленню глоткового мигдалика (аденоїдит) притаманний незначний, мізерний секрет, що погано відходить, а при загостренні — поява значної ринореї. Виділити секрет з носа часто не вдається, тому діти самостійно намагаються виконати цю процедуру, втягуючи носом («хрюкаючи»). Характерною ознакою аденоїдиту є стікання слизових виділень по задній стінці глотки, поява кашлю після сну, розповсюдження запального процесу на середнє вухо, глотку з розвитком ринофарингіту і кон'юнктивіту. Сприяє цьому коротка і широка слухова труба, короткий носослизний канал з недорозвиненими клапанами. Внаслідок гіпоксії головного мозку у дітей виникають проблеми з психічним розвитком. Хронічний аденоїдит часто поєднується із запальними захворюваннями бронхолегеневої системи, що призводить до їх рецидиву і хронічного перебігу [10].

При ГРС значно збільшується товщина слизової оболонки пазухи. Порушується, а потім повністю перестає функціонувати мукоциліарний транспорт, відбувається накопичення серозного ексудату в ураженому синусі. Запальний процес часто розповсюджується на носоглотку, середнє вухо, гортань, трахею, бронхи, легені.

Локалізація запального процесу в синусах різна у дітей різних вікових груп. У перші два роки життя найчастішою формою синуситів (80–92% випадків) є етмоїдити. Це пов'язано з

тим, що до моменту народження дитини практично сформований тільки решітчастий лабіринт, а верхньощелепна пазуха (гайморова) формується у дітей до 1,5–2 років. З цього вікового періоду можна виявити комбіноване ураження слизової оболонки верхньощелепних пазух і решітчастого лабіринту. Формування фронтальних і сфероїдальних синусів та їх запалення буває переважно у дітей 5–12 років [7].

#### *Класифікація ринітів*

Гострий риніт (ГР): інфекційний (специфічний, неспецифічний), алергічний (сезонний), травматичний.

Хронічний риніт: інфекційний, катаральний, алергічний цілорічний, вазомоторний, гіпертрофічний, атрофічний, озена.

За причинами діагностують також риногенний, гематогенний, одонтогенний, травматичний ГР та гострий рецидивний (ГРС) — 1–2 рази/рік — з цілковитим регресом симптомів.

Перебіг ГРС може бути неускладненим і ускладненим з переходом запального процесу на вміст орбіти, порожнини черепа.

У клінічній картині гострого катарального РС є три стадії перебігу, які переходять одна в іншу: суха, стадія серозних, а потім слизовогнійних виділень.

Залежно від тривалості перебігу запального процесу слизової оболонки носа та ПНП виділяють наступні форми РС: гострий — до 12 тижнів, гострий вірусний — до 10 днів, гострий поствірусний — від 10 днів до 12 тижнів, гострий бактеріальний — до 12 тижнів, гострий рецидивний — 4 і більше епізодів ГРС за рік з тривалістю до 12 тижнів, хронічний — понад 12 тижнів. [11]. За ступенем перебігу розрізняють легкий, середній, важкий РС.

#### *Діагностика ГРС у дітей*

Серед клінічних критеріїв діагностики розрізняють великі — основні або типові симптоми (ознаки) та малі — додаткові. Основними симптомами ГРС у дітей є: закладеність носа (обструкція), виділення, переднє або заднє їх затікання, кашель, біль у проекції пазухи, головний біль, зниження нюху, відчуття закладеності у вухах, зубний біль.

Гострому бактеріальному РС притаманні наступні ознаки: гарячка більше 38°C, виділення із порожнини носа, переважно з одного боку, і наявність при цьому слизових чи інших виділень у носовій порожнині при риноскопії, найбільше із середнього носового ходу, значний локальний біль, часто однобічний, погіршення стану після першої легкої фази захворювання.

Слід пам'ятати, що гнійні виділення (забарвлений ексудат) зустрічаються при різних формах ГРС. Додаткові методи — КТ, МРТ, рентгенографія — не використовуються у рутинній практиці. Діагноз встановлюється клінічно.

Діагностика гіпертрофії глоткового мигдалика та аденоїдиту проводиться за допомогою ендоскопічного дослідження порожнини носа і носової частини глотки. Пальцеве дослідження не дає повної і достатньої інформації щодо величини мигдаликів носової частини глотки, негативно сприймається батьками і дітьми через можливість психологічної і механічної травми [3].

#### *Гострий бронхіт*

Гостре запалення слизової оболонки бронхів у дітей буває переважно вірусного (грип, парагрип, адено-, корона-, рино-, герпесвіруси, респіраторно-синцитіальний вірус тощо), рідше — бактеріального (пневмокок, гемофільна паличка, стрептокок, мікоплазма пневмонії) характеру. Гострий (простий) бронхіт виникає у дітей, хворих на кашлюк, кір, при алергічних захворюваннях, РС, аденоїдиту.

Клінічні прояви певною мірою залежать від респіраторної вірусної інфекції та проявляються кашлем (спочатку сухим, а потім вологим) без ознак дихальної недостатності. Аускультативно в легенях на тлі жорсткого дихання вислуховуються сухі, а потім вологі незвучні різного калібру хрипи.

Для діагностики бронхіту використовується рентгенологічне дослідження, однак специфічних ознак немає. Легеневий малюнок посилений, корені розширені.

#### *Гострий тонзиліт*

До інфекційно-запальних захворювань верхніх дихальних шляхів відносять тонзиліт (ангіну), етіологічним фактором якого є віруси, бактерії та грибки. Серед вірусних збудників найбільш розповсюдженими є цитомегаловірус, вірус Епштейн—Бар, аденовірус, вірус парагрипу. Бактеріальна мікрофлора піднебінних мигдаликів представлена різними видами стрептококів, стафілококів. Серед стрептококів зустрічаються *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. mitis*, але значне місце займає β-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА), що потребує призначення антибактеріальної терапії. Для виявлення БГСА крім бактеріологічного культурального дослідження використовується стрептатест. Чутливість і специфічність методу експрес-діагностики становить понад 90%, а результат можна отримати вже через 7–10 хв. Для

ретроспективної діагностики використовується дослідження рівня антистрептолізину-О у сироватці крові.

До 90% випадків збудниками тонзиліту (тонзилофарингіту) є віруси, клінічними симптомами є підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, біль у горлі, який посилюється при ковтанні, головний біль та інші симптоми, які мають місце при тій чи іншій вірусній інфекції.

#### *Гострий стрептококовий тонзиліт*

Гострий стрептококовий тонзиліт (ангіна) — це інфекційне захворювання, яке викликається переважно стрептококами групи А, передається повітряно-краплинним шляхом і характеризується наявністю лихоманки, симптомами інтоксикації та місцевого запального процесу на мигдаликах.

Клінічна картина включає інфекційний синдром (на місці проникнення збудника виникає місцеве катаральне запалення, яке в подальшому може перейти в гнійне, некротичне). Далі запальний процес може розповсюдитись в регіонарні лімфатичні вузли з розвитком періаденіту, флегмони. Проникаючи через євстахієву трубу, БГСА може викликати розвиток отиту, мастоїдиту тощо. Може також призвести до розвитку синуситів, етмоїдитів і виникнення септикопемії. Токсичний синдром характеризується лихоманкою, тахікардією, порушенням самопочуття, іноді блюванням.

За характером місцевого процесу стрептококовий тонзиліт буває катаральним, фолікулярним, лакунарним, пльвчasto-некротичним; за важкістю розрізняють легкий, середній та важкий ступінь. До ускладнень відносять приєднання вторинної бактеріальної інфекції, загострення хронічної інфекції. Місцевий запальний процес характеризується гіперемією мигдаликів, плямистою енантемою на м'якому піднебінні та розвитком гострого тонзиліту — катарального, фолікулярного, лакунарного, некротичного, що корелює зі ступенем важкості.

Для діагностики рекомендовано проведення загального аналізу крові (лейкоцитоз, нейтрофілоз, прискорене ШОЕ), загального аналізу сечі, зміни в якому свідчать про токсичне ураження нирок, біохімічного аналізу крові (сечовина, креатинін, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, креатинінфосфокіназа, лактатдегідрогеназа, електроліти крові — калій, кальцій, натрій). Обов'язковим є бактеріологічний посів з ротоглотки на виявлення стрептокока та *C. diphtheriae*.

#### *Лікування ГРЗ*

Лікування потребує диференційованого підходу з виключенням поліпрагмазії та використанням препаратів, які впливають на всі ланки етіології і патогенезу. Надзвичайно важливим є раннє стартове використання препарату, що залежить як від батьків дитини, так і від медичних працівників. Недоцільне використання антибіотиків, які неефективні у лікуванні кашлю. Лікарський препарат повинен мати протівірусний, антибактеріальний, протизапальний, імунокорегуючий та проти набряковий ефект. За необхідності призначається лікарський засіб із секретомоторною та секретолітичною дією.

Своєчасне раннє використання препарату, який має велику доказову базу та високу ефективність, сприяє ранньому одужанню пацієнтів, профілактиці ускладнень та хронізації патологічного процесу.

Лікування аденоїдиту та гіпертрофії глоткового мигдалика — консервативне або хірургічне (при збільшенні мигдаликів II–III ст.). Однак на сьогодні показання до хірургічного втручання значно звужені у зв'язку зі значною роллю лімфоаденоїдної тканини у формуванні імунного захисту організму. При цьому для хірургічного лікування хворих перш за все потрібно враховувати клінічні показання [3]. Слід пам'ятати, що аденотомія може призвести до розвитку рецидивів, поширеність яких буває значною.

Лікування ГРС має бути комплексним і спрямованим на відновлення носового дихання, встановлення етіологічного фактору, оптимальний вибір препарату, вплив на основні патогенетичні механізми; симптоматична терапія.

У зв'язку з тим, що етіологічним фактором ГРС у дітей переважно є вірусна інфекція, лікарський препарат повинен мати комплексну дію — протівірусну, протизапальну, імуномодуючу. Лікування хворих проводиться відповідно до протоколів, затверджених МОЗ України, і локальних протоколів. Прийом стартового препарату для лікування вірусної інфекції повинен розпочатися якомога раніше, у перші 24 години захворювання. При цьому слід прийняти до уваги швидке розповсюдження запального процесу на глотку, трахею бронхи, легені, середнє вухо.

Найбільшу ефективність мають препарати, які стимулюють синтез епітеліальними та імунокомпетентними клітинами ендogenous інтерферону [21].



Більш широкий спектр показань до лікування захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей та велику доказову базу має препарат рослинного походження «Умкалор» (Umcalor®), оригінальний екстракт *Pelargonium sidoides*: EPs®7630 — є торговою маркою компанії Dr. Willmar Schabe, виробник DNU, Німеччина. Головними фармакологічними діями препарату є противірусна активність, антимікробна, протизапальна, імуномодуюча, антиоксидантна та муколітичний ефект. У своєму складі Умкалор містить оригінальний екстракт із коренів південноафриканської рослини *Pelargonium sidoides* EPs®7630. Основними діючими речовинами пеларгонії є фенольні сполуки: кумарини, флаваноїди, фенол кислоти.

У склад кумаринів входить група біологічно активних речовин (скополетін, умкалін, 5,6,7-триметоксікумарин, 6,8-дигідроксі-5,7-диметоксікумарин), які мають високу противірусну, антимікробну, імуномодуючу та протизапальну активності.

Група флавоноїдів у *Pelargonium sidoides* представлена в основному істинними флавоноїдами: флаволами (катехін, афцелехін, галокатехін, кверцетин, кемпферол). Флавоноїди мають протизапальний, противірусний, антиоксидантний ефект. Протизапальна дія обумовлена здатністю гальмувати утворення медіато-

рів запалення, простагландинів, лейкотриєнів і оксиду азоту. Імуномодуюча дія обумовлена активацією ряду клітин — базофілів, нейтрофілів, еозинофілів, Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, гепатоцитів тощо. Антимікробний ефект пов'язаний з наявністю кверцитину, який має також антиоксидантний, мембраностабілізуючий, капіляростабілізуючий, кардіопротекторний, регенеративний та спазмолітичний ефекти. Доведено наявність антимікробної дії кверцитину на *Bacillus cereus*, *Salmonella enteritidis* та метицилінрезистентних штамів *Staphylococcus aureus*. В екстракті *Pelargonium sidoides* також є фенолокислоти, представлені галоною кислотою та її метиловим ефіром, які мають високі антиоксидантні властивості, а також кумарину, активна дія яких спрямована проти 8 мікроорганізмів та вони за імуномодуючим складом мають перевагу перед усіма іншими компонентами. Галоно кислота здатна індукувати синтез оксиду азоту, який необхідний для активації макрофагів, потенціює синтез інтерферону клітинами, внаслідок чого неінфіковані клітини стають захищеними від вірусної інфекції.

Доведена противірусна дія Умкалору (EPs®7630) за рахунок синтезу інтерферону (ІНФ)  $\alpha/\beta$  та  $\gamma$ , цитопротективного ефекту та активації НК-кілерів. Препарат здійснює

### Метааналіз використання EPs®7630

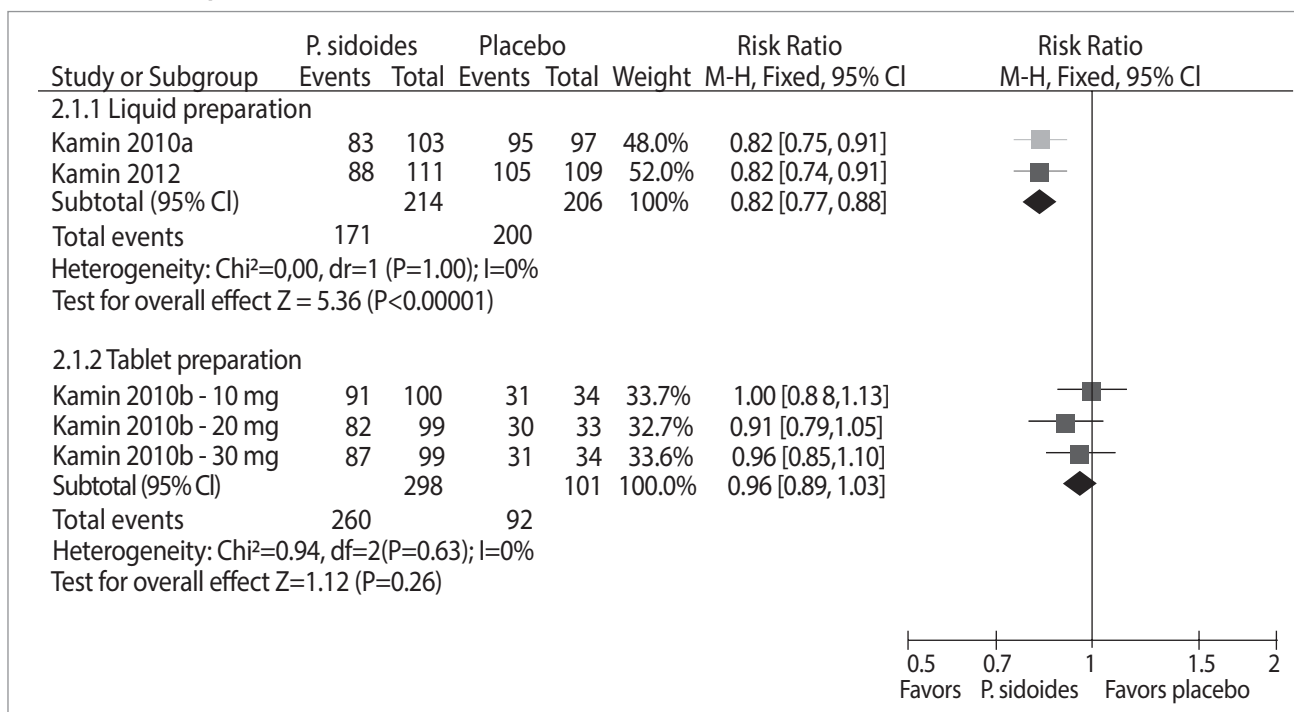


Рис. 1. Порівняння ефективності EPs®7630 з плацебо при лікуванні гострого бронхіту у дітей. (Систематичний огляд і метааналіз) [27]

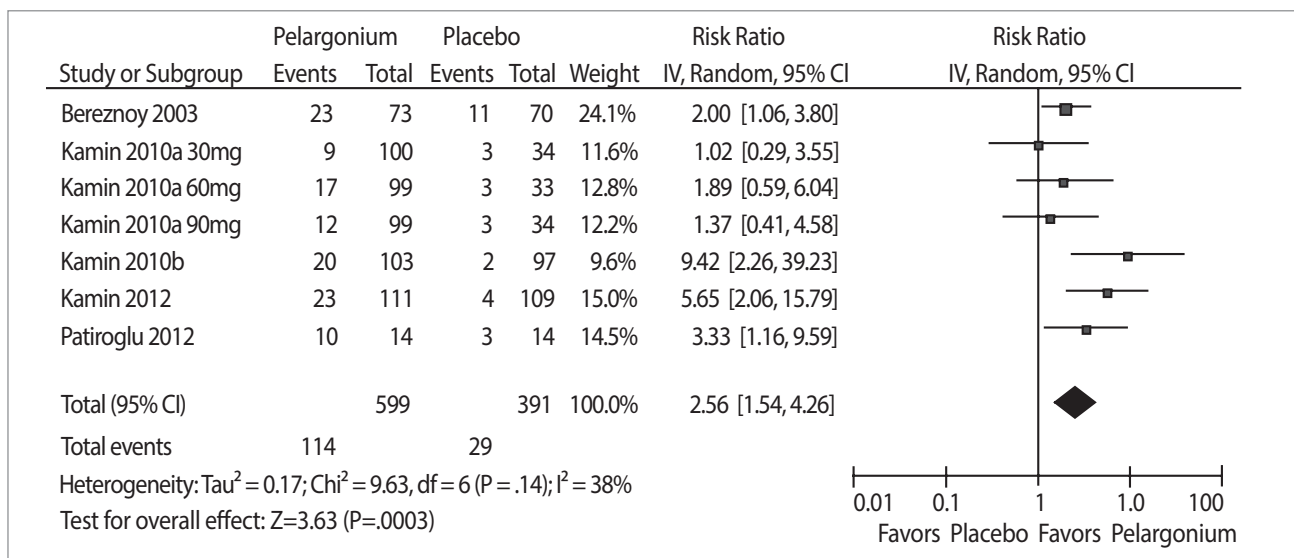


Рис. 2. Ефективність *Pelargonium sidoides* при гострих респіраторних інфекціях (Систематичний огляд і метааналіз) [13]

прямую дію на РНК-віруси, впливає на прикріплення та проникнення вірусів у клітину та опосередковано впливає на процеси реплікації і руйнування клітини.

Встановлена антимікробна (бактеріостатична) дія рослинного препарату Умкалору за рахунок мікробного пептиду —  $\alpha$ -дефензину, який діє на грампозитивні (метицилінрезистентні штами *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Salmonella enteritidis*, *Streptococcus pneumoniae*) та грамнегативні мікроорганізмів (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*).

Доведена також протизапальна дія EPs® 7630 за рахунок зменшення активності плазменних медіаторів запалення, калікреїн-кінінової системи, комплементу (C5a, C3a, комплекс C5a-C9a), зменшення клітинних медіаторів запалення (простагландинів та лейкотриєнів) та рівня цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- $\alpha$ ).

Препарат має значну антиоксидантну активність подібно токоферолу. Основним важливим ефектом дії препарату є зменшення набряку слизової оболонки та гіперсекреції нормалізація мукоциліарного транспорту за рахунок нормалізації частоти миготливих війок.

Високі імунomodуючі властивості екстракту *Pelargonium sidoides*, крім стимуляції синтезу інтерферону бета та оксиду азоту макрофагами, обумовлені індукцією секреції TNF- $\alpha$  макрофагами, синтезом ІЛ-6, ІЛ-10 імунними клітинами крові людини [9].

Доведена пряма дія біологічно активних речовин на миготливий епітелій за рахунок

зменшення його запалення, стимуляції частоти ударів війок та синхронізації їх руху.

Метааналіз: задіяно 8 центрів з плацебо-контрольованими клінічними дослідженнями, в яких взяли участь понад 1750 пацієнтів, практично половина з них (46%) — діти віком від 1 року та старше. Препарат отримували в рідкому вигляді.

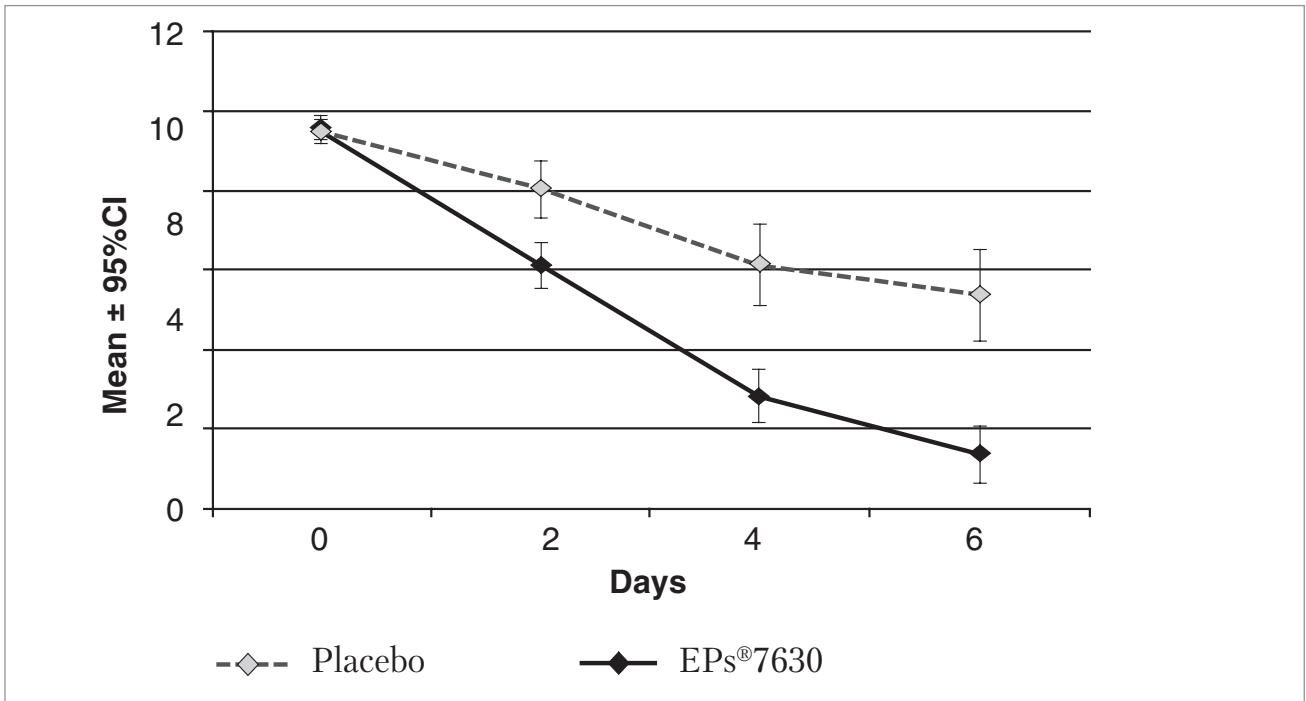
Результати: діти та дорослі, які хворіли на гострий бронхіт, відмічали значне зменшення симптомів (ступінь важкості бронхіту) після прийому препарату EPs® 7630 (Умкалор).

Проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження з використанням рослинного препарату *Pelargonium sidoides* в краплях при лікуванні пацієнтів 1–18 років. Від початку до 7-го дня середня оцінка специфічних для бронхіту симптомів значно покращилась у пацієнтів, що отримували EPs® 7630, порівняно з плацебо ( $3,4 \pm 1,8$  проти  $1,2 \pm 1,8$  бала,  $p < 0,0001$ ). На 7-й день результати лікування були значно кращими ( $p < 0,0001$ ), а ефективність лікування була більш виразною (77,6% проти 25,8%,  $p < 0,0001$ ) порівняно з плацебо. Переносимість препарату була хороша [18].

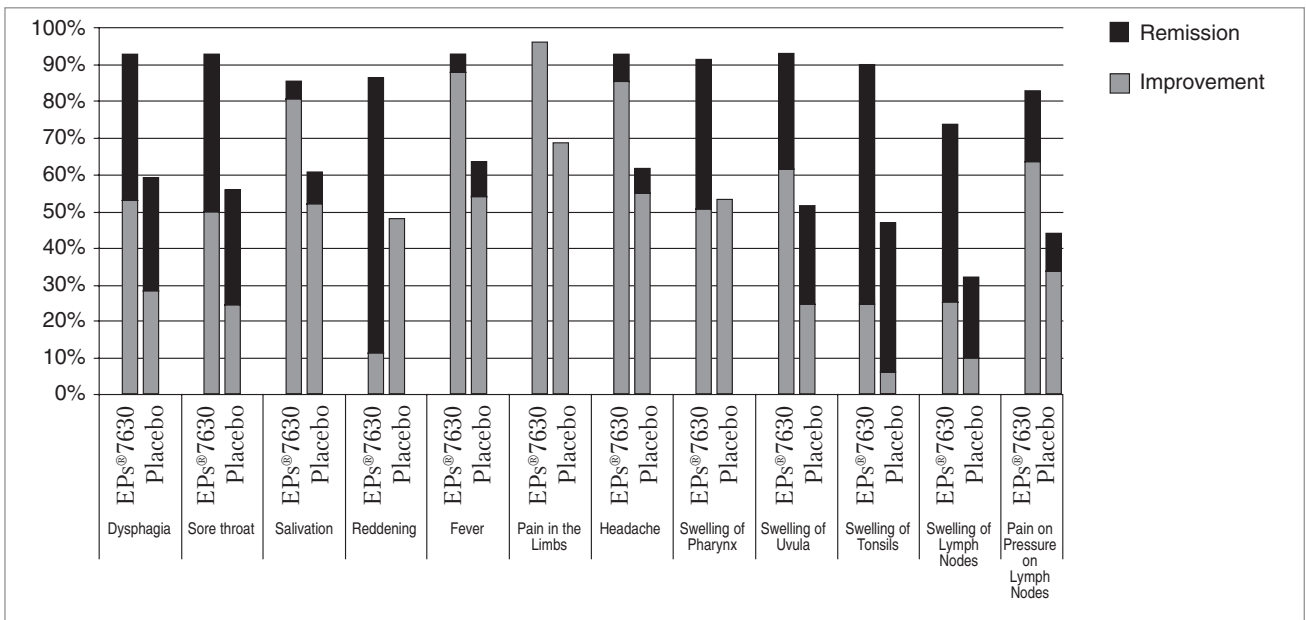
На рис. 2 представлені дані щодо ефективності та безпечності EPs® 7630 у дітей та підлітків з різними проявами респіраторної інфекції (гострий тонзиліт, бронхіт).

Результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, представленого в метааналізі, дозволили зробити висновок щодо високої терапевтичної ефективності використання Умкалору у дітей з гострим тонзилітом,





**Рис. 4.** Результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження щодо застосування EPs®7630: оцінка тяжкості тонзиліту [14]



**Рис. 5.** Результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження щодо застосування EPs®7630: оцінка ефективності лікування [14]

зменшує показники симптомів бронхіту у пацієнтів вже на сьомий день лікування [12].

Проведена оцінка ефективності EPs®7630 для лікування хворих на гострий бронхіт при проспективному відкритому мультицентровому дослідженні у 205 пацієнтів. Встановлено покращення перебігу захворювання за основними симптомами (кашель, відхаркування, свистячі хрипи, задишка) вже через два дні після початку лікування. На 7-й день лікування

60,5% пацієнтів оцінили стан свого здоров'я як покращений при відсутності симптомів захворювання, серйозних побічних явищ не виявлено. Усього 78% хворих були задоволені лікуванням [20].

Опубліковані дані щодо аналізу результатів подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження вченими з України та Німеччини Viatcheslav Berezhnoi V, Marianne Heger, Walter Lehmacher, Georg Seifert



(2017) [14]. Рандомізовано 126 дітей, з них 60 пацієнтів отримували EPs®7630, а 64 — плацебо. Результати клінічного аналізу представлені на рис. 4, 5. На рис. 4 видно, що через чотири дні лікування в групі дітей, які отримували EPs®7630, показник оцінки тяжкості тонзиліту зменшився з  $9,6 \pm 1,2$  до  $2,8 \pm 2,6$ , в той час як в групі дітей, що отримували плацебо, зменшився значно менше (з  $9,5 \pm 1,3$  до  $6,1 \pm 4,1$ ) ( $p < 0,001$ ).

При оцінці ефективності лікування EPs®7630 встановлено, що такі симптоми, як труднощі при ковтанні, біль у горлі, лихоманка, гіперсалівація, почервоніння слизової ротоглотки, клінічно зменшувались вже до 4-го дня спостереження у 87% пацієнтів. Але 28% дітей вважали, що ефект лікування з'явився раніше — до 2-го дня. У групі дітей, які отримували плацебо, тільки 30% повідомили про позитивний ефект лікування на 4-й день ( $p < 0,001$ ). Нормалізація температури тіла та зменшення всіх симптомів захворювання були значно вищими у дітей, що отримували EPs®7630, ніж у групі плацебо. Що стосується парацетамолу, то в групі дітей, які отримували EPs®7630, використання його було майже в половину менше ніж в групі плацебо, що свідчить про виразний протизапальний ефект рослинного препарату для зменшення симптомів захворювання у дітей до 4-го дня.

Очевидна різниця між результатами дослідження пацієнтів, що отримували Умкалор, і групи плацебо свідчать про здатність EPs®7630 до швидкої ліквідації загострень наявного тонзилофарингіту завдяки противірусним, антибактеріальним, протизапальним та імуномодельючим його ефектам та профілактиці ускладнень.

Опубліковані матеріали деяких досліджень свідчать про ефективність *Pelargonium sidoides* в ліквідації симптомів гострого вірусного РС та «застуди» (виділення з носа, зникнення головного болю) вже під час раннього початкового лікування хворих, що запобігає ускладненням захворювання та зменшує потребу в антибіотиках.

Метааналіз ефективності EPs®7630 при лікуванні пацієнтів з ГРС повністю підтвердив ефективність пеларгонії порівняно з плацебо вже під час початкового семиденного лікування [16].

Проблемні питання лікування дітей з РС не обмежуються використанням етіотропної та патогенетичної терапії. Враховуючи, що запалення слизової оболонки порожнини носа призводить до порушення реологічних властивостей носового секрету, погіршення дре-

нування пазух та звільнення їх від секрету, порушення вентиляції, хворим доцільно призначати комбіновану терапію. З цією метою при консервативному лікуванні ГРС у дітей застосовують комбінацію фітопрепарату Умкалор та натурального препарату Цинабсин [6]. До препарату Цинабсин входять: *Cinnabaris*, який знімає запалення слизової оболонки та набряк, *Hydrastis* — має секретолітичну дію, відновлює дренажування пазух, *Kalium bichromicum* — зменшує набряк слизової оболонки носа, *Echinacea* — покращує роботу імунної системи.

У клінічному багатоцентровому дослідженні (1397 осіб, з них 63,4% дітей), проведеному у дітей з ГРС і переважним ураженням верхньощелепної пазухи, на тлі використання Умкалору і Цинабсину спостерігалась позитивна динаміка клінічних проявів ГРС у перші 2 дні (у 93%) та значне зменшення клінічних проявів (закладеність носа, гіперемія та набряк слизової оболонки, виділення з носа) на 3–5 добу [6].

Таким чином, позитивний терапевтичний ефект при лікуванні хворих на ГРС Умкалором та Цинабсином дає підставу рекомендувати комбінацію цих препаратів для оптимізації лікування.

Важливе значення також мають результати пілотного дослідження щодо призначення оригінального екстракту *Pelargonium sidoides* (EPs®7630) для профілактики нападів бронхіальної астми (БА) у дітей [25]. Рандомізоване дослідження включало призначення EPs®7630 протягом 5 днів 30 дітям з легким перебігом БА, які переносили респіраторну вірусну інфекцію з виключенням випадків середнього та важкого ступеня астми. Групу порівняння склали діти з БА та респіраторною інфекцією, які отримували стандартну терапію без призначення EPs®7630. Результати дослідження показали, що у хворих на БА на тлі використання рослинного препарату відбувалося значне зменшення назальних симптомів та частоти кашлю ( $p < 0,005$ , *chi-square test*) та достовірне зменшення частоти нападів астми ( $p < 0,005$ , *chi-square test*).

У міжнародному журналі загальної медицини Domenico Careddu та Andrea Pettenazzo (2018) опублікували ще один огляд клінічної ефективності і безпечності лікування дитячих ГРЗ оригінальним екстрактом пеларгонії EPs®7630 [16]. В огляд увійшли 8 РКД, з них 3 по гострому бронхіту, 3 — у дітей з гострим тонзилофарингітом, 1 — відкрите клінічне дослідження по лікуванню EPs®7630 дітей та підлітків з легким

**Рандомізовані контрольовані дослідження, які вивчають ефективність та безпечність екстракту пеларгонії очиткової EPs®7630 серед дітей та підлітків з різними проявами ГРЗ [16]**

Дослідники	Дослід-жуваний діагноз	Первинний критерій ефек-тивності	Учасники	Ведення <sup>a</sup>	Результати за первинним критерієм ефективності (середній вимір загального балу СД або %)б
Камін та співавт., 2010	ГБ	ШТБ	Діти та підлітки від 1 до 18 років	Краплі EPs®7630 у віковому дозуванні (n=103) або плацебо (n=97), 7 д	День 7: 3,4±1,8 (EPs®7630) 1,2±1,8 (плацебо)
Камін та співавт., 2010	ГБ	ШТБ	Діти та підлітки від 1 до 18 років	EPs®7630 Зр.д. по 10 мг/д (n=100) або EPs®7630 Зр.д. по 20 мг/д (n=99) или EPs®7630 ЗЧ30 мг/д (n=99) або плацебо (n=101), 7 д	День 7: 3.6±2.4 (EPs®7630 Зр.д.10 мг/д) 4.4±2.4 (EPs®7630 Зр.д.20 мг/д) 5.0±1.9 (EPs®7630 Зр.д.30 мг/д) 3.3±2.6 (плацебо)
Камін та співавт., 2012	ГБ	ШТБ	Діти та підлітки від 1 до 18 років	Краплі в залежності від віку EPs®7630 (n=111) або плацебо (n=109), 7 д	День 7: 4.4±1.6 (EPs®7630) 2.9±1.4 (плацебо)
Бережний та співавт., 2003	ГТФ	ССТ	Діти від 6 до 10 років	EPs®7630 Зр.д. 20 крапель (n=73) або плацебо (n=70), 6 д	День 4: 7.1±2.1 (EPs®7630) 2.5±3.6 (плацебо)
Бережний та співавт., 2016	ГТФ	ССТ	Діти від 6 до 10 років	EPs®7630 Зр.д. 20 крапель (n=60) або плацебо (n=64), 6 д	Day 4с: 6.7±2.7 (EPs®7630) 3.3±4.2 (плацебо)
Тимен та співавт., 2015	ГТФ	ССТ	Діти від 6 до 10 років	1–2-й день: до 12р.д.х 20 крапель EPs®7630 3–6-й дні: Зр.д. 20 крапель EPs®7630 (n=40) або плацебо (n=38) 6 д	Кількість позитивних відповідей на лікування день 4: 90.0% (EPs®7630) 44.7% (плацебо)
Тахан та Яман, 2013	ГРЗ зі слабо вираженою астмою	Щоденник пацієнта	Діти та підлітки від 1 до 14 років	Краплі EPs®7630 у віковому дозуванні та симптоматичне лікування (n=30) або тільки симптоматичне лікування (n=31), 5 д	Зменшення назальних симптомів день 5: 57% (EPs®7630 та симптоматичне лікування) 26% (тільки симптоматичне лікування) Зменшення кашлю день 5: 44% (EPs®7630 та симптоматичне лікування) 10% (тільки симптоматичне лікування)
Патироглу та співавт., 2012	ГРЗ з ослабленим імунітетом	Запитальник, заповнений батьками	Діти від 1 до 5 років	EPs®7630 Зр.д. по 10 крапель (n=14) або плацебо (n=14), 7 д	Без закладеності носа день 7: 71,4% (EPs®7630) 21,5% (плацебо)

*Примітка:* ГБ – гострий бронхіт; ШТБ – шкала тяжкості бронхіту; ГТФ – гострий тонзилофарингіт; ССТ – специфічні симптоми, пов'язані з тонзилітом; ГРЗ – гострі респіраторні захворювання; д – день, дні.

перебігом БА і 1 – у дітей з ослабленою імунною системою (табл.).

За даними Camin et al. (2010–2012 рр.) у 3 РКД ввійшло 820 пацієнтів віком від 1 до 18 років з гострим бронхітом, які отримували EPs®7630 у віковій дозі (від 1 до 6 років – по 10 крапель 3 р/д, від 6 до 12 років – по 20 крапель 3 р/д, від 12 до 18 років – по 30 крапель 3 р/д). Результати досліджень показали, що на 7-й день лікування відмічений статистично достовірний позитивний результат за такими показниками, як загальний бал ШТБ, зменшення важкості кашлю, хрипів у легенях, скорочення кількості пацієнтів з ліжковим режимом (p<0,0001 за двобічним критерієм χ-квадрат Мантелла–Хенселя) [17].

Оцінка лікування різними дозами EPs®7630 у 399 пацієнтів з гострим бронхітом за критеріями ШТБ (кашель, відходження мокроти, хрипи в легенях при аускультії, біль у грудях при каші, утруднене дихання) дала підставу стверджувати, що більш ефективною та безпечною є доза 60 мг рослинного препарату.

У інших 3 РКД у 346 дітей віком від 6 до 10 років з гострим тонзилофарингітом (ГТФ) вивчена ефективність та переносимість EPs®7630 за окремими симптомами тонзиліту: утруднення при ковтанні, почервоніння горла, слиновиділення, підвищення температури тіла. За результатами перших двох РКД, проведеними В.В. Бережним та співавт. у 2003–2016 рр., показано переваги Умкалору вже на 6-й день лікування [14,15].

У 3-му РКД Г. Тімен та співавт. (2013) показали, що у 72 дітей з ГТФ нестрептококової етіології при дослідженні різних доз EPs®7630 питома вага успішного лікування склала 90,0%, а в групі плацебо — 44,7% ( $p < 0,001$ , точний критерій Фішера) [26].

У 4-му відкритому багатоцентровому клінічному дослідженні Таһан and Үаман (2013) вивчили вплив EPs®7630 у 61 пацієнта віком від 1 до 14 років на частоту нападів легкого перебігу БА за наявності у дітей вірусної респіраторної інфекції верхніх дихальних шляхів. Уже на 5-й день лікування встановлено значне зменшення назальних симптомів і частоти кашлю ( $p < 0,005$  критерій  $\chi$ -квадрат) і значне скорочення числа нападів БА порівняно з групою плацебо (парацетамол за необхідності) [25].

У 5-му РКД Ратіроглу та співавт. (2012) із 28 пацієнтів віком від 1 до 5 років, у яких була перехідна гіпогаммаглобулінемія, для лікування різних симптомів інфекції верхніх дихальних шляхів (закладеність носа, кашель у денний та нічний час, температура тіла тощо) 14 дітей отримували EPs®7630 та 14 дітей — плацебо. Статистично значущий результат ефективності Умкалору був отриманий щодо закладеності носа, покращення апетиту [22].

Одним із важливих напрямків у педіатричній практиці є використання Умкалору при лікуванні ГРЗ у дітей з алергічними проявами (атопічний дерматит, респіраторний алергоз) [5]. Умкалор призначався хворим дітям віком від 1 до 6 років протягом п'яти днів з ГРЗ легкого чи середньоважкого перебігу. Практично у всіх дітей (96,7%) були шкірні прояви atopічного дерматиту (АД). У кожного 2-го пацієнта (44,8%) фактором, який провокував загострення дерматиту була ГРЗ. Бронхіальна астма з легким перебігом діагностована у 13,3% дітей. Встановлено, що у значній кількості дітей (76,7%) 5-денний курс монотерапії Умкалором був ефективним і купірував прояви ГРЗ та не викликав загострення алергічних захворювань [5].

В іншому пілотному рандомізованому дослідженні показана ефективність Pelargonium sidoides у дітей з легким перебігом БА та респіраторною вірусною інфекцією. F. Таһан та M. Үаман (2013) встановили, що у хворих на БА легкого перебігу віком від 1 до 14 років EPs®7630 протягом 5 днів значно зменшував назальні симптоми та частоту кашлю ( $p < 0,005$   $\chi$ -квадрат), а також достовірно зменшення нападів БА ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою дітей,

які отримували стандартну терапію без використання цього рослинного препарату [25].

#### *Допоміжна медикаментозна терапія*

При поєднанні різних проявів ГРЗ, бронхіту, РС можливе використання топічних засобів: назальний сольовий душ, деконгестанти, інтраназальні глюкокортикостероїди.

У численних дослідженнях встановлена ефективність назальної іригаційної терапії сольовими розчинами при РС у дітей, серед яких перевагу мають гіпертонічні розчини морської води, що відображено у рекомендаційних документах EPOS (Європейські стандарти лікування гострих і поліпозних синуситів) та ARIA (Європейські стандарти лікування алергічних ринітів і астми). Використання гіпертонічних розчинів морської води зменшує симптоми РС та ендоскопічні ознаки захворювання.

Для зменшення набряку слизової оболонки носових ходів і ПНП на короткий термін (3–5 днів) можливе використання деконгестантів, але даних доказової медицини при лікуванні ГРС не отримано. З перших днів ГРС призначають також антигістамінні препарати, однак доказових даних практично немає.

Не доведена також ефективність топічних деконгестантів та оральних антигістамінних препаратів у якості доповнення антибактеріальної терапії амоксициліном при ГБРС у дітей.

Як додаткова терапія використовуються топічні глюкокортикостероїди — мометазону фуоат, який має найвищий рівень доказовості А [23,24].

Рослинний препарат Умкалор має найвищий рівень доказовості 1a, ступінь рекомендації А, внесений у міжнародні та вітчизняні протоколи та в Кокранівську базу даних систематичних оглядів, базу даних Американської академії сімейних лікарів.

### **Висновки**

Результати багатьох досліджень свідчать про значну ефективність Умкалору при лікуванні гострих респіраторних інфекцій (ГРІ), у тому числі з проявами тонзилофарингіту, РС, бронхіту, у дітей та підлітків.

Умкалор є брендом і не має аналогів. Оригінальний екстракт EPs®7630 входить тільки до складу цього рослинного препарату, не продається іншим виробникам. Беручи до уваги його протівірусну, антибактеріальну, протизапальну дію, необхідність використання інших лікувальних засобів при ГРІ значно знижується.

Умкалор може використовуватися в якості стартової монотерапії ГРЗ. Рослинний препарат Умкалор запобігає розвитку ускладнень, знижує потребу у використанні антибіотиків, що може призвести до формування резистентності, і є альтернативою антибіотикотерапії.

Призначення Умкалору при перших ознаках респіраторної інфекції верхніх дихальних шляхів у дітей сприяє швидкому одужанню,

скорочує тривалість захворювання, запобігає розвитку бактеріальної суперінфекції та поліпрагмазії у лікуванні. Використання EPs®7630 при ГРЗ верхніх дихальних шляхів має високу ефективність, у тому числі у дітей раннього віку, безпечність та зменшує витрати на лікування.

*Матеріали оглядів підготовлені за підтримки компанії Alpen Pharma Group.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бережний ВВ, Орлюк ІБ, Борзенко ІО та співавт. (1999). Досвід застосування препарату рослинного походження УМКАЛОР в лікуванні ангіни у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 4:173—174.
2. Волосовець ОП, Кривошустов СП. (2001). Рослинний антибіотик Умкалор у лікуванні гострого бронхіту у дітей. Сучасні підходи до лікування та санаторно-курортної реабілітації дітей з хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи. Збірник наукових праць. Ялта: Таврія: 20—24.
3. Гавриленко ЮВ. (2015). Особливості вибору локальної терапії гострого і хронічного аденоїдиту у дітей. Современная педиатрия. 6(70): 30—34.
4. Геращенко ТН, Богомільський МР, Радцит ЕЮ. (2001). Мукоактивные препараты в лечении острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух, негнойных заболеваний среднего уха у детей. Юбилейный сборник научных трудов Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР органов. Москва: 144—151.
5. Ёлкина ТН, Грибанова ОА. (2008). Монотерапия острых респираторных инфекций препаратом «Умкалор». РМЖ. 16(29):1968.
6. Косаківський АА, Безшапочний СБ. (2010). Прогнозування «Умкалор» та «Цинабсин» при лікуванні хворих на гострий риносинусит. ЖУНГ. 6:10—12.
7. Лайко АА, Заболотний ДІ, Косаківський АЛ та ін. (2006). Аденоїдні вегетації та аденоїдити. Київ: Логос:170.
8. Майданник ВГ, Мітюряєва ІО, Абабков ВВ і співав. (2012). Клініко-лабораторні показники ефективності та безпечності фітотерапевтичного лікування гострого бронхіту у дітей з позицій доказової медицини. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2:22—28.
9. Майданник ВГ. (2016). Застосування екстракту Pelargonium Sidoides (EPs® 7630) в педіатричній практиці. Міжнародний журнал педіатрії, акушерство, гінекологія. 10 (2—3):29—43.
10. Попович ВІ, Кошель ІВ. (2016). ОРВИ і острий риносинусит: взаємозв'язані зв'язки одного процесу. Medical Nature. 17 (390):60—61.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гострий риносинусит. Наказ МОЗ України №85 від 11 лютого 2016 року. Київ: 41.
12. Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E. (2008). Pelargonium sidoides for acute bronchitis. A systematic review and meta-analysis. Phytomedicine. 15(5):378—385.
13. Anheyer D, Cramer H, Lauche R et al. (2017). Herbal Medicine in Children With Respiratory Tract Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Academic Pediatrics. 1—12.
14. Bereznoi VV, Heger M, Lehmacher W, Seifert G. (2016). Clinical Efficacy and Safety of Liquid Pelargonium sidoides Preparation (EPs 7630) in Children with Acute Non-Streptococcal Tonsillopharyngitis. Journal of Comprehensive Pediatrics. 7(4):e42158.
15. Bereznoi VV, Riley DS, Wassmer G, Heger M. (2003). Efficacy of Pelargonium sidoides in Children with acute non-group A beta-hemolytic Streptococcus Tonsillopharyngitis: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Altern Ther Health Med. 9(5):68—79.
16. Careddu D, Pettenazzo A. (2018). Pelargonium sidoides extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. Internation Journal of General Medicine. 11:91—98.
17. Kamin W, Ilyenko LI, Malek FA et al. (2012). Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: a randomized, controlled trial in children and adolescents. Pediatr. Int. 54(2):219—226.
18. Kamin W, Maidannik V, Malek et al. (2010). Efficacy and tolerability of EPs7630 in children and adolescents with acute bronchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides roots. Int J Clin Pharmacol Ther. 48:184—191.
19. Kamin W, Maidannik V, Malek et al. (2010). Efficacy and tolerability of EPs7630 in patients (aged 6 — 18 years old) with acute bronchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study. Acta Paediatr. 99(4):537—543.
20. Matthys H, Heger M. (2007). EPs 7630-solution-an effective therapeutic option in acute and exacerbating bronchitis. Phytomedicine. 6:65—8.
21. Neubauer N et al. (1994). Placebo-controlled randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy drops in acute Sinusitis. Phytomedicine. 1:177—181.
22. Patiroglu T, Tunc A, Eke Gungor H et al. (2012). The efficacy of Pelargonium Sidoides in the treatment of upper respiratory tract infections in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. Phytomedicine. 19(11):958—961.
23. Richard R Jrlandi et al. (2016). International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Internation forum of Allergy and Rhinology. 6.
24. Smith CL, Kreutner W. (1998). In vitro glucocorticoid receptor binding arid transcriptional activation by topically active glucocorticoides. Arzneimittelforschung. 48: 956—960.
25. Tahan F, Yaman M. (2013). Can the Pelargonium sidoides root extract EPs® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children? Phytomedicine. 20(2):148—150.
26. Timen G, Zabolotnyi D, Heger M et al. (2015). EPs 7630 in effective in children with acute, non-β haemolytic streptococcal tonsillopharyngitis — results of a double-blind, placebo-controlled trial. Altern Ther Health Med. 21:36—50.
27. Timmer A, Gunther J, Motschall E et al. (2013). Pelargonium Sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Rev;10:CD006323.

## Сведения об авторах:

**Бережной Вячеслав Владимирович** — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Боготырская, 30; тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 11.10.2018 г.; принята в печать 14.01.2019 г.