

Форум EPTRI-2020: наукові розробки, покликані вдосконалити реальну педіатричну практику

2-3 квітня відбулася віртуальна відкрита конференція EPTRI (European Paediatric Translational Research Infrastructure) – європейського проєкту, що підтримується Європейським Союзом і має на меті впровадження в реальну педіатричну практику результатів так званих трансляційних досліджень, які мають прикладне науково-практичне значення. Зважаючи на надзвичайну ситуацію, котра склалася через пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19), експертний форум був проведений у режимі онлайн – для того, щоб гарантувати безпеку участі кожному науковцю та клініцисту. Протягом двох днів роботи заходу було проведено шість наукових сесій, під час яких організатори підбили підсумки роботи проєкту та визначили ключові напрями його подальшої реалізації, а учасники з різних країн поділилися результатами власних досліджень і висловили думки щодо впровадження в практику нових і спеціально призначених для застосування дітей лікарських форм уже наявних препаратів, медичних виробів та інноваційних діагностичних технологій.

У першій частині віртуальної зустрічі було розглянуто заходи, вже виконані в рамках реалізації проєкту EPTRI, а також запропоновано управлінські моделі та представлено інфраструктуру цього проєкту в майбутньому, котра включатиме, зокрема, роботу дослідників у межах окремих тематичних дослідницьких платформ. Наразі активну участь у проєкті EPTRI вже беруть науковці з 29 країн, у тому числі з України. Відкриваючи роботу першої сесії, **Donato Bonifazi (Консорціум із біологічної та фармацевтичної оцінки лікарських засобів)** підкреслив, що серйозним викликом для сучасної педіатрії є дефіцит лікарських засобів, розроблених саме для дітей і всебічно вивчених у специфічних клінічних дослідженнях за участі пацієнтів дитячого віку. Через це близько в 30-80 % випадків (залежно від віку дитини та конкретної патології) педіатрам у реальній клінічній практиці доводиться вдаватися до застосування лікарських засобів поза офіційно зареєстрованими показаннями та віковими обмеженнями (off-label use). Кінцева мета реалізації проєкту EPTRI – прискорення процесу впровадження результатів наукових досліджень у реальну педіатричну практику шляхом підтримки всіх етапів цього процесу (від синтезу нових молекул до проведення доклінічних і клінічних досліджень і створення лікарських засобів / медичних виробів для застосування в дітей чітко визначеного віку).

Експерти проєкту EPTRI надаватимуть технологічну та консультаційну підтримку досліджень, які проводитимуться за такими чотирма тематичними дослідницькими платформами:

- створення нових лікарських засобів, призначених для застосування саме в дітей;
- збір біологічних зразків і вивчення біомаркерів у дітей;
- вікова фармакологія;
- педіатричні лікарські форми та вироби медичного призначення.

Особливості планування та проведення досліджень у рамках кожної з цих чотирьох тематичних платформ було докладно розглянуто під час другої сесії відкритої конференції: цим питанням присвятили окремі доповіді експерти EPTRI (**E. Mikros, M. Phylactides, S. de Wildt, C. Tuleu**).

Протягом другого дня віртуальної конференції учасники мали змогу прослухати 13 доповідей-презентацій, які було відібрано на конкурсній основі науковим комітетом EPTRI та присвячено науковим і клінічним проблемам, пов'язаним

зі сферами досліджень проєкту. Зокрема, у виступах зарубіжних учених було докладно розглянуто такі актуальні проблеми сучасної педіатричної науки та клінічної педіатрії:

- дослідження генетичного підґрунтя розладів аутистичного спектра в дітей за допомогою методу секвенування геному (**A. Mezzelani**);
- управління ризиками під час оцінки безпеки лікарських засобів у ході прикладних досліджень за участі дітей (**B. Aurich**);
- особливості проведення лабораторних досліджень зразків і клітинних культур, узятих у дітей (**B. Burckhardt, C. Gianfrani**);
- методологія й інструменти прогнозування ембріо- та фетотоксичності (**C. Altomare**);
- застосування методів молекулярної діагностики в моніторингу антибіотикорезистентності в педіатричних відділеннях інтенсивної терапії (**E. Iosifidis**);
- особливості фармакологічних досліджень у дітей (**E. Jacqz-Aigrain**), у тому числі в передчасно народжених (**F.C. Wiegandt**);
- діагностичні аспекти спадкових міопатій (**J. Diaz Manera**);
- участь батьків у педіатричних клінічних дослідженнях (**N. Karantaglis**) тощо.

Активну участь у роботі відкритої конференції EPTRI взяли українські вчені, котрі поділилися із зарубіжними колегами власними науковими розробками й підходами до вирішення актуальних проблем клінічної педіатрії та педіатричної фармакології. Зокрема, від імені групи авторів (**Н. Горовенко, Л. Тодоріко, Т. Спринсян**) на чолі з член-кореспондентом НАМН України, заслуженим діячем науки та техніки України, завідувачкою кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктором медичних наук, професором **Наталією Григорівною Горовенко** було представлено програмну доповідь, присвячену корекції дозувань лікарських засобів залежно від маси тіла в дітей раннього віку під час довготривалої фармакотерапії з метою зменшення токсичності та зниження частоти виникнення побічних ефектів. Як добре відомо всім практичним педіатрам, для досягнення оптимальної ефективності та зменшення ризику токсичності лікарські засоби зазвичай призначаються з розрахунку на кг маси тіла. При цьому

■ АКТУАЛЬНІ ПОДІЇ

в дітей раннього віку довготривале лікування (наприклад, у разі онкологічних захворювань, туберкульозу, деяких хронічних соматичних хвороб) закономірно потребує корекції призначеної дози, оскільки з часом маса тіла дитини швидко збільшується. Наприклад, лікування активного чи латентного туберкульозу передбачає безперервний прийом лікарських засобів протягом щонайменше 6 місяців, а протипухлинна хіміотерапія може тривати роками. Проте не всі форми лікарських засобів, які застосовуються в реальній педіатричній практиці, дають змогу точно їх дозувати, що може призводити до незадовільного ефекту фармакотерапії при застосуванні нижчої дози чи до появи проявів токсичності при використанні дози, вищої за потрібну. У ході представленої авторами клінічного дослідження було проведено порівняльний аналіз застосування ізоніазиду у формі сиропу й таблеток для лікування латентного туберкульозу протягом 6 місяців у дітей віком до 2 років із можливістю корекції дози відповідно до маси тіла. Основна ідея полягала в тому, щоби встановити, чи здатна корекція дози чинити позитивний вплив на ефективність і токсичність курсу лікування. У дослідження було включено 114 дітей основної групи та 106 дітей контрольної групи. Пацієнти основної групи отримували ізоніазид у спеціальній педіатричній формі сиропу, що містить 10 мг ізоніазиду в 0,5 мл і дає змогу здійснювати точне дозування при збільшенні маси тіла на кожний 1 кг. Пацієнти контрольної групи отримували ізоніазид у таблетках по 100 мг, і його дозування залежало від маси тіла: менш як 5 кг – 0,5 таблетки, 5,1–9,9 кг – 1 таблетка, 10–13,9 кг – 1,5 таблетки, 14–19,9 кг – 2 таблетки.

У разі застосування сиропу лікар мав змогу завжди розрахувати та призначити точну дозу ізоніазиду дитині з будь-якою масою тіла. При застосуванні ізоніазиду в таблетках лікар фактично призначав приблизну дозу, котра залежить не від потреби дитини, а від можливості поділити таблетку. Аналіз отриманих результатів дослідження показав, що в 65 дітей основної групи (57 %) та в 61 дитини контрольної групи (57,54 %) маса тіла під час курсу лікування підвищилася більш ніж на 1 кг. Середнє збільшення маси тіла в дітей основної групи становило $3,3 \pm 0,8$ кг, а контрольної – $2,9 \pm 1,1$ кг. Пацієнтам основної групи дозу корегували при збільшенні маси тіла на кожний 1 кг, тоді як пацієнти контрольної групи постійно отримували призначену дозу протягом усього курсу лікування. Також батьки дітей та особи, котрі за ними доглядали, заповнювали спеціальний опитувальник, у якому за шкалою від 1 до 5 балів оцінювали легкість лікування та свою готовність продовжувати його протягом усього курсу (6 місяців).

Як засвідчив аналіз отриманих результатів, у контрольній групі було зареєстровано достовірно вищі рівні білірубіну (на 17,2 %), АЛТ (на 19 %), АСТ (на 22,4 %) та тимолової проби (на 15,5 %) порівняно з основною групою ($p < 0,05$). Такі показники розглядалися як передумови для розвитку токсичного гепатиту на тлі застосування ізоніазиду у формі таблеток. Зміни показників біохімічного аналізу крові були вираженішими в дітей, які отримували ізоніазид у таблетках, і поглиблювалися до самого завершення курсу лікування. Переносимість терапії була визначена як «добра» в 98,7 % дітей основної групи й у 83,3 % дітей контрольної групи, як «задовільна» – в 1,3 % дітей основної групи та в 15,1 % – контрольної.

Отже, корекція дози в дітей раннього віку, в яких відзначається швидка прибавка маси тіла під час проведення тривалого курсу хіміотерапії, сприяє зменшенню частоти побічних ефектів і токсичності, покращенню переносимості лікарських препаратів, яка має критичне значення для потенційно токсичних засобів. Рідкі лікарські форми, такі як сиропи чи суспензії, дають змогу здійснювати точніше дозування, й саме їм має віддаватися перевага при лікуванні немовлят і дітей раннього віку.

Про перспективні дослідження, що проводяться на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ) у співпраці з EPTRI, розповів доктор медичних наук, старший науковий співробітник Ростислав Володимирович Марушко. Співпраця між цим провідним науково-дослідним закладом нашої країни й EPTRI розпочалася в березні 2019 року після підписання відповідної угоди. Цю роботу підтримали Міністерство охорони здоров'я України й Міністерство освіти та науки України, а зацікавленість щодо участі в співпраці з EPTRI виявили ще шість науково-дослідних установ країни. Нині вони утворили об'єднаний український дослідницький підрозділ – EPTRI-UKR.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» наразі проводить як фундаментальні наукові, так і прикладні дослідження в галузі здоров'я матерів і дітей: над цим працюють загалом 205 науковців, серед яких 1 академік, 3 член-кореспонденти НАМН України, 29 професорів, 51 доктор медичних наук і 100 кандидатів медичних наук. Основними напрямками наукової активності є розроблення та впровадження нових технологій підтримки дитячого здоров'я, дослідження широкого спектра патологій в дітей (включаючи автоімунні, алергічні й орфанні хвороби), пренатальна діагностика вроджених аномалій плода та їх рання хірургічна корекція, а також дослідження негативного впливу на стан здоров'я дітей різних факторів довкілля. Сьогодні ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» фактично є найбільшою високоспеціалізованою дитячою лікарнею країни з перинатальним центром третього рівня, а також активним центром проведення клінічних досліджень. У структурі закладу – 25 дослідних і 27 клінічних відділень, 6 спеціалізованих центрів, 11 лабораторій і 3 діагностичні підрозділи. Акушерські та гінекологічні клініки інституту надають високоякісну медичну допомогу жінкам репродуктивного віку з підвищеними ризиками вагітності та порушеннями репродуктивної функції. На базі установи в співпраці з EPTRI виконуються морфологічні, імуногістохімічні та функціональні дослідження плаценти, зокрема морфологічних змін проліферативної природи, пов'язаних із довготривалими негативними наслідками Чорнобильської катастрофи. Віддалені наслідки цієї трагедії негативно вплинули й на дитяче здоров'я – встановлено зростання частоти злоякісних новоутворень (пухлини кісток, нирок, центральної нервової системи, щитоподібної залози, лейкози тощо). Також проводяться дослідження властивостей стовбурових клітин із плаценти.

Отже, співпраця українських науковців з EPTRI, безперечно, сприяє активізації досліджень і відкріє перспективи покращення якості життя дітей, які потребують спеціалізованого лікування, а також є поштовхом до розвитку наукових зв'язків з європейськими колегами.