



Мітюряєва-Корнійко І.О.<sup>1</sup> , Бурлака Є.А.<sup>1</sup> , Клець Т.Д.<sup>1</sup> , Панченко О.А.<sup>2</sup> ,  
Кабанцева А.В.<sup>2</sup> , Бардась Д.С.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ДЗ «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України», м. Київ, Україна

## Порівняльна оцінка терапевтичного ефекту комплексних схем лікування та реабілітації при гострих респіраторних інфекціях із включенням імунотропних і заспокійливих засобів у дітей 6 місяців — 6 років на фоні стресових розладів в умовах воєнного стану в Україні

For citation: *Child`s Health*. 2024;19(5):323-335 doi: 10.22141/2224-0551.19.5.2024.1735

**Резюме.** **Актуальність.** Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) — одна з найбільш поширених груп захворювань у практиці лікаря-педіатра. Стресові фактори впливають на імунну систему, знижуючи її ефективність, і безпосередньо впливають на нервову систему, призводячи до виникнення таких її порушень, як зміни сну, розвиток посттравматичного стресового розладу, зниження якості життя, особливо протягом останніх років в умовах воєнного часу в Україні. Останнє вимагає впровадження і вдосконалення комплексних терапевтичних підходів для посилення коротко- і довготривалого ефекту щодо стану здоров'я наймолодших дітей. **Мета:** підвищити ефективність лікування та реабілітації дітей наймолодшої вікової групи (6 міс. — 6 років), хворих на ГРІ на фоні стресових розладів воєнного стану в Україні, шляхом використання комплексних схем терапії з включенням імунотропних (препарат з імунотропними властивостями у своєму складі містив комплекс надмалих доз розведень антитіл до гамма-інтерферону, антитіл до гістаміну, антитіл до CD-4) і заспокійливих (препарат із заспокійливими властивостями — до мозкоспецифічного білка S-100) засобів. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 119 дітей віком від 6 міс. до 6 років, які мали  $\geq 5$  епізодів ГРІ (55 %) протягом попереднього року і постійно проживали майже на всій території України (Київ, Харків, Львів, Дніпро, Запоріжжя, Одеса, Кропивницький, Вінниця, Кривий Ріг, Житомир, Черкаси, Полтава, Суми, Бердичів, Ромни, Біла Церква). Дослідження виконане в рамках програми спостереження в амбулаторних умовах за дітьми з різними гострими проявами ГРІ на фоні стресового ураження нервової системи, які приймали препарати з імунотропними властивостями (схема (1)) і ці ж препарати разом із засобом із заспокійливим ефектом (схема (1+2)). Препарат з імунотропними властивостями у своєму складі містив комплекс надмалих доз розведень антитіл до гамма-інтерферону, антитіл до гістаміну, антитіл до CD-4, а препарат із заспокійливими властивостями — до мозкоспецифічного білка S-100. Період спостереження: жовтень — грудень 2023 р. Статистична обробка результатів проводилась за допомогою програми GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA). **Результати.** Комбінований терапевтичний підхід за схемою (1+2) мав вірогідно кращий вплив на лихоманку, тривалість субфебрилітету, біль у горлі, нежить, симптоми бронхіту, прояви респіраторної інфекції, оцінені за Вісконсінським опитувальником, а також на розлади стресу, сну і зміни якості життя на 5-ту добу лікування і через 1 міс. спостереження. Порівняльна оцінка лікування за схемою (1) і схемою (1+2)



© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Мітюряєва-Корнійко Інга Олександрівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 4, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: [ingamk19@gmail.com](mailto:ingamk19@gmail.com); тел.: +380 (67) 321-13-10

For correspondence: Inga Mityuryayeva-Kornijko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: [ingamk19@gmail.com](mailto:ingamk19@gmail.com); phone: +380 (67) 321-13-10

Full list of authors information is available at the end of the article.

показала вірогідну різницю на користь ефективності останньої, що забезпечується її додатковою заспокійливою і протитривожною дією, результатом чого є безпосередній позитивний вплив на стрес-індуковані порушення з боку нервової системи й опосередкований — на імунну відповідь, що в цілому підвищує ефективність вирішення проблеми лікування ГРІ у дітей віком 6 міс. — 6 років, які протягом 2,5 років постійно перебували в скрутних соціально-економічних і психотравмуючих умовах воєнного стану в Україні. Аналіз задоволеності ефектом лікування за міжнародною шкалою IMOS протягом періоду спостереження засвідчив позитивні результати й високий рівень оцінки як батьками, так і лікарями. **Висновки.** Використання в комплексній терапії комбінації засобів з імунокоригуючими й заспокійливими властивостями показало їх високу ефективність із взаємним посиленням дії у лікуванні та реабілітації дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ, та коригуванні стресових розладів, що виникають в умовах воєнного стану в Україні.

**Ключові слова:** діти дошкільного віку; гострі респіраторні інфекції; стресові розлади; імунокорекція; заспокійлива терапія; реабілітація; порівняння ефективності; війна в Україні; широкомасштабне дослідження

## Вступ

Широкомасштабна війна в Україні, яка триває з лютого 2022 року, формує в дітей досвід, який різко суперечить їхнім вродженим потребам у розвитку та праву на виховання в безпечному й передбачуваному середовищі. Це призводить до значних негативних наслідків для психічного і соціального благополуччя дітей і потребує комплексного і багаторівневого підходу [1].

За майже 2,5 роки війни в Україні гострі стресові прояви перейшли в хронічні, причому, за даними українських гігієністів [2], у школярів у 2023 р. порівняно з 2022-м визначається скорочення тривалості сну на 6,4 %, ознаки посттравматичного стресового розладу (ПТСР) має кожна 10-та дитина, тривожність — 10,5 %, а депресію — 26,4 %.

Зростання в Україні кількості дітей з проявами стресових розладів, які призводять до тяжких ускладнень і захворювань і потребують реабілітаційно-абілітаційних методів надання медичної та соціальної допомоги, створює глобальну економічну проблему в галузі охорони здоров'я.

Велику занепокоєність викликає стан психічного здоров'я наймолодших дітей віком 1–6 років, оскільки лікарі й батьки майже в кожній дитини відзначають стресові прояви на емоційному, когнітивному й поведінковому рівнях. Відомо, що в цьому віковому періоді анатомо-фізіологічні особливості незрілого психоневрологічного реагування дітей визначають неможливість осмислення і довготривалого експліцитного запам'ятовування травмуючих подій. Однак саме їх здатність перехоплювати емоції батьків і тілесно зафіксувати (імпліцитна пам'ять) відчуття страху, тривоги, розгубленості сприяє збереженню негативного емоційного досвіду на все життя [3].

Відомо, що раннє дитинство (від 6 місяців до 6 років) — це критичний період для розвитку як імунної, так і нервової систем. У цей період діти особливо вразливі до дії психотравмуючих факторів стресу, які негативно впливають на імунні реакції організму, сприяють розвитку схильності до інфекцій, особливо до частих респіраторних захворювань, та їх тяжкого перебігу. Хронічний стрес, пов'язаний з війною, через активацію гормонів стресу, таких як кортизол, пригнічує функцію імунних клітин [4]. В останніх публікаціях доведено, що стресові ситуації в дитинстві призводять до затримки когнітивного розвитку, розвитку астми, по-

яви частих інфекційних захворювань, різноманітних соматичних скарг, зміни маси тіла і порушень сну [5]. Дія таких факторів у дитинстві навіть призводить до пошкодження генетичного апарату клітин через прискорену ерозію теломер, яка має зв'язок з розвитком вікових захворювань і передчасним старінням організму [6], тобто потребує необхідного контролю.

Несприятливий вплив навколишнього середовища (особливо війни та численних стресів, пов'язаних з нею) може призвести до епігенетичних змін, які негативно впливають на розвиток і функціонування майже всіх органів [2]. Увесь тривалий період з першого року життя аж до дошкільного віку в дітей є особливо вразливим щодо впливу негативних факторів навколишнього середовища, оскільки незрілість та активний розвиток нервової, дихальної та імунної систем призводять до їх більш генералізованого ураження та багатопланового реагування організму на поширені інфекційні чинники й розвиток складних хронічних захворювань [7]. Розуміння цих процесів є необхідним для розробки лікування та реабілітації, що спрямовані на зниження поширеності захворювань, відновлення життєдіяльності та подальшої працездатності.

Серед важливих підходів, які можуть покращити ситуацію, є удосконалення ефективності різних лікувальних та реабілітаційних стратегій надання медичної допомоги найменшим дітям, хворим на ГРІ на фоні стресових розладів в умовах воєнного стану в Україні, вивчення особливостей розвитку та корекції яких є актуальним сучасним питанням профілактичного напрямку педіатрії.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування та реабілітації дітей наймолодшої вікової групи (6 міс. — 6 років), хворих на ГРІ на фоні стресових розладів воєнного стану в Україні, шляхом використання комплексних схем терапії з включенням імунокорективів і заспокійливих засобів.

## Матеріали та методи

Відповідно до дизайну широкомасштабного мультицентрового рандомізованого дослідження в нього включено 119 дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ, які мали  $\geq 5$  таких епізодів (55 %) у попередньому році за даними ретроспективного аналізу медичних карт і постійно проживали протягом 2,5 років в умовах воєнного стану в Україні (а саме у Києві, Харкові, Львові, Дніпрі, Запоріжжі, Одесі, Кропивницькому,

Вінниці, Кривому Розі, Житомирі, Черкасах, Полтаві, Сумах, Бердичеві, Ромнах, Білій Церкві). Дослідження виконане в рамках програми спостереження в амбулаторних умовах за дітьми з різними гострими проявами ГРІ на фоні стресового ураження нервової системи з включенням до стандартної терапії препаратів з імунотропними властивостями (схема (1)) та додатково — із заспокійливими властивостями (схема (1+2)). Препарат з імунотропними властивостями містив комплекс надмалих доз розведень антитіл до гамма-інтерферону, антитіл до гістаміну, антитіл до CD4, а препарат із заспокійливими властивостями — до мозкоспецифічного білка S-100. Імунотропний препарат призначався переважно за такою схемою: перші 2 години препарат приймали кожні 30 хв, потім протягом першої доби — ще 3 таблетки через рівні проміжки часу, а надалі препарат приймають по 1 таблетці 3 рази на добу до 5-ї доби включно. Заспокійливий препарат переважно призначався за схемою: по 1 таблетці 3 рази на день тривалістю до місяця. Період спостереження: жовтень 2023 р. — грудень 2023 р. Оцінка зміни кількості й характеру симптомів ГРІ та стресових розладів проводилась на фоні прийому засобів на 5-ту добу лікування і через 1 міс. спостереження.

Огляд дітей та опитування батьків, які підписували інформовану згоду, проводили педіатри. До дослідження були включені діти з легкими й середніми формами тяжкості ГРІ і з негативними результатами тестування на COVID-19, які постійно проживали на відповідних територіях.

Реєстрація вираженості проявів ГРІ проводилась з використанням Вісконсінського опитувальника. Використовували міжнародну 5-бальну шкалу наявності симптомів бронхіту, яка включала оцінку кашлю, мокротиння, болю в грудях при кашлі, диспное, дихальних хрипів при аускультатії, зникнення апетиту, головного болю, блювання і діареї. Фіксація суб'єктивних ознак ГРІ включала: наявність лихоманки, субфебрилітету, нежиті, болю в горлі.

Валідизована оцінка проявів стресових розладів і якості життя для дітей 6 міс. — 6 років включала: проблеми з харчуванням, мовленнєвим розвитком, сном, нічні жахи, тики, посмикування, повернення до поведінки минулого періоду, злість, дратівливість, тривожність, неконтрольований плач, тремтіння, неможливість залишатись на самоті тощо. Скринінг ПТСП проводився опитуванням батьків дітей за блоком PCL-5. Для виявлення різних розладів сну в дитини використовували анкету SDSC для батьків. Задоволеність ефективністю терапії з боку батьків і лікарів та оцінку переносимості лікування проводили за міжнародною шкалою IMOS.

Статистична обробка даних проводилась з використанням програми GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA). Для порівняння незалежних вибірок з ненормальним розподілом використовували тест Манна — Уїтні, а для залежних — Вілкоксона. Категоріальні величини порівнювали, застосовуючи тест  $\chi^2$ , точний двосторонній критерій Фішера. Дані подані як середнє значення  $\pm$  стандартна

помилка середнього значення (mean  $\pm$  SEM), відсоткове співвідношення. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали  $p = 0,05$ .

## Результати

**Оцінка ефективності лікування та реабілітації дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) за респіраторними симптомами**

Обстежено 119 дітей, які часто хворіють, віком 6 міс. — 6 років, 55 % яких мали  $\geq 5$  епізодів ГРІ протягом попереднього року. Серед обстежених були 61 (51 %) хлопчик і 58 (49 %) дівчаток ( $p > 0,05$ ). Середній вік обстежених дітей становив  $3,89 \pm 0,13$  року: у хлопчиків —  $3,91 \pm 0,20$  року, у дівчаток —  $3,87 \pm 0,15$  року ( $p > 0,05$ ).

Виявлено, що на 1-му візиті діти, яким у подальшому призначали терапію з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали практично однаковий бал інтенсивності кашлю ( $1,66 \pm 0,10$  і  $1,72 \pm 0,14$  відповідно,  $p > 0,05$ ). При оцінці на 5-ту добу показник кашлю в групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), становив  $0,96 \pm 0,58$  бала, а в тих, хто отримував його за схемою (1+2) —  $0,35 \pm 0,19$  бала ( $p < 0,05$ ), що доводить вищу ефективність схеми (1+2). Через 1 міс. після початку спостереження кашлю в обох досліджуваних групах не виявлено (рис. 1А).

Виділення мокротиння оцінювали на 1-му візиті, на 5-ту добу і через 1 міс. На 1-му візиті діти, які лікувались з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали схожі вказані показники ( $1,14 \pm 0,20$  бала і  $1,02 \pm 0,14$  бала відповідно,  $p > 0,05$ ). Під час контролю на 5-ту добу терапії виділення мокротиння в дітей, які отримували лікування за схемою (1), становило  $0,52 \pm 0,12$  бала, а в тих, кого лікували за схемою (1+2), — 0 балів ( $p < 0,05$ ), що доводить вищу ефективність схеми (1+2). Через 1 міс. після початку спостереження мокротиння в обох досліджуваних групах не виявлено (рис. 1Б).

Дихальні хрипи реєстрували на 1-му візиті, 5-ту добу і через 1 міс. Так, результати обстеження показали, що на 1-му візиті діти, які в подальшому отримували лікування за схемою (1) або схемою (1+2), мали майже однакові показники ( $1,19 \pm 0,22$  бала і  $1,38 \pm 0,19$  бала відповідно,  $p > 0,05$ ). При оцінці на 5-ту добу наявність дихальних хрипів у дітей, як отримували лікування за схемою (1), становила  $0,39 \pm 0,14$  бала, а в дітей, яких лікували за схемою (1+2), —  $0,16 \pm 0,05$  бала, отже, виявлено тенденцію до зниження, але різниця не вірогідна ( $p > 0,05$ ). Через 1 міс. після початку спостереження дихальні хрипи в обох досліджуваних групах були відсутні (рис. 1В).

Наступним оцінюваним симптомом бронхіту було диспное. На 1-му візиті діти, які в подальшому отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали схожі показники ( $1,14 \pm 0,21$  бала і  $1,09 \pm 0,19$  бала відповідно,  $p > 0,05$ ). При оцінці на 5-ту добу симптом диспное в групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), становив  $0,51 \pm 0,11$  бала, а в тих, кого лікували за схемою (1+2), — 0 балів, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ( $p < 0,05$ ). Че-

рез 1 міс. після початку спостереження диспное в обох досліджуваних групах не було (рис. 1Г).

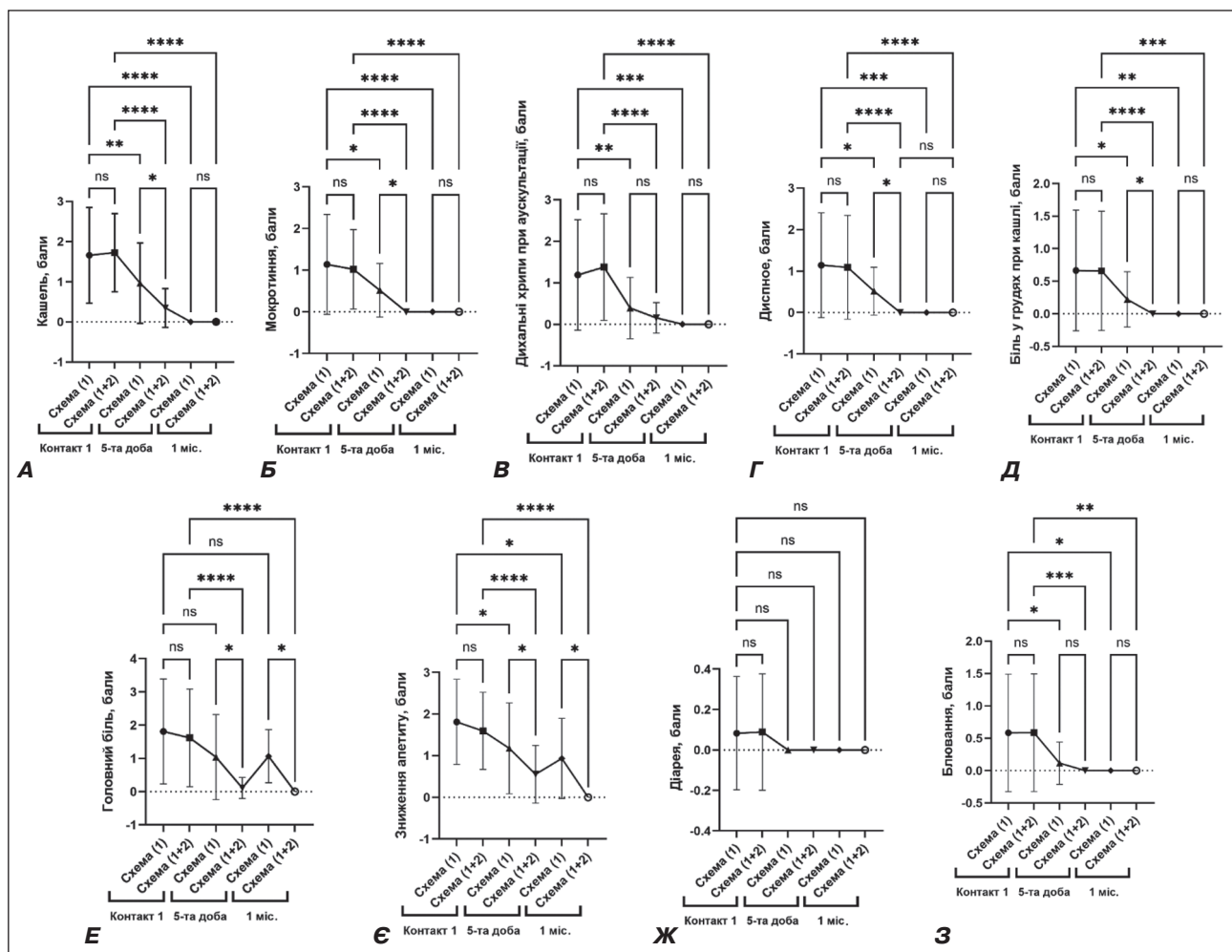
Проведену оцінку динаміки болю у грудях при кашлі. На 1-му візиті діти, які в подальшому отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали практично однаковий показник ( $0,67 \pm 0,15$  бала і  $0,66 \pm 0,13$  бала відповідно,  $p > 0,05$ ). При оцінці на 5-ту добу лікування прояв болю у грудях при кашлі в дітей, яким призначили схему (1), становив  $0,22 \pm 0,08$  бала, а в тих, кому призначили схему (1+2), — 0 балів, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ( $p < 0,05$ ). Через 1 міс. після початку спостереження в обох досліджуваних групах біль у грудях при кашлі не відзначався (рис. 1Д).

Оцінка головного болю на 1-му візиті в дітей, у яких використовували схему (1) або схему (1+2), свідчить, що діти мали майже однакові показники ( $1,81 \pm 0,26$  бала і  $1,62 \pm 0,21$  бала відповідно,  $p > 0,05$ ). При оцінці на 5-ту добу лікування показник головного болю в групі дітей, яким призначили схему (1), становив  $1,04 \pm 0,25$  бала, а в групі, якій призначили схему (1+2), —  $0,11 \pm 0,05$  бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ( $p < 0,05$ ). Цікаво, що через 1 міс.

після початку спостереження в групі дітей, які отримували схему (1), показник становив  $1,07 \pm 0,21$  бала, а в групі, що отримувала схему (1+2), — 0 балів, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2), особливо в довгостроковій перспективі ( $p < 0,05$ ) (рис. 1Е).

Оцінка зниження апетиту на 1-му візиті в дітей, які лікувались з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мала майже однакові показники ( $1,81 \pm 0,17$  бала і  $1,60 \pm 0,13$  бала відповідно,  $p > 0,05$ ). При оцінці на 5-ту добу лікування цей симптом у дітей, які отримували терапію за схемою (1), становив  $1,180 \pm 0,21$  бала, а в тих, кому призначили схему (1+2), —  $0,56 \pm 0,10$  бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ( $p < 0,05$ ). Важливо вказати, що через 1 міс. після початку спостереження у групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), показник становив  $0,93 \pm 0,25$  бала, а в групі, що отримувала лікування за схемою (1+2), — 0 балів, що вказує на вищу ефективність схеми також у довгостроковій перспективі ( $p < 0,05$ ) (рис. 1Є).

Оцінено динаміку проявів діареї та блювання. На 1-му візиті діти, які надалі отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали незначну зустрічальність проявів діареї ( $0,08 \pm 0,05$  бала



**Рисунок 1. Динаміка впливу лікування дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) на симптоми бронхіту**

**Примітки:** \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,0001$ ; ns — різниця статистично не вірогідна.

і  $0,09 \pm 0,02$  бала,  $p > 0,05$ ). На 5-ту добу лікування і через 1 міс. вона в усіх обстежуваних не була виявлена (рис. 1Ж). При оцінці блювання на 1-му візиті діти, які в подальшому отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали однакові показники ( $0,58 \pm 0,15$  бала і  $0,59 \pm 0,13$  бала,  $p > 0,05$ ). При оцінці на 5-ту добу лікування і через 1 міс. в усіх обстежуваних блювання не виявлено (рис. 13).

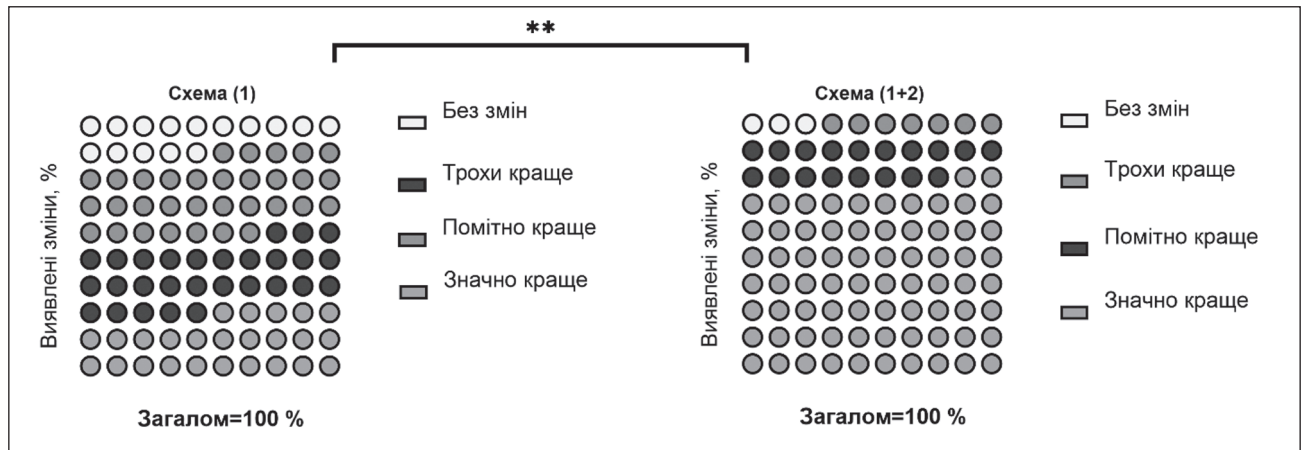
Оцінка динаміки респіраторних симптомів з використанням Вісконсінського опитувальника проводилась на 5-ту добу лікування за категоріями «без змін», «трохи краще» «помітно краще», «значно краще». Виявлено позитивну динаміку відсоткового співвідношення при порівнянні дітей, які отримували схему (1+2) і схему (1): «без змін» — 15 % проти 3 % ( $p < 0,01$ ) відповідно, «трохи краще» — 32 % проти 7 % ( $p < 0,01$ ) відповідно, «помітно краще» — 28 % проти 18 % ( $p < 0,01$ ) відповідно, «значно краще» — 25 % проти 72 % ( $p < 0,01$ ) відповідно (рис. 2).

Аналіз ефективності застосованих схем терапії за такими скаргами, як лихоманка, субфебрилітет, нежить,

біль у горлі, показав таке. На 1-му візиті лихоманка була майже в однаковій кількості дітей, яких лікували за схемою (1) і схемою (1+2) — 73 і 72 % ( $p > 0,05$ ). На 5-ту добу встановлено, що лихоманку мали 34 % дітей, які отримували лікування за схемою (1), і 5 % тих, кого лікували за схемою (1+2) ( $p < 0,01$ ). В усіх обстежуваних через 1 міс. після початку спостереження лихоманка не відзначалась (рис. 3А).

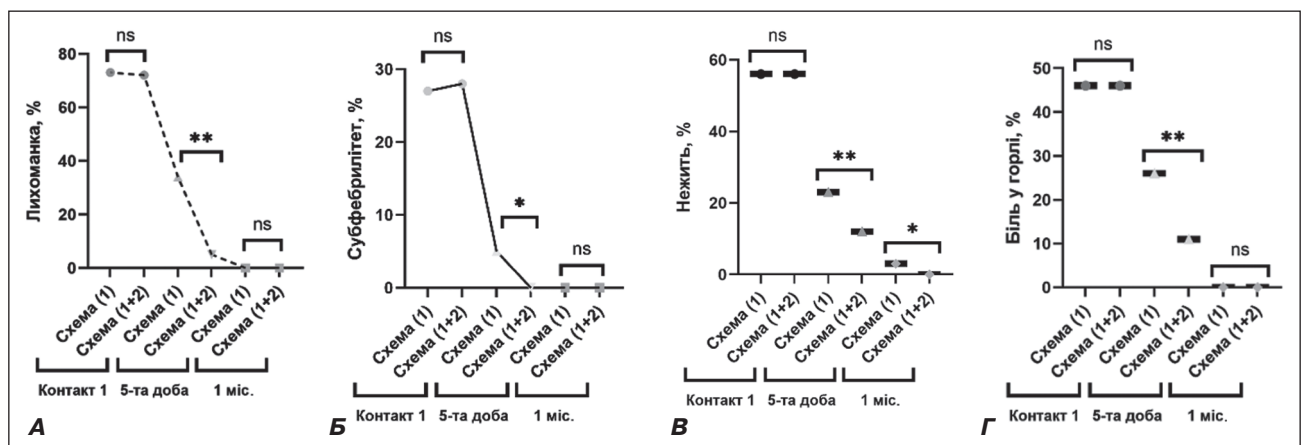
На 1-му візиті субфебрилітет відзначався у 27 % дітей, які надалі отримували схему (1), і 28 % тих, хто отримував схему (1+2) ( $p > 0,05$ ). На 5-ту добу встановлено, що цей симптом мали 5 % дітей, які лікувались за схемою (1), і 0 % тих, які лікувались за схемою (1+2) ( $p < 0,01$ ). Через 1 міс. після початку спостереження субфебрилітет не відзначався у всіх дітей (рис. 3Б).

До скарг, які було оцінено на фоні проведеної терапії, віднесено нежить і біль у горлі. На 1-му візиті нежить мали 56 % дітей, яких лікували за схемою (1), і стільки ж тих, яких лікували за схемою (1+2) ( $p > 0,05$ ). На 5-ту добу встановлено, що нежить мали 23 % дітей, яким призначалась схема (1), і 12 % тих, яким призна-



**Рисунок 2.** Динаміка ефективності терапії дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) за Вісконсінським опитувальником оцінки респіраторних симптомів на 5-ту добу спостереження

Примітка: \*\* —  $p < 0,01$ .



**Рисунок 3.** Динаміка впливу лікування дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) на показники загальноінтоксикаційного синдрому (лихоманку, субфебрилітет), нежить, біль у горлі

Примітка: \*\* —  $p < 0,01$ .

чали схему (1+2) ( $p < 0,01$ ). Цікаво, що через 1 міс. після початку лікування нежить зберігалась у 3 % дітей, які отримували схему (1), і 0 % тих, які отримували схему (1+2) ( $p < 0,05$ ) (рис. 3В). На 1-му візиті біль у горлі відзначалась майже в половини хворих дітей (46 %), у яких використовували схему (1), і 46 % тих, яким призначали схему (1+2) ( $p > 0,05$ ). На 5-ту добу встановлено, що цей симптом мали 26 % дітей, які отримували лікування за схемою (1), і 11 % тих, які отримували лікування за схемою (1+2) ( $p < 0,01$ ). В усіх обстежуваних через 1 міс. після початку спостереження біль у горлі не відзначався (рис. 3Г).

Треба зазначити, що як схема (1), так і схема (1+2) показали високу ефективність при призначенні анти-

біотикотерапії у випадках, коли вона мала клінічне й лабораторне обґрунтування. Так, на 1-му візиті частота застосування антибактеріальних препаратів була майже однаковою — 3,1 % у дітей, які отримували лікування як за схемою (1), так і за схемою (1+2). На 5-ту добу кількість хворих на ГРІ дітей, у яких виникла необхідність використання антибіотиків, підвищилась до 5,7 % для тих, які отримували лікування за схемою (1), і до 6 % — для тих, які отримували лікування за схемою (1+2). Тобто незалежно від схеми лікування тільки у 2,6–2,9 % ( $p < 0,05$ ) пацієнтів виникали під час лікування ускладнення, які потребували додаткового призначення антибіотиків (рис. 4).

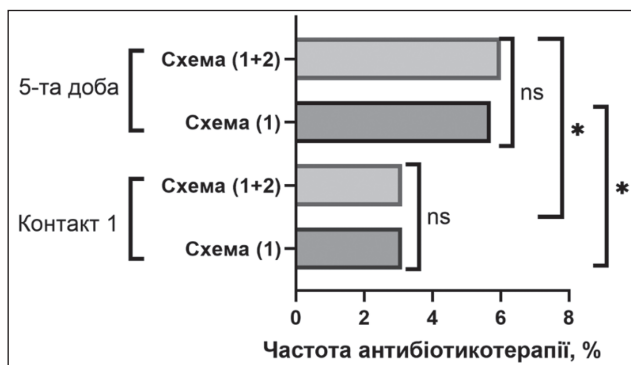
**Оцінка ефективності лікування та реабілітації дітей віком 6 міс — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) за симптомами порушень з боку нервової системи**

Для аналізу ефективності використання схем лікування та реабілітації проведено порівняльну оцінку ознак стресового розладу, якості життя, ПТСР і порушень сну.

Встановлено, що, незважаючи на різноманітність інтенсивності впливу факторів воєнного стресу по всій території України, за результатами 1-го огляду хворих на ГРІ дітей віком 6 міс. — 6 років і за результатами опитування батьків сумарний показник стресового розладу був досить високим і становив 63 % зустрічальності. Виявлено, що на 1-му візиті рівень стресового розладу в дітей, які лікувались за схемою (1) і схемою (1+2), становив  $1,29 \pm 0,07$  бала і  $1,14 \pm 0,11$  бала відповідно ( $p > 0,05$ ). При оцінці на 5-ту добу спостереження сумарний показник стресового розладу у групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), становив  $1,00 \pm 0,07$  бала, а в тих, яким призначали схему (1+2), —  $0,68 \pm 0,05$  бала ( $p < 0,05$ ), що доводить її вищу ефективність. При контрольному обстеженні через 1 міс. встановлено, що показник стресового розладу знизився у групі дітей, яким призначено схему (1), і становив  $0,76 \pm 0,12$  бала, а в тих, кому було призначено схему (1+2), —  $0,39 \pm 0,04$  бала ( $p < 0,05$ ), що доводить її вищу ефективність у довготривалій перспективі (рис. 5А).

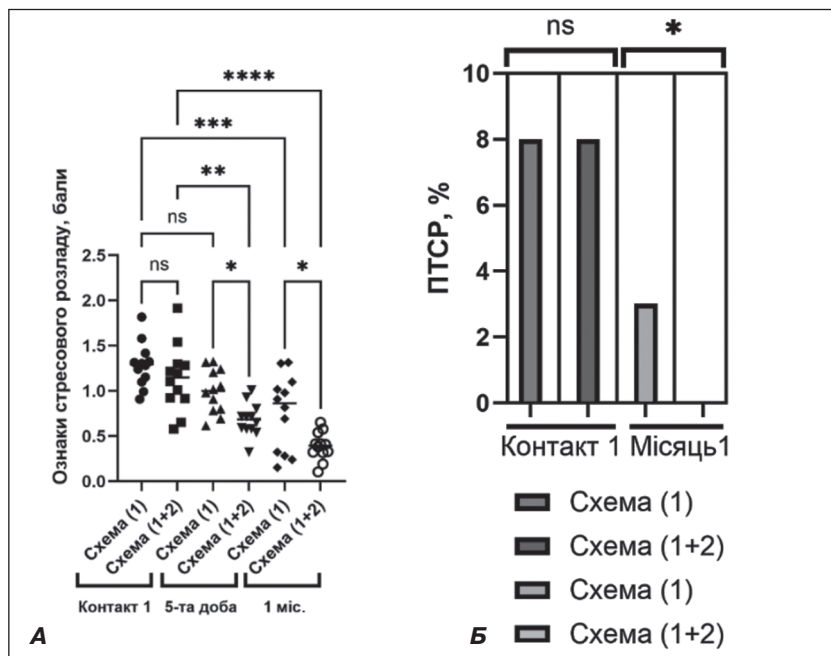
Ознаки ПТСР за опитувальником PSL-5 оцінено на 1-му візиті та через 1 міс. Так, на 1-му візиті прояви ПТСР виявлено у 8 % дітей дошкільного віку, які отримували схему (1), і 8 % дітей, які лікувались за схемою (1+2) ( $p > 0,05$ ). Через 1 міс. було встановлено, що ПТСР наявний у 3 % дітей, у яких використовували схему (1), і ознаки його були зовсім відсутні у хворих, яких лікували за схемою (1+2), що доводить її вищу ефективність у довгостроковій перспективі (рис. 5Б).

Важливим симптомом, що є безпосередньою ознакою наявності по-



**Рисунок 4. Частота призначення антибіотикотерапії дітям 6 міс. — 6 років, хворим на ГРІ на фоні стресових розладів війни, які отримували схеми (1) і (1+2)**

Примітка: \* —  $p < 0,05$ .



**Рисунок 5. Динаміка ефективності реабілітаційної терапії дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) щодо симптомів стресового розладу (А) і ПТСР (Б)**

Примітки: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,0001$ ; ns — різниця статистично невірогідна.

рушень з боку нервової системи, особливо в умовах воєнного стану в Україні, є зміни сну. Патологія сну доведена більше ніж у половини хворих дітей віком 6 міс. — 6 років (51 %). Його розлади за міжнародним опитувальником SDSC виявлено при 1-му контакті майже в половини (51 %) обстежених дітей віком 6 міс. — 6 років, які отримували в подальшому лікування за схемою (1), і в половини (50 %) тих, які далі лікувались за схемою (1+2) ( $p > 0,05$ ). При оцінці через 1 міс. встановлено, що проблеми зі сном залишились у 22 % дітей, які отримували лікування за схемою (1), і тільки в 3 % дітей, у яких використовували схему (1+2) ( $p < 0,01$ ), що доводить вищу ефективність останньої в довгостроковій перспективі (рис. 6).

Рівень якості життя визначили під час 1-го контакту у хворих малюків, які надалі отримували лікування за схемою (1): незадовільний — 64 %, добрий — 23 %, відмінний — 13 %. Щодо дітей, яким призначалась схема (1+2), розподіл відповідей був майже таким самим: незадовільний — 64 %, добрий — 25 %, відмінний — 11 %. Вірогідної різниці між двома групами не виявлено ( $p > 0,05$ ). Через 1 міс. спостереження оцінка показала, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), якість життя була такою: незадовільна — 1 %, добра — 12 %, відмінна — 83 % (покралась у 6,4 раза), а в дітей, яким призначена схема (1+2), незадовільна — 0 %, добра — 0 %, відмінна — 100 % (покралась у 9 разів) ( $p < 0,01$ ) (рис. 7).

#### Оцінка переносимості лікування і задоволеності результатами призначення препаратів у дітей

6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемою (1) і схемою (1+2) з боку батьків і лікарів згідно з міжнародною шкалою IMOS

Аналіз переносимості препаратів з погляду батьків проведено на 5-ту добу лікування. У дітей, яким призначали схему (1), отримано такі оцінки: 5 балів — 53 %, 4 бали — 42 %, 3 бали — 5 %, а в дітей, які отримували лікування за схемою (1+2), результати були дещо кращими: 5 балів — 65 %, 4 бали — 34 %, 3 бали — 1 % ( $p < 0,05$ ). Через 1 міс. спостереження за дітьми встановлено, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), його переносимість за оцінкою батьків покращилась у цілому на 23 %: 5 балів — 76 %, 4 бали — 19 %, 3 бали — 5 %; у дітей, яким призначена схема (1+2), — у цілому на 24 %: 5 балів — 89 %, 4 бали — 11 %, 3 бали — 0 % ( $p < 0,01$ ). Показники груп схеми (1) і схеми (1+2) на 5-ту добу і через 1 міс. вірогідно різняться ( $p < 0,01$ ) (рис. 8А).

Проведено реєстрацію задоволеності результатами призначення засобів лікування з боку лікарів. Так, на 5-ту добу терапії встановлено, що у хворих дітей, які отримували лікування за схемою (1), оцінка задоволеності ефективністю терапії була на рівні: 5 балів — 63 %, 4 бали — 33 %, 3 бали — 4 %; у дітей, яким призначали схему (1+2), вона була вищою: 5 балів — 75 %, 4 бали — 25 %, 3 бали — 0 % ( $p < 0,05$ ). При оцінці через 1 міс. встановлено, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), задоволеність ефективністю терапії була на такому рівні: 5 балів — 82 %, 4 бали — 18 %, 3 бали — 0 %; а в дітей, яким призначена схема (1+2), були ще більш високі бали: 5 балів — 95 %, 4 бали —

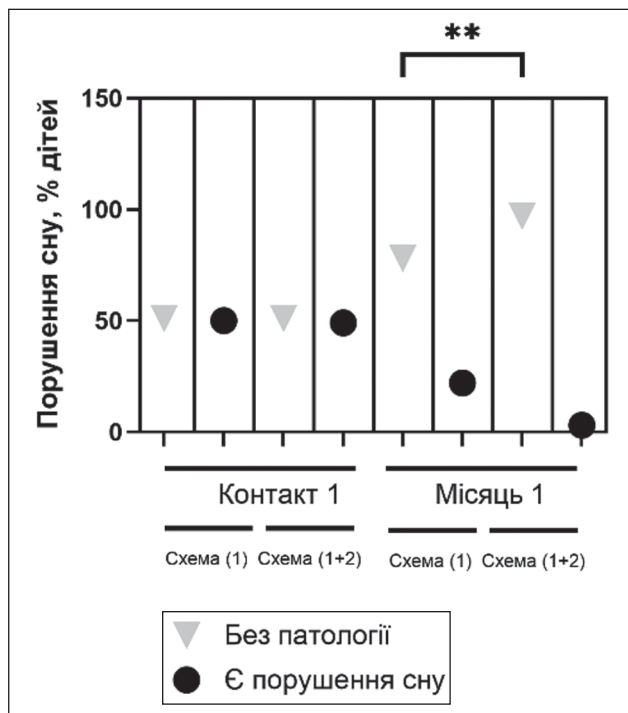


Рисунок 6. Динаміка ефективності реабілітаційної терапії дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) за наявності розладів сну

Примітка: \*\* —  $p < 0,01$ .

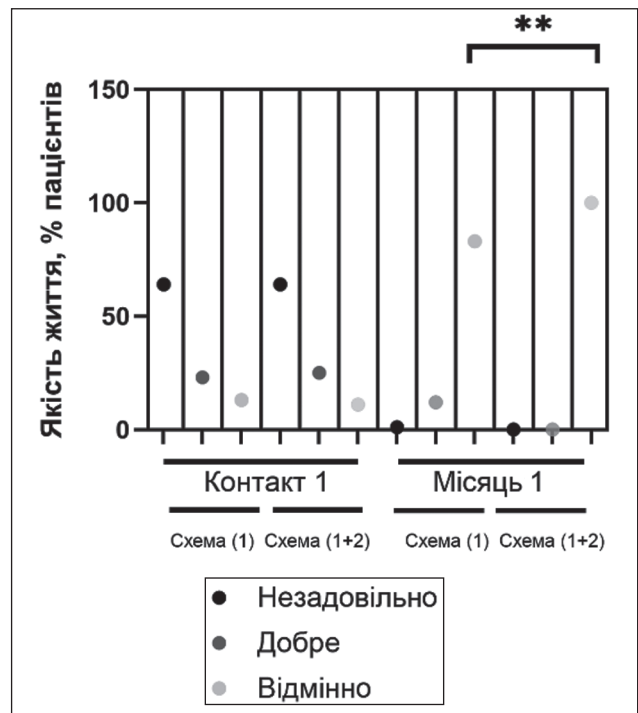
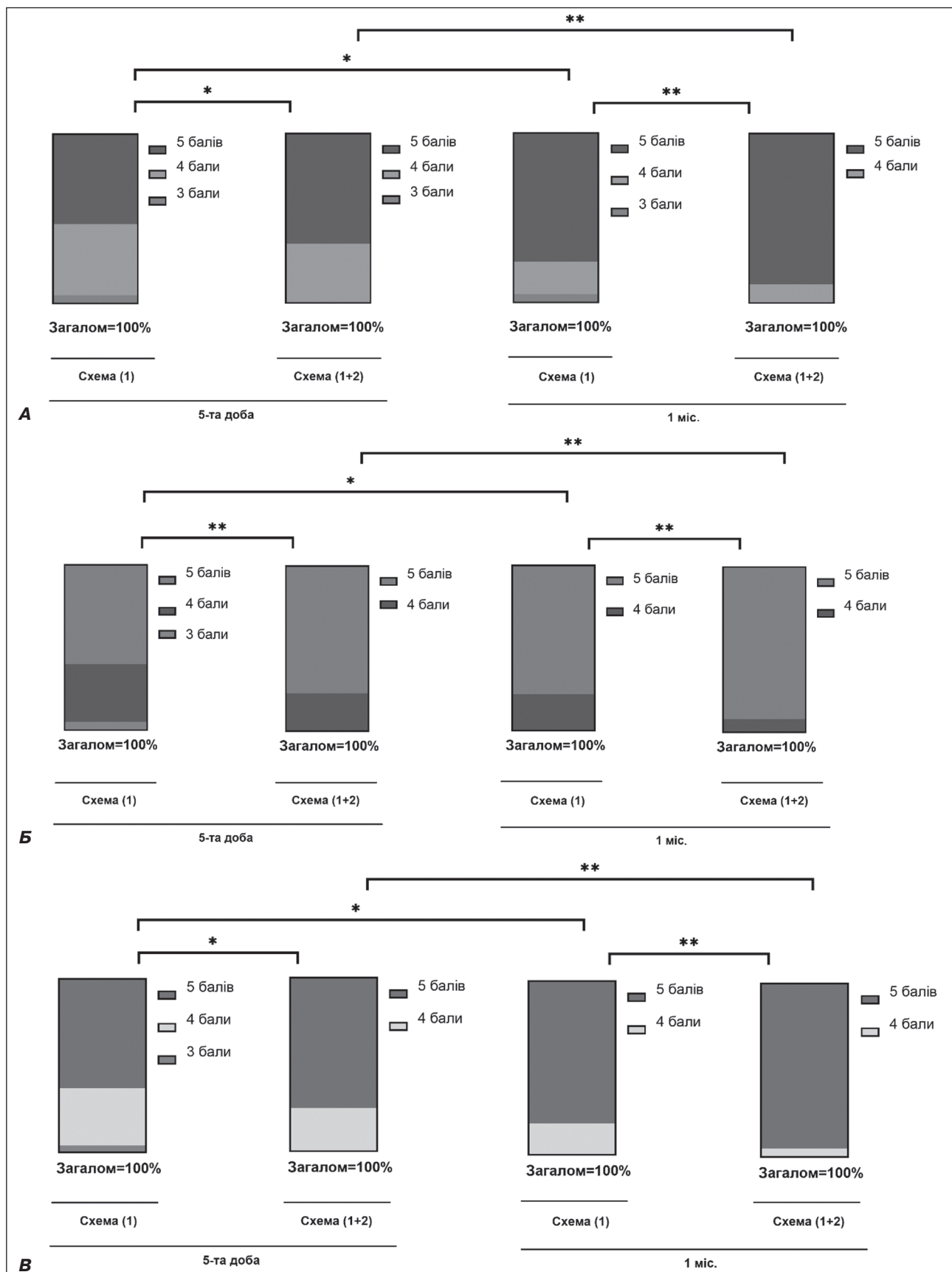


Рисунок 7. Динаміка ефективності реабілітаційної терапії дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) за оцінкою якості життя

Примітка: \*\* —  $p < 0,01$ .



**Рисунок 8. Оцінка за міжнародною шкалою IMOS батьками переносимості препаратів (А) і задоволеності лікарів (Б) і батьків (В) результатами їх призначення для дітей віком 6 міс. – 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами лікування (1) і (1+2)**  
 Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .



5 %, 3 бали — 0 % ( $p < 0,01$ ). Показники груп схеми (1) і схеми (1+2) на 5-ту добу і через 1 міс. вірогідно різняться ( $p < 0,01$ ) (рис. 8Б).

Оцінка батьками задоволеності результатами прийому дитиною призначених засобів на 5-ту добу лікування показала, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), були такі показники: 5 балів — 60 %, 4 бали — 30 %, 3 бали — 5 %; у дітей, яким була призначена схема (1+2), задоволеність була дещо вищою: 5 балів — 77 %, 4 бали — 23 %, 3 бали — 0 % ( $p < 0,05$ ). При спостереженні через 1 міс. виявлено, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), результати попереднього прийому препаратів батьками оцінені на такому рівні: 5 балів — 78 %, 4 бали — 22 %, 3 бали — 0 %; а в батьків дітей, яким призначена схема (1+2), був значний зсув відповідей у бік високих балів, а саме: 5 балів — 92 %, 4 бали — 8 %, 3 бали — 0 % ( $p < 0,01$ ). Показники груп схеми (1) і схеми (1+2) на 5-ту добу і через 1 міс. вірогідно різняться ( $p < 0,01$ ) (рис. 8В).

## Обговорення

Критичним у запобіганні розвитку ГРІ є стан імунної системи, що забезпечує функціонування імунітету. Імунітет є вродженим і адаптивним. Уроджений імунітет є першою лінією захисту організму. Він забезпечується фізичними бар'єрами (наприклад, шкірою) і біологічними рідинами, такими як бронхіальний секрет, соляна кислота шлункового соку, ферменти в слині та імунні клітини. Адаптивний імунітет — це система імунної відповіді на антигени, яка складається з клітинних і гуморальних ланок. Селезінка, тимус, кістковий мозок і лімфатичні вузли становлять імунну систему [8, 9].

Оскільки методів специфічної профілактики ГРІ не існує, окрім грипу А і В і респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, основним фактором вирішення цієї проблеми є пошук ефективних нетоксичних засобів для неспецифічної профілактики, зокрема підтримки імунітету й антиоксидантного ефекту [10–13].

Війна є частиною життя як дитячого, так і дорослого населення України протягом останніх років і основним стресовим фактором. Стрес — це природна реакція організму на вплив загрозливих для життя факторів, який може бути небезпечним для здоров'я. За науковою термінологією поняття «стрес» означає активацію взаємопов'язаних нейроендокринних ланцюгів [14], які мають вплив і на імунний статус, особливо незрілої дитини.

З одного боку, проявами стресу є різні розлади: від безсоння до апатії, від тикозних розладів чи заїкання до повернення до минулої стадії розвитку й поведінки [15], тобто кожна дитина демонструє свої особливості проявів. З другого боку, стреси, як гострі, так і тривалі, впливають на імунну систему. Встановлено, що на поверхні імунних клітин є рецептори, з якими можуть зв'язуватися гормони стресу, такі як адреналін, норадреналін і кортизол [15, 16]. Це може вплинути на те, як реагують імунні клітини. Різні імунні клітини мають різну кількість цих поверхневих рецепторів. Отже, гормони стресу можуть впливати сильніше на один

тип клітин, а слабше — на інший. Зокрема, оскільки природні кілери мають високу щільність цих рецепторів, стрес відбиватиметься насамперед на цих клітинах і трохи слабше — на В-лімфоцитах. Однак зміни не вплинуть на Т-кілери і Т-хелпери, і їхнє існування буде звичним під впливом стресу. Крім того, стрес і імунна система пов'язані з відповідями людини на стрес, такими як зміна режиму сну, харчова поведінка, перебування в закритому просторі, що також може мати опосередкований вплив на імунну систему [16].

Згідно з результатами досліджень [17], порушення сну призводить до підвищення рівня прозапальних цитокінів і зниження імунної відповіді. Так, дослідження показали, що підлітки, які сплять лише шість годин, частіше хворіють на грип, гастроентерит і гострі респіраторні захворювання, ніж їхні однолітки з нормальною тривалістю сну.

Останні дані вказують на те, що седативні препарати змінюють функції імунних клітин за допомогою кількох механізмів. Вплив седативних засобів на імунну функцію в першу чергу досліджували на нейтрофілах і макрофагах і меншою мірою — на лімфоцитах [18]. Антиген-1, пов'язаний з функцією лімфоцитів (LFA-1), — це молекула адгезії, яка відіграє центральну роль у регуляції імунної функції лімфоцитів, включно з продукцією інтерлейкіну-2 (IL-2) і проліферацією лімфоцитів. У попередніх клінічних дослідженнях повідомляли, що засоби, які мають седативний ефект, знижували рівень IL-2 у пацієнтів, що забезпечує позитивний вплив на імунну відповідь і запалення [18–20]. Особливостями імунного реагування в дітей наймолодшого віку (6 міс. — 6 років) є переважне зниження активності його пасивної ланки. Починаючи з 6-місячного віку передача материнських антитіл IgG значно зменшується; у цей час імунна система дитини ще не сформована, лише у віці 3–4 років ця система може повністю виробляти власні антитіла, що будуть забезпечувати захист від інфекційних збудників. Крім того, діти раннього віку мають недостатню активність IL-1 $\beta$ , IL-12, фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , NK-клітин, клітинної ланки імунітету, що в кінцевому результаті є базисом незрілості імунної відповіді, швидкого поширення патологічних процесів інфекційно-запального генезу, їх генералізації [21].

Дизайн даного дослідження включав 2 напрямки оцінки ефективності імунокоригуючих і/або заспокійливих засобів на перебіг ГРІ та стресові розлади в дітей найбільш вразливого, наймолодшого віку (6 міс. — 6 років), які постійно проживали протягом 2,5 років в умовах воєнного стану по всій території України. Проведено порівняльну оцінку динаміки ефективності лікування та реабілітації ГРІ за схемою (1), яка містила імунокоригуючий засіб, і схемою (1+2), яка включала імунокоригуючий і заспокійливий засоби. Порівняльна оцінка ефективності вказаних схем проведена комплексно, з оцінкою показників бронхіту, інших респіраторних симптомів, скарг, проявів змін з боку нервової системи — ознак ПТСР, стресового розладу, порушень сну; оцінки якості життя; результатів опитування батьків щодо переносимості препаратів і задоволеності результа-

тами лікування їх дітей, а лікарями — щодо їх пацієнтів. Динаміка ефективності терапії за двома схемами оцінювалась на 5-ту добу прийому препаратів і через 1 міс.

Отримані результати показали позитивний вплив схеми (1) на симптоми бронхіту (кашель, мокротиння, біль у грудях при кашлі, диспное, дихальні хрипи при аускультатції, зникнення апетиту, головний біль). При цьому комбінована терапевтична схема (1+2) мала вірогідно більший вплив на вищевказані показники на 5-ту добу. Переважна більшість дітей не мали проявів бронхіту через 1 міс. після початку дослідження. Також схема (1+2) мала більш виражений терапевтичний вплив на респіраторні симптоми, оцінені за Віконсінським опитувальником, на 5-ту добу лікування. Аналогічно завдяки лікуванню за схемою (1+2) було отримано більше виражений терапевтичний ефект на показники лихоманки, субфебрилітету, болю в горлі та нежить на 5-ту добу спостереження і через 1 міс. Причому незалежно від схеми лікування тільки в < 3 % пацієнтів виникали під час лікування ускладнення, які потребували додаткового призначення антибіотиків.

Терапевтичний ефект схеми (1) лікування ГРІ забезпечується безпосереднім впливом компонентів імунотропного засобу. Зокрема, його складові мають єдиний механізм дії, що полягає в підвищенні функціональної активності CD4-рецептора, рецепторів до інтерферону (ІФН)  $\gamma$  і гістаміну, що супроводжується вираженою імунотропною та протизапальною дією [18, 20]. Так, антитіла до ІФН- $\gamma$  підвищують експресію ІФН- $\gamma$ , ІФН- $\alpha/\beta$  і пов'язаних з ними інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 тощо), поліпшують ліганд-рецепторну взаємодію ІФН, відновлюють цитокиновий статус; нормалізують концентрацію та функціональну активність природних антитіл до ІФН- $\gamma$ , що є важливим фактором природної протівірусної толерантності організму; стимулюють інтерферозалежні біологічні процеси: індукцію експресії антигенів головного комплексу гістосумісності I, II типів і Fc-рецепторів, активацію моноцитів, стимуляцію функціональної активності НК-клітин, регуляцію синтезу імуноглобулінів, активуючи змішану Th1 і Th2 імунну відповідь [20].

Антитіла до CD4, які містяться в імунотропному засобі схеми (1), регулюють функціональну активність CD4-рецептора [18, 20], що призводить до підвищення функціональної активності CD4-лімфоцитів, нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також субпопуляційного складу імунотропних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20).

Антитіла до гістаміну модифікують гістамінозалежну активацію периферичних і центральних H1-рецепторів, результатом чого є зниження тону м'язу гладкої мускулатури бронхів, зменшення проникності капілярів, що призводить до скорочення тривалості та зменшення вираженості ринореї, набряку слизової оболонки носа, кашлю і чхання і супутніх щодо інфекційного процесу алергічних реакцій і запалення.

Сумісне застосування компонентів, що входять до складу комплексного імунотропного препарату, супроводжується посиленням їх протівірусної активності [18, 19].

Відмінністю вдосконаленої схеми лікування (1+2) стало включення в неї, крім імунотропного засобу, ще й заспокійливого препарату, дія якого зумовлена тим, що він модифікує функціональну активність білка S-100, який поєднує синаптичні (інформаційні) й метаболічні процеси в мозку, чинить ГАМКміметичну й нейротрофічну дію, підвищує активність стреслімітуючих систем, сприяє відновленню процесів нейрональної пластичності, за рахунок чого проявляються такі дії: стресопротекторна, ноотропна, антиамнестична, протигіпоксична, нейропротекторна, антиастенічна, антидепресивна, а також покращується переносимість психоемоційних навантажень [22]. Компоненти схеми (1+2) інгібують процеси перекисного окиснення ліпідів, що супроводжують процес запалення на фоні ГРІ, тим самим позитивно впливають на ефективність лікування як основного респіраторного захворювання, так і порушень нервової системи, які виникають у майже всьому населенні України, особливо в дітей, які постійно проживають в скрутних соціально-економічних і психотравмуючих умовах повномасштабної війни протягом останніх 2,5 років.

Оцінка в динаміці як на 5-ту добу, так і через 1 міс. після початку терапії за схемами (1) і (1+2) проявів стресових розладів, характерних для дітей віком від 6 місяців до 6 років, ознак ПТСР, розладів сну і рівня якості життя показала позитивний терапевтичний результат. Але порівняльна оцінка схем (1) і (1+2) виявила статистично вірогідну різницю ефективності на користь останньої, що забезпечується її додатковим заспокійливим, протитривожним (анксіолітичним) впливом. Указане чинить безпосередню позитивну лікувальну дію на стрес-індуковані порушення з боку нервової системи й опосередкований відновлювальний вплив на імунну відповідь, що становить найбільший терапевтичний успіх у дітей, хворих на ГРІ, які знаходяться під довготривалим психотравмуючим навантаженням воєнних факторів на території сучасної України.

Опитування батьків і лікарів за міжнародною шкалою IMOS, проведене для оцінки переносимості й задоволеності позитивними результатами лікування дітей 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, продемонструвало високий рівень оцінки як на 5-ту добу, так і через 1 міс. після початку терапії, особливо при використанні схеми (1+2), що є статистично вірогідним.

Отже, комплексне використання імунотропного й заспокійливого засобів із синергічною дією в лікуванні й реабілітації дітей наймолодшого, найбільш вразливого віку (6 міс. — 6 років), хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, є виправданим і дає виражений, багатовекторний, довготривалий позитивний ефект.

## Висновки

1. Серед найменших дітей віком 6 міс. — 6 років, які протягом 2,5 років постійно проживають на території України в умовах війни, при випадковій вибірці 55 % виявились такими, хто часто хворіє на ГРІ. Було встановлено, що перебіг захворювання супроводжується

хронічними довгостроковими стресовими розладами (63 %), порушенням сну (51 %), наявністю ПТСР (8 %), незадовільним рівнем якості життя (64 %), що значно збільшує ймовірність ускладнень і захворювань з боку імунної, нервової систем у подальшому та потребує удосконалення підходів до лікування й реабілітації.

2. Аналіз ефективності впливу запропонованих для терапії дітей віком 6 місяців — 6 років, хворих на ГРІ на фоні дії стресових факторів війни, схеми (1), яка містить імунокоригуючий препарат, і схеми (1+2), яка додатково включає ще заспокійливий засіб (препарат з імунокоригуючими властивостями у своєму складі містив комплекс надмалих доз розведень антитіл до гамма-інтерферону, антитіл до гістаміну, антитіл до CD-4, а препарат із заспокійливими властивостями — до мозкоспецифічного білка S-100), показав перевагу останньої з більш вираженим (у 2—9 разів) позитивним відновлювальним впливом на симптоми бронхіту (кашель, мокротиння, біль у грудях при кашлі, диспное, дихальні хрипи при аускультатії, зникнення апетиту, головний біль) уже на 5-ту добу лікування.

3. Порівняно зі схемою (1) встановлено вірогідно більш виражений (у 2—6 разів) терапевтичний вплив удосконаленого лікування за схемою (1+2) з включенням імунокоригуючого і заспокійливого засобів у дітей 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні дії стресових факторів війни, на респіраторні симптоми, оцінені за Вісконсінським опитувальником, а також на показники: лихоманки, субфебрилітету, болю в горлі, нежиті вже на 5-ту добу. Препарат з імунокоригуючими властивостями у своєму складі містив комплекс надмалих доз розведень антитіл до гамма-інтерферону, антитіл до гістаміну, антитіл до CD-4, а препарат із заспокійливими властивостями — до мозкоспецифічного білка S-100.

4. Комбінований терапевтичний вплив схеми (1+2) на відміну від схеми (1) показав через 1 місяць спостереження вірогідно кращий довготривалий ефект на відновлення таких проявів, як нежить, головний біль, зниження апетиту й емоційно-стресові порушення, що підтверджує її опосередкований позитивний вплив на імунну відповідь і робить її необхідним реабілітаційним засобом при ГРІ у дітей віком 6 міс. — 6 років на фоні дії психотравмуючих факторів війни.

5. Порівняльна оцінка схеми (1) і схеми (1+2) лікування та реабілітації дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні дії стресових факторів війни, довела вірогідно більшу ефективність останньої, що забезпечується її додатковим заспокійливим, анксиолітичним впливом, результатом чого є більший (у 2—2,6 раза) успіх через 1 місяць терапії стрес-індукованих порушень з боку нервової системи: зникнення ознак ПТСР, зменшення проявів стресових розладів, порушень сну і поліпшення якості життя, що підтверджено високим рівнем переносимості й задоволеності результатами лікування з боку батьків і лікарів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Фінансування відсутнє.

**Внесок авторів.** Мітюряєва-Корнійко І.О. — дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Бурлака Є.А. — аналіз отриманих даних, статистична обробка, написання статті, рецензування; Клець Т.Д., Бардась Д.С. — пошук літератури, написання статті; Панченко О.А., Кабанцева А.В. — аналіз отриманих даних, написання статті.

## References

- Bürgin D, Anagnostopoulos D, Vitiello B, Sukale T, Schmid M, Fegert JM. Impact of war and forced displacement on children's mental health—multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Jun;31(6):845-853. doi: 10.1007/s00787-022-01974-z.
- Hozak SV, Yelizarova O, Stankevych TV, Parats AM, Lebedynets NV. Association between lifestyle and mental health of Kyiv children in the second year of the war. *Environment and Health*. 2024;(110):18-25. Ukrainian. doi: 10.32402/dovkil2024.01.018.
- Oh DL, Jerman P, Silvério Marques S, et al. Systematic review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity. *BMC Pediatr*. 2018 Feb 23;18(1):83. doi: 10.1186/s12887-018-1037-7.
- Bains JS, Sharkey KA. Stress and immunity - the circuit makes the difference. *Nat Immunol*. 2022 Aug;23(8):1137-1139. doi: 10.1038/s41590-022-01276-1.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan 19;186(2):243-278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
- Sly P, Blake T, Islam Z. Impact of prenatal and early life environmental exposures on normal human development. *Paediatr Respir Rev*. 2021 Dec;40:10-14. doi: 10.1016/j.prrv.2021.05.007.
- Bates RA, Militello L, Barker E, Villasanti HG, Schmeer K. Early childhood stress responses to psychosocial stressors: The state of the science. *Dev Psychobiol*. 2022 Nov;64(7):e22320. doi: 10.1002/dev.22320.
- Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder H, Frew AJ, Weyand CM, editors; Rich RR, editor. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. 5<sup>th</sup> ed. St Louis, MO: Saunders/Elsevier; 2018. [1373 p.
- Lu D. Children's immunity at risk. *New Sci*. 2021 May 1;250(3332):8-9. doi: 10.1016/S0262-4079(21)00716-8.
- Putri WCWS, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall AT. Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine*. 2018 Jun 22;36(27):3960-3966. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.057.
- Jin X, Ren J, Li R, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 28;37:100986. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100986.
- Alsaeed GI, Alsaeed IG, Rizk TM. Upper Respiratory Tract Infections: Hidden Complications and Management Plan. *J Pediatr Neonatal Care*. Jul 2017;7(1):00277. doi: 10.15406/jpnc.2017.07.00277.
- Guibas GV, Papadopoulos NG. Viral Upper Respiratory Tract Infections. In: Green R, editor. *Viral Infections in Children*. Vol 2. Cham: Springer; 2019. 1-25 pp. doi: 10.1007/978-3-319-54093-1\_1.
- Palace M, Zamazii O, Terbeck S, et al. Mapping the factors behind ongoing war stress in Ukraine-based young civilian adults. *Appl Psychol Health Well Being*. 2024 Aug;16(3):868-885. doi: 10.1111/aphw.12493.
- Anjum G, Aziz M, Hamid HK. Life and mental health in limbo of the Ukraine war: How can helpers assist civilians, asylum seekers and refugees affected by the war? *Front Psychol*. 2023 Feb 17;14:1129299. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1129299.

16. Cheetham-Blake TJ, Turner-Cobb JM, Family HE, Turner JE. Resilience characteristics and prior life stress determine anticipatory response to acute social stress in children aged 7–11 years. *Br J Health Psychol.* 2019 May;24(2):282–297. doi: 10.1111/bjhp.12353.

17. Roth R, Lynch K, Hyöty H, Lönnrot M, Driscoll KA, Bennett Johnson S; TEDDY Study Group. The association between stressful life events and respiratory infections during the first 4 years of life: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young study. *Stress Health.* 2019 Aug;35(3):289–303. doi: 10.1002/smi.2861.

18. Gepe NA, Zaplatnikov AL, Kondyurina EG, Chepurnaya MM, Kolosova NG. The Common Cold and Influenza in Children: To Treat or Not to Treat? *Microorganisms.* 2023 Mar 28;11(4):858. doi: 10.3390/microorganisms11040858.

19. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienna-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD004974. doi: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.

20. Gepe NA, Blokhin BM, Shamsheva OV, Abdrakhmanova ST, Alikhanova KA, Myrzabekova GT. Efficacy and Safety of Ergoferon in Children from 6 Months to 6 Years Old with Acute Respiratory Viral Infections in Contemporary Outpatient Practice: A Multicenter, Double-

Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *Can Respir J.* 2021 Nov 15;2021:5570178. doi: 10.1155/2021/5570178.

21. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity.* 2017 Mar 21;46(3):350–363. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009.

22. Allen T, Johnson-Park S, Dhoalokia R, Giridhar MNV, Court NB. Clinical and safety evaluation of Brillia in patients with Anxiety Disorder. *Clin Med Rep.* 2019;2:1–9. doi: 10.15761/CMR.1000154.

Отримано/Received 11.04.2024

Рецензовано/Revised 20.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2024 ■

#### Information about authors

Inga Mityuryayeva-Kornijko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ingamk19@gmail.com; phone: +380 (67) 321-13-10; <https://orcid.org/0000-0002-6757-3415>

Ievgeniia Burlaka, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: evgbur1982@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6043-7325>

Tetiana Klets, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: t.klets@bigmir.net; <https://orcid.org/0000-0002-5556-9160>

Oleh Panchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, General Director of the State Institution "Scientific and Practical Medical Rehabilitation and Diagnostic Centre of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: oap@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9673-6685>

Anastasiia Kabantseva, PhD in Psychological Sciences, Scientific Secretary, Head of the Department of Clinical Psychology, State Institution "Scientific and Practical Medical Rehabilitation and Diagnostic Centre of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: avk111-111@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7678-6052>

Danylo Bardas, PhD-student, Department of pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: danylobardas@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-0102-5115>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** There is no financing.

**Authors' contribution.** Mityuryayeva-Kornijko I.O. — research design, analysis of the obtained data, writing of the text of the article; Burlaka Ie.A. — analysis of received data, statistical processing, article writing, review; Klets T.D., Bardas D.S. — literature search, article writing; Panchenko O.A., Kabantseva A.V. — analysis of received data, writing of an article.

I.O. Mityuryayeva-Kornijko<sup>1</sup>, Ie.A. Burlaka<sup>1</sup>, T.D. Klets<sup>1</sup>, O.A. Panchenko<sup>2</sup>, A.V. Kabantseva<sup>2</sup>, D.S. Bardas<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>State Institution "Scientific and Practical Medical Rehabilitation and Diagnostic Centre of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Comparative evaluation of the therapeutic effect of combined schemes for therapy and rehabilitation in acute respiratory infections with the inclusion of immunocorrective and sedative agents in children from 6 months to 6 years on the background of stress disorders in the conditions of war in Ukraine

**Abstract. Background.** Acute respiratory infections (ARIs) are one of the most common groups of diseases in the practice of pediatricians. Stressful factors affect the immune system, reducing its effectiveness and leading to direct impact on the nervous system and the occurrence of its disorders: sleep changes, the development of a post-traumatic stress disorder, a decrease in the quality of life, especially during the last years in wartime conditions in Ukraine. The latter requires improving the implementation of combined therapeutic approaches to increase a short- and long-term effect on the health of the youngest children. Aim of the study: to increase the effectiveness of treatment and rehabilitation of children from the youngest age group (6 months to 6 years) with ARIs against the background of stress disorders of the war in Ukraine by using

comprehensive schemes with the inclusion of immunocorrective (the drug with immunocorrective properties contained a complex of ultra-low-dose dilutions of gamma interferon antibodies, histamine antibodies, CD4 antibodies) and sedative (the drug with sedative properties contained antibodies to the brain-specific protein S100) agents. **Material and methods.** The study involved 119 children aged 6 months to 6 years who had ≥ 5 episodes of ARIs (55 %) during the previous year and permanently lived in almost the entire territory of Ukraine (Kyiv, Kharkiv, Lviv, Dnipro, Zaporizhzhia, Odesa, Kropyvnytskyi, Vinnytsia, Kryvyi Rih, Zhytomyr, Cherkasy, Poltava, Sumy, Berdychiv, Romny, Bila Tserkva). The study was carried out as part of the program for outpatient observation of children with various manifestations of ARIs against the background of stress

damage to the nervous system who took drugs with immunocorrective properties (scheme (1)) alone and in combination with a sedative agent (scheme (1+2)). The drug with immunocorrective properties contained a complex of ultra-low-dose dilutions of gamma interferon antibodies, histamine antibodies, CD4 antibodies, and the drug with sedative properties — antibodies to the brain-specific protein S100. The observation period was October-December 2023. Statistical processing of the results was carried out using GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA). **Results.** The combined therapeutic approach of the scheme (1+2) showed a significantly better effect on fever, duration of low fever, sore throat, runny nose, bronchitis symptoms, manifestations of respiratory infection, assessed by the Wisconsin Questionnaire, as well as stress, sleep disorders, and changes in the quality of life on the 5<sup>th</sup> day of treatment and after 1 month of observation. The comparative evaluation of scheme (1) and scheme (1+2) showed a significant difference in favor of the effectiveness of the latter, which is ensured by its additional sedative and

anti-anxiety action, resulting in a direct positive effect on stress-induced disturbances of the nervous system and an indirect — on the immune response, which in general increases the effectiveness of solving the problem of ARI therapy in children aged 6 months to 6 years, who for 2.5 years were constantly in psycho-traumatizing and socially oppressed conditions of the war in Ukraine. The analysis of satisfaction with the treatment effect according to the international IMOS scale during the observation period showed positive results and a high level of evaluation by both parents and doctors. **Conclusions.** The use of a combination of remedies with immunocorrective and sedative effects showed their high mutual enhancing effectiveness in the treatment and rehabilitation of children aged 6 months to 6 years, suffering from ARIs, and in the correction of stress disorders caused by the war in Ukraine.

**Keywords:** preschool children; acute respiratory infections; stress disorders; immunocorrection; sedative therapy; rehabilitation; comparison of effectiveness; war in Ukraine; large-scale study