



С. Л. Няньковський<sup>1</sup>, Р. Н. Фуртак<sup>1</sup>,  
М. С. Яцула<sup>1</sup>, О. І. Шпичка<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Комунальна міська дитяча клінічна лікарня м. Львова

## Пневмонії у дітей: фармакогенетичний аспект у виникненні важких форм і ускладнень захворювання (огляд літератури та опис клінічного випадку)

**Вступ.** Захворювання органів дихання було й надалі є актуальною проблемою медицини загалом та педіатрії зокрема. Пневмонія залишається найсерйознішим захворюванням, яке вбиває дітей віком до п'яти років на глобальному рівні, забираючи близько мільйона дитячих життів щорічно [20]. Епідеміологія позашпитальних пневмоній на сучасному етапі характеризується тенденцією до зростання захворюваності й летальності в усьому світі [3]. В останні роки, за статистикою МОЗ України та ВООЗ, на гострі позашпитальні пневмонії в Україні щороку хворіють від 90 тис. до 140 тис. дітей [8].

**Мета дослідження.** Проаналізувати вітчизняні та закордонні літературні джерела, присвячені ролі фармакогенетики у виникненні важких форм і ускладнень пневмонії у дітей, а також описати клінічний випадок.

**Матеріали й методи дослідження.** Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно ролі фармакогенетики у виникненні важких форм і ускладнень пневмонії у дітей, аналіз захворювання конкретного пацієнта. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: пневмонія, діти, фармакогенетика, гени біотрансформації ксенобіотиків.

Результати дослідження та їх обговорення. Пневмонія – це гостре інфекційно-запальне захворювання паренхіми легень, що характеризується інфільтративними змінами легеневої тканини і дихальною недостатністю [8]. Гостра пневмонія у дітей виявляється інфекційним ураженням альвеол, що супроводжується запальною інфільтрацією паренхіми (нейтрофілами, макрофагами, лімфоцитами тощо), а також її ексудацією, водно-електролітними та іншими мета-

болічними порушеннями з патологічними зсувами у всіх органах і системах дитячого організму [9].

Збудниками пневмоній є велика кількість мікроорганізмів. До найбільш поширених з-поміж бактерій належить: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B, а серед вірусів – респіраторно-синцитіальний вірус [19].

Класифікація пневмонії у дітей, затверджена на XII з'їзді педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» (12–14 жовтня 2010 р., м. Київ) [9], наведена нижче:

За походженням:

- Позашпитальна (амбулаторна) – гостра пневмонія, що виникла у дитини за звичайних домашніх умов.

- Нозокоміальна (шпитальна) – пневмонія, що виникла після 48 год. перебування дитини в стаціонарі за відсутності будь-якої інфекції на момент потрапляння хворого до стаціонару або впродовж 48 год. після виписування.

- Вентиляційна – пневмонія, що виникає у хворих, яким проводиться штучна вентиляція легень (ШВЛ).

- Внутрішньоутробна (природжена) – пневмонія, що виникає в перші 72 год. життя дитини.

- Аспіраційна – пневмонія, що виникає у хворих після документованого епізоду масивної аспірації або у хворих, що мають фактори ризику для виникнення аспірації.

За клініко-рентгенологічною формою:

- Вогнищева – варіант перебігу, за якого запальні інфільтрати на рентгенограмі мають вигляд окремих дрібних вогнищ.

- Сегментарна (моно-, полісегментарна) – інфільтративні тіні на рентгенограмі збігаються з анатомічними межами сегмента (або сегментів).

- Лобарна (крупозна) – запальне ураження легеневої тканини в межах однієї частки легені.

- Інтерстиціальна – ураження легень з локалізацією патологічного процесу переважно в інтерстиціальній тканині.

За перебігом:

- Гостра (до 6 тиж.).

- Затяжна (від 6 тиж. до 8 міс.).

За локалізацією:

- Однобічна: лівобічна, правобічна.

- Двобічна.

За ступенем важкості (табл. 1) [9]:

Таблиця 1

**Шкала важкості пневмонії у дітей (Fine et al., 1997)**

Ступінь важкості	Кількість балів	Ризик летальності, %	Рекомендації щодо місця надання допомоги
I	менше 50	0,1	Амбулаторно
II	51–70	0,6	Амбулаторно
III	71–90	2,8	Шпиталізація
IV	91–130	8,2	Шпиталізація
V	більше 130	29,2	Шпиталізація

Оцінка важкості визначається вираженістю клінічних і лабораторно-функціональних проявів захворювання (табл. 2) [9, 18].

Таблиця 2

**Індекс важкості пневмонії у дітей (Pneumonia Severity Index)**

Клінічні ознаки	Бали	Лабораторні ознаки	Бали
Вік:		Лейкоцитоз	+10
<6 міс.	+25	Лейкопенія	+20
>6 міс. – 3 роки	+15	Анемія	+10
3–15 років	+10	pH <7,35	+30
Супутні захворювання:		BUN >11,0 ммоль/л	+20
ВВС	+30	Hct <30,0 %	+10
Гіпотрофія	+10	SaO <sub>2</sub> <90,0 %	+20
Патологія нирок	+10	КВП	+20
Імунодефіцитний стан	+10	Мультилобарна інфільтрація на рентгенограмі	+15
Порушення свідомості	+20	ІТШ	+40
Задихка	+20	Плевральний ексудат	+30
Ціаноз	+15	Деструкція	+50
Біль у грудях	+10		
Токсична енцефалопатія	+30		
Температура тіла >39 °C або <36 °C	+15		
Тахікардія	+10		

**Примітки.** ВВС – вроджена вада серця; КВП – кардіо-васкулярні порушення; BUN – залишковий азот; ІТШ – інфекційно-токсичний шок; Hct – гематокрит.

Ступінь дихальної недостатності (ДН): I, II, III.

Ускладнення:

- Неускладнена.

- Ускладнена: токсичні; кардіореспіраторні; циркуляторні; гнійні; легеневі (деструкція, абсцес, плеврит, пневмоторакс); позалегеневі (остеомиєліт, отит, менінгіт, пієлонефрит) [9].

Медикаментозне лікування пневмонії спрямоване на досягнення позитивної динаміки перебігу захворювання та запобігання виникненню ускладнень захворювання. Саме з цією метою застосовуються антибактеріальні, муколітичні, нестероїдні протизапальні, антиоксидантні, дезінтоксикаційні засоби. Проте й попри своєчасну діагностику та адекватно підібране медикаментозне лікування відсоток важкого перебігу та виникнення ускладнень позашпитальної пневмонії не знижується. Багато наукових праць на цю тему останніми роками спрямовані на дослідження генетики, зокрема, перспективною є галузь фармакогенетики.

Термін «фармакогенетика» застосовують, зосереджуючи увагу лише на ефективності того чи іншого фармакологічного препарату для окремого організму певного виду (людина, експериментальна тварина тощо), для його фенотипу чи генотипу. У такому вузькому контексті розглядають усі сукупні стадії та етапи перебування фармакологічного препарату в організмі [13]. Унікальність генотипу кожного організму зумовлює розбіжності між індивідами за характером і швидкістю метаболізму лікарської речовини. Це може виявлятися своєрідним терапевтичним ефектом і побічними явищами різного ступеня важкості у відповідь на введення лікарського засобу [13].

Близько 50,0 %, а за деякою інформацією і до 90,0 % усіх «несприятливих» відповідей на лікарські засоби (ЛЗ) зумовлено генетичними чинниками, які можуть впливати як на фармакокінетику, так і на фармакодинаміку препаратів. Вивчення фармакогенетичного впливу може слугувати основою для розроблення індивідуалізованого підходу як до вибору виду лікувальної тактики, так і до режиму дозування ЛЗ, що сприятиме зниженню частоти виникнення серйозних небажаних реакцій на ліки та ефективності лікування [7].

Індивідуалізована фармакотерапія ґрунтується на виявленні поліморфних генетичних маркерів, асоційованих зі зміною реакції організму на ЛЗ, проте частота інформативних алелів у різних популяціях відрізняється [7]. Серед білків, які впливають на швидкість виведення ЛЗ з організму, особливе місце посідає Р-глікопротеїн – АТФ-залежний транспортер, який кодується геном MDR1 (Multidrug resistance 1) [4]. Р-глікопротеїн експресується, головним чином, у органах і тканинах, на які впливають токсичні або потенційно токсичні для організму речовини та їх продукти, – надниркових залозах, кишці, печінці, нирках, мозку, клітинах крові, та бере участь у активному транспорті широкого кола ЛЗ. Результати досліджень різних авторів показали, що генетичний поліморфізм MDR1 може бути важливим чинником, який визначає як схильність до різних захворювань (зокрема, онкологічної патології, лімфопроліферативних захворювань), так і стійкість до лікування [7].

Більшість ліків є малими ліпофільними молекулами, які для виведення з сечею і жовчю піддаються біотрансформації ферментними системами. Перетворення каталізується здебільшого ферментами печінки і складається з двох послідовних етапів [2]:

1) Фаза I. Ксенобіотики, що надходять в організм, активуються за допомогою ферментів родини цитохромів P-450 або інших ферментів (алкогольдегідрогеназа, флавінмонооксигеназа) з утворенням короткоживучих проміжних електрофільних форм із генотоксичними властивостями. Цитохроми P-450 – велика група білків, які кодуються суперродиною генів (у людини 57 генів, розподілених на 18 родин і 42 підродини), що походить від загального гена-попередника. Для позначення цитохромів P-450 використовують аббревіатуру CYP (cytochrom P-450). Ферменти цитохрому P-450 відіграють подвійну роль у метаболізмі ксенобіотиків. З одного боку, вони інактивують ЛЗ і чужорідні хімічні речовини, з іншого – активують промутагени і канцерогени, перетворюючи їх на продукти, що ушкоджують ДНК і, таким чином, можуть брати участь у процесах мутагенезу і канцерогенезу.

2) Фаза II. Проміжні метаболіти за допомогою реакцій кон'югації, які включають сульфатування, ацетилювання, глюкуронування, перетворюються на водорозчинні нетоксичні продукти і виводяться з організму. У цих реакціях беруть участь ферменти таких родин: глутатіон-S-трансфераза, O- і N-ацетилтрансферази, УДФ-глюкуронілтрансфераза, сульфотрансфераза. У результаті реакцій II фази детоксикації утворюються водорозчинні метаболіти, які легко виводяться з організму [2]. Так само як і ферменти фази I, ферменти фази II можуть відігравати роль у виникненні мультифакторіальних захворювань, наприклад, бронхіальної астми [11].

До генів детоксикації належать суперродина глутатіонтрансфераз – GSTM. Детоксикація за допомогою глутатіону відіграє ключову роль у забезпеченні резистентності клітин до пероксидного окиснення ліпідів, вільних радикалів, алкілуванні білків та в запобіганні «поломкам» ДНК. Крім цього, GSTM належить важлива роль внутрішньоклітинних переносників білірубінів, гормонів, а також у біосинтезі деяких фізіологічно активних речовин – простагландинів [14].

Із поглибленням знань про патогенез запалення взагалі та запального процесу в легенях зокрема можна стверджувати, що важливу роль у формуванні основних клінічних симптомів пневмонії відіграють такі метаболічні чинники, як прозапальні цитокіни, оксид азоту, вільні радикали [17]. Джерелами активованих кисневих метаболітів можуть бути як зовнішні чинники (альдегіди, озон, оксиди азоту, цигарковий дим, анаеробні бактерії), так і ендогенні, задіяні у внутрішньоклітинних метаболічних процесах (альвеолярні макрофаги, гранулоцити, внутрішньоклітинні органели) [16]. Епітелій легень, насичений киснем зовнішнього середовища, надзвичайно сприйнятливий до токсичної дії радикалів екзогенного та ендогенного походження [14].

У гострий період захворювання формується окисний стрес, який супроводжується надлишковим утворенням активних форм кисню та продуктів метаболізму оксиду азоту в поєднанні зі зниженим

контролем антиоксидантної системи [12]. Окисний стрес і посилений метаболізм оксиду азоту є одними з провідних чинників інтенсифікації загибелі поліморфноядерних нейтрофілів через некроз із одночасним пригніченням їх апоптичної активності у дітей із позашпитальною пневмонією. Доведено діагностичну цінність дослідження апоптичної активності, окисного стресу й стану нітросидергічної системи як критеріїв важкості позашпитальної пневмонії та виділено предиктори несприятливого катамнезу для дітей раннього віку [15].

Крім GSTM існують два типи ферментів – NAT1 і NAT2. Обидва ферменти забезпечують фазу II детоксикації ацетилюванням багатьох ксенобіотиків, особливо ліків, що містять ароматичні амінні або гідразинові групи, наприклад, сульфаніламід, ізоніазид, клонозепам, кофеїн. Активність NAT спостерігається в печінці, легенях, товстій кишці, нирках та сечовому міхурі [1].

Численні біохімічні дослідження великих родин та популяційних вибірок ще понад 40 років тому дали змогу виявити наявність «швидких» і «повільних» ацетиляторів. Подальші роботи засвідчили, що близько 50,0 % європеїдів належать до «повільних» ацетиляторів. Молекулярна основа «швидких» і «повільних» ацетиляторів була розшифрована досить недавно. Як передбачалося, її причиною є поліморфізм, зумовлений мутаціями гена NAT2. На основі зіставлення генетичних і біохімічних показників розрізняють три основні «повільні» алелі та один «дикий» (не мутантний варіант) тип «швидкого» алеля. Характерними для європеїдів є «повільні» алелі S1 (NAT2\*5) та S2 (NAT2\*6), тоді як серед представників жовтої раси особливо поширений алель S3 (NAT2\*7). «Дикий» тип «швидкого» алеля (NAT2\*4) спостерігається в усіх популяціях та етнічних групах.

Подальші дослідження виявили, що «швидкі ацетилятори» мають принаймні один «швидкий» алель, а отже, цей фенотип характерний як для гомозигот (F1/F2), так і для гетерозигот (F1/S1, S2, S3). Відповідно «повільні» ацетилятори – це завжди гомозиготи за різноманітними комбінаціями «повільних» алелів (S1/S1; S1/S2; S1/S3 та ін.). Активність ферментів ацетилювання усіх «повільних» ацетиляторів знижена порівняно з нормою («швидкими» ацетиляторами) в середньому на 20 % [1]. Численними дослідженнями чітко визначена асоціація поліморфізмів NAT2 з різноманітними захворюваннями та з різноманітною чутливістю до ЛЗ [6]. На думку спеціалістів, «повільне» ацетилювання містить більш приховану небезпеку для організму [5].

Генетичний поліморфізм обміну ксенобіотиків визначає поділ людей на групи, які розрізняються за здатністю метаболізувати ЛЗ, від недостатніх до надшвидких метаболізаторів. Генетично зумовлені модифікації ферментів I і II фаз детоксикації визначають такі можливі варіанти терапевтичного ефекту під час уживання ЛЗ:

- відсутність очікуваного ефекту через надшвидкий метаболізм і виведення препарату з організму (швидкі метаболізатори);
- відсутність активації проліків;
- надмірна терапевтична дія за низької активності трансформувальних ферментів (повільні метаболізатори);
- токсичні побічні ефекти внаслідок акумуляції препарату (повільні метаболізатори);
- метаболічне перетворення на токсичні продукти в різних, відмінних від головного, шляхах метаболізму [10].

Саме генетичний поліморфізм обміну ксенобіотиків може спричинити важкі форми та ускладнення різноманітних захворювань, зокрема й пневмоній у дітей.

Під нашим спостереженням перебувала дитина М. віком 3,5 року з важкою пневмонією, яка провела на стаціонарному лікуванні 31 день (з них 8 днів у реанімаційному відділенні). Ушпиталена зі скаргами на задишку, частий малопродуктивний кашель, нежить, гарячку до 39,5 °С. Із анамнезу захворювання відомо, що хворіла третій день. Захворювання почалося з гарячки, слизових виділень із носа, кашлю. Анамнез життя: дитина від першої вагітності, перших пологів, народилася в термін, психомоторний розвиток відповідав віку. Впродовж життя хворіла на ГРВІ.

Об'єктивно під час огляду на час шпиталізації: загальний стан важкий, свідомість збережена, шкіра бліда, сірувата, чиста, зів помірно гіперемований, периферійні лімфовузли не збільшені, дихання через ніс утруднене, кашель малопродуктивний, задишка змішана, під час перкусії легень притуплений звук у нижніх частках обох легень, аускультативно – послаблене дихання там же, вологі дрібнохрипці з обох боків. Серцеві тони послаблені, ритмічні. Живіт під час пальпації м'який, неболючий. Нижній край печінки біля краю ребрової дуги. Нирки не пальпуються. Діурез достатній. Менінгеальні симптоми негативні.

Дитину ушпиталено в реанімаційне відділення Комунальної міської дитячої клінічної лікарні м. Львова. На другу добу шпиталізації виникло блювання кров'янистою масою. Проведено низку додаткових обстежень і виявлено такі зміни: в загальному аналізі крові: на момент шпиталізації еритроцити – 3,65 Т/л, гемоглобін – 120 г/л, лейкоцити – 13,6 Г/л, ШОЕ – 47 мм/год.; у динаміці: еритроцити – 3,0 Т/л, гемоглобін – 92 г/л, лейкоцити – 17,4 Г/л, ШОЕ – 52 мм/год.; загальний аналіз сечі на момент шпиталізації: колір – солом'яно-жовтий, питома вага – 1010, білок – 0,33 г/л, епітелій – 1-2 в полі зору, лейкоцити – 1-2 в полі зору, циліндри зернисті – 1-2 в полі зору, еритроцити незмінні – 0-1-2 в полі зору; бактеріологічне дослідження крові: матеріал стерильний; бактеріологічне дослідження випоту плевральної порожнини: матеріал стерильний; рентгенографія органів грудної клітки: двобічна пневмонія, лівобічний плеврит; подальші рентгенологічні обстеження:

абсцес лівої легені, були обох легень (рис. 1, 2); ультразвукове обстеження внутрішніх органів і плевральної порожнини: дифузні зміни паренхіми нирок токсичного характеру, зліва у плевральній порожнині помірна кількість рідини з множинними нитками фібрину; генетичне дослідження NAT2: NAT2 S1/S1 (повільний «ацетилятор»); консультація нефролога: токсичний нефрит; консультація хірурга: під час перебування у реанімаційному відділенні спостерігались явища шлункової кровотечі, після проведення гемостатичного лікування стан стабілізувався.

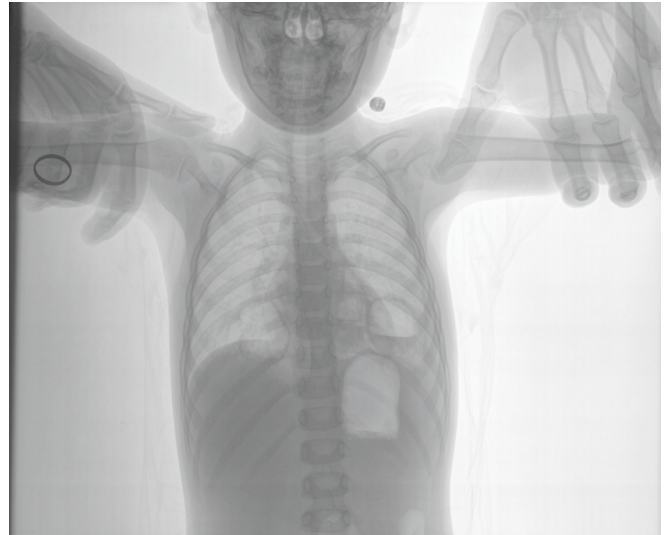


Рис. 1. Рентгенограма ОГК.

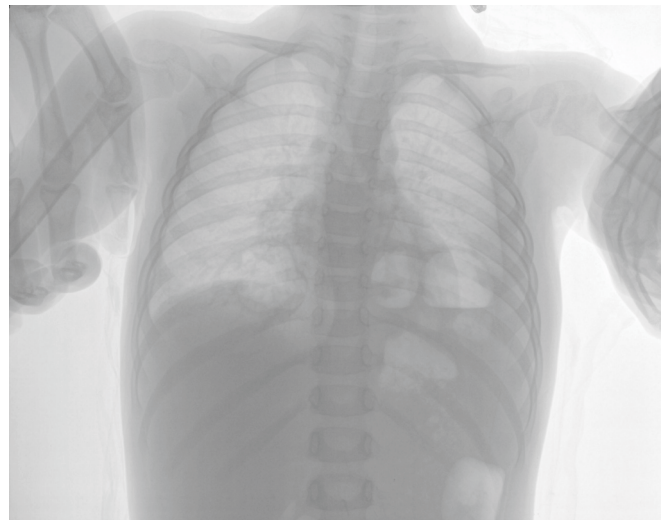


Рис. 2. Рентгенограма ОГК.

На основі скарг, анамнезу захворювання та життя, результатів об'єктивного обстеження і додаткових методів дослідження поставлено діагноз: «Позашпитальна пневмонія, двобічна, полісегментарна, IV ступеня важкості, ускладнена лівобічним ексудативним плевритом, абсцесом лівої легені, булами обох легень, токсичним нефритом, серцево-судинною недостатністю I ступеня, постгеморагічною анемією серед-

нього ступеня важкості. Дихальна недостатність II ступеня».

Проведено лікування: антибактерійне лікування: цефтріаксон + амікацин + метронідазол (без ефекту), з третьої доби Тіенам (14 днів), далі – ципрофлоксацин, інгаляційно тобраміцин, дезінтоксикаційна терапія (розчин глюкози, Рінгера, фізіологічний розчин), муколітики (амброксол), гемостатична терапія (етамзилат), гепарин, переливання крові, препарати заліза, вітамінотерапія, фізіотерапія, масаж грудної клітки. Виписана в задовільному стані під диспансерне спостереження дільничного сімейного лікаря.

Наведений випадок захворювання засвідчує, що й за своєчасного звернення та призначеного згідно з протоколом лікування організм пацієнта повільно і не завжди позитивно реагував на медикаментозне лікування, яке своєю чергою не завадило виникненню ускладнень. Причиною цього може бути наявність у пацієнта генотипу повільного «ацетилятора».

**Висновки.** Незважаючи на своєчасну діагностику та оптимально підібране медикаментозне лікування, відсоток важкого перебігу та виникнення ускладнень позашпитальної пневмонії не знижується. Генетичний поліморфізм обміну ксенобіотиків визначає поділ людей на групи, які різняться здатністю метаболізувати лікарські засоби, від недостатніх до надшвидких метаболізаторів. Генетично зумовлені модифікації ферментів I і II фаз детоксикації визначають варіанти терапевтичного ефекту під час уживання лікарських засобів, зокрема й у випадку пневмонії: від відсутності ефекту до надмірної терапевтичної дії з появою токсичних побічних ефектів [7]. Дослідження генів, які беруть участь у розподілі, біотрансформації та виведенні токсичних продуктів розпаду ксенобіотиків, у тому числі лікарських препаратів, є перспективним і важливим компонентом патогенезу та відповідно діагностики й лікування пневмоній у дітей.

### Список літератури

1. Гнатейко О. З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О. З. Гнатейко, Н. С. Лук'яненко // Здоров'я ребенка. – 2007. – № 6. – С. 82–87 (Gnateyko O. Ecogenetical aspects of human pathology caused by impact of harmful environmental factors / O. Gnateyko, N. Lukyachenko // Child's Health. – 2007. – N 6. – P. 82–87).
2. Гребеник Л. І. Курс лекцій з біохімії. Розділ: Біохімія печінки / Л. І. Гребеник, І. Ю. Висоцький. – Суми: Сумськ. держ. ун-т, 2011 (Grebennyk L. Lectures on biochemistry. Section: Biochemistry of the liver / L. Grebennyk, I. Vysostkyu. – Sumy: Sumy State University, 2011).
3. Зализюк А. А. Особливості сучасного перебігу негоспітальних пневмоній та їх лікування у дітей раннього віку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.10 «Педіатрія» / Зализюк А. А. – Х., 2011. – 20 с. (Zalyzyuk A. A. Features of the modern flow of community acquired pneumonia and their treatment in infants: autoref. dis. acquis. degree of candidate med. sciences: 14.01.10 / Zalyzyuk A. A. – Kh., 2011. – 20 p.).
4. Значення поліморфізму гена MDR1, кодирующего гликопротеїну-P, для індивідуалізації фармакотерапії / Д. А. Сычев, И. В. Игнатьев, Г. В. Раменская [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 14. – С. 1–5 (The value of polymorphism of gene MDR1, that coding glycoprotein-P, for the individualization of drug therapy / D. Sychev, I. Ignatyev, G. Ramenskaya [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2005. – N 14. – P. 1–5).
5. Кеч Н. Р. Визначення біохімічної активності ферменту N-ацетилтрансферази, продукції гена NAT2 у дітей з екопатологією після проведеної терапії / Н. Р. Кеч // Здоров'я ребенка. – 2016. – № 1. – С. 68–71 (Kech N. Determination of the biochemical activity of the enzyme N-acetyltransferase, producing gene NAT2 in children with ecopatology after the therapy / N. Kech // Child's Health. – 2016. – N 1. – P. 68–71).
6. Кресюн В. И. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора. – Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2007. – 164 с. (Kresyun V. Pharmacogenetical bases of interaction of the body and drugs / V. Kresyun, Yu. Bazhora. – Odesa: Odesa state medical university, 2007. – 164 p.).
7. Левкович Н. М. Оцінка розповсюдження поліморфізму C3435T гену MDR1 у населення України / Н. М. Левкович, Н. Г. Горovenko // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. – 2010. – № 19. – С. 282–292 (Levkovych N. Evaluation of distribution of polymorphisms C3435T of gene MDR1 in the population of Ukraine / N. Levkovych, N. Gorovenko // Actual Problems of Obstetrics and Gynecology, Clinical Immunology and Medical Genetics. – 2010. – N 19. – P. 282–292).
8. Майданник В. Г. Антибіотикотерапія позалікарняної пневмонії у дітей: огляд сучасних клінічних рекомендацій / В. Г. Майданник // Здоров'я України. – 2015. – № 1. – С. 13–16 (Maydannik V. Antibiotic therapy of community acquired pneumonia: review of current clinical guidelines / V. Maydannik // Child's Health. – 2015. – N 1. – P. 13–16).
9. Майданник В. Г. Гостра пневмонія у дітей: Клінічні варіанти перебігу, діагностика та лікування: навч. посіб. / В. Г. Майданник, О. І. Сміян, Т. П. Бинда. – Суми: Сумськ. держ. ун-т, 2009. – 156 с. (Maydannik V. Acute pneumonia in children: Clinical variants of flow, diagnosis and treatment: textbook / V. Maydannik, O. Smiyan, T. Bynda. – Sumy: Sumy State University, 2009. – 156 p.).
10. Медична генетика: підручник для студ. вищ. мед. (фармацевт.) навч. закладів III-IV рівнів акредитації / О. Я. Гречаніна, Г. Хоффманн, Р. В. Богатирьова [та ін.]; за ред. О. Я. Гречаніна [та ін.]. – К.: Медицина, 2007. – 534 с. (Medical genetics: textbook for students of higher medical (pharmaceutical) educational institutions III-IV levels of accreditation / O. Grechanina, G. Hoffmann, R. Bogatyrova [et al.]. – K.: Medicine, 2007. – 534 p.).
11. Молекулярно-генетичні основи і стратегія аналізу бронхіальної астми в дітей / Л. Я. Литвинець, О. Б. Синоверська, О. З. Гнатейко, Н. В. Виштак // Здоров'я ребенка. – 2012. – № 7. – С. 85–89 (Molecular genetic basis and strategy of analysis of asthma in children / L. Lytvynets, O. Synoverska, O. Gnateyko, N. Vishtak // Child's Health. – 2012. – N 7. – P. 85–89).
12. Павлишин Г. А. Окисний стрес у дітей раннього віку при негоспітальній пневмонії / Г. А. Павлишин, І. М. Сапак // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 4. – С. 25–28 (Pavlyshyn G. Oxidative stress in children

- of early age with community acquired pneumonia / G. Pavlyshyn, I. Sarapuk // *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. – 2012. – N 4. – P. 25–28).
13. Пішак В. П. Основи фармакогенетики / В. П. Пішак, Р. Є. Булик. – Чернівці : Медуніверситет, 2006. – 144 с. (Pishak V. Basics of pharmacogenetics / V. Pishak, R. Bulyk. – Chernivtsi : Medical University, 2006. – 144 p.).
  14. Полиморфизм генов біотрансформації ксенобіотиків GSTT1, GSTM1, CYP2E1 и CYP2C19 у больних atopическої бронхіальної астмою / Е. Ю. Брагіна, М. Б. Фрейдін, І. А. Тен, Л. М. Огородова // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 121–125 (Polymorphism of xenobiotic metabolism genes GSTT1, GSTM1, CYP2E1 and CYP2C19 in patients with atopic asthma / E. Bragina, M. Freydin, I. Ten, L. Ogorodova // *Bulletin SB RAMS*. – 2005. – N 3. – P. 121–125).
  15. Сарапук І. М. Клініко-патогенетичне і діагностичне значення апоптичної активності та окисного стресу при негоспітальній пневмонії у дітей раннього віку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.10 «Педіатрія» / Сарапук І. М. – Тернопіль, 2013. – 20 с. (Sarapuk I. M. Clinical and pathogenetic and diagnostic value apoptotic activity and oxidative stress in children of early age with community acquired pneumonia : autoref. dis. acquis. degree of candidate med. sciences : 14.01.10 / Sarapuk I. M. – Ternopil, 2013. – 20 p.).
  16. Цимбаліста О. Л. Корекція порушень прооксидантно-антиоксидантної системи у дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію / О. Л. Цимбаліста, Г. М. Ерстенюк, О. І. Гаврилук // *Перинатологія и педиатрія*. – 2011. – № 4. – С. 73–75 (Tsybalista O. Correction of violations of prooxidant-antioxidant system in children with complicated community-acquired pneumonia / O. Tsybalista, G. Erstenyuk, O. Gavrylyuk // *Perinatology and Pediatrics*. – 2011. – N 4. – P. 73–75).
  17. Шевчук О. В. Маркери гіпоксії та активності запалення в сироватці крові дітей з негоспітальною пневмонією в залежності від ризику летальності / О. В. Шевчук // *Вісник морфології*. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 398–402 (Shevchuk O. The markers of hypoxia and inflammation activity in the blood serum of children with community acquired pneumonia depending on the risk of mortality / O. Shevchuk // *Journal of Morphology*. – 2013. – Vol. 19, N 2. – P. 398–402).
  18. CAP in children / S. Esposito, M. F. Patria, C. Tagliabue [et al.] // *Europ. Respiratory Monograph : Community-Acquired Pneumonia*. – 2014. – N 63. – P. 130–139.
  19. Kimberly S. S. Community acquired pneumonia in children / S. S. Kimberly, L. H. Burton, M. G. Christa // *Amer. Fam. Physician*. – 2012. – Vol. 86, N 7. – P. 661–667.
  20. Pneumonia still responsible for one fifth of child deaths / World Health Organization // *Joint news release : WHO, UNICEF, GAVI Alliance*. – GENEVA, 2013. – Access mode : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/world-pneumonia-day-20131112/en/>.

Стаття надійшла до редакції журналу 14 листопада 2016 р.

## Пневмонії у дітей: фармакогенетичний аспект у виникненні важких форм і ускладнень захворювання (огляд літератури та опис клінічного випадку)

С. Л. Няньковський, Р. Н. Фуртак, М. С. Яцула, О. І. Шпичка

Наведено огляд літератури, присвячений проблемі пневмонії у дітей. Розглянуто фармакогенетичні аспекти біотрансформації лікарських засобів у виникненні важких форм та ускладнень пневмонії. Автори дійшли висновку, що дослідження генів, які беруть участь у розподілі, біотрансформації та виведенні токсичних продуктів розпаду лікарських препаратів, є перспективним і важливим компонентом патогенезу й відповідно діагностики та лікування пневмоній у дітей. Розглянуто опис клінічного випадку важкої пневмонії у дитини.

**Ключові слова:** пневмонія, діти, фармакогенетика, гени біотрансформації ксенобіотиків.

## Pneumonia in Children: Pharmacogenetic Aspect in the Appearance of the Severe Forms and Complications of the Disease (Literature Review and Clinical Case Presentation)

S. Nyankovskyy, R. Furtak, M. Yatsula, O. Shpychka

**Introduction.** Respiratory system diseases were and continue to be a topical problem of the medicine overall and pediatrics in particular. Pneumonia is the most serious disease that kills children under 5 years old globally, taking about 1 million lives every year.

**Purpose of the study.** To analyze the domestic and foreign literary sources of information dedicated to the role of pharmacogenetics in appearances of the severe forms and complications of pneumonia in children and also to describe a clinical case.

**Materials and research methods.** Content-analysis, methods of systemic and comparative analysis, bibliometric method of the actual scientific researches study about the role of pharmacogenetics in appearance of severe forms and pneumonia complications in children, analysis of a case of the disease of a particular patient who was under our observation. Source searching was done with the scientometric databases of medical information: PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate using key-words: pneumonia, children, pharmacogenetics, xenobiotic biotransformation genes. In all, 41 sources in English, Russian and Ukrainian languages were analyzed.

**Results of the analysis.** Pneumonia is an acute infectious inflammatory disease of the lung parenchyma, characterized by the infiltrative changes in lung tissue and respiratory failure.

A lot of microorganisms can be a reason for pneumonia occurrence. Among the most common bacteria pathogens are: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B, and among viruses it's Human respiratory syncytial virus.

Despite the timely diagnosis and an appropriate drug therapy the number of severe forms and complications of pneumonia is not being reduced. A lot of scientific studies of this topic during the last years are aimed at genetics exploration. Particularly, the area of pharmacogenetics is interesting and perspective part of it.

About 50 % of adverse responses to drugs are caused by the genetic factors. Study of pharmacogenetic impact can serve as a basis for a creation of the individualized approach to the choice of treatment tactics and to the dosage regime. Genetic polymorphisms of xenobiotic metabolism determines the division of people into groups that differ in their ability to metabolize drugs from insufficient to ultrafast metabolisers. Genetic polymorphisms of xenobiotic metabolism can be the reason for occurrence of severe forms and complications of various diseases, including pneumonia in children. These genes include: glutathione transferases (GSTM), O- and N-acetyltransferases (OAT, NAT1, NAT2) and others.

Among the proteins which affect the speed of excretion of the pharmacological agents the special place belongs to P-glycoprotein, encoded by the gene MDR1. The research results of different authors showed that genetic polymorphism of MDR1 can be an important factor that determines the predisposition to various diseases and resistance to treatment.

**Conclusions.** The researches of genes involved in the distribution, biotransformation and excretion of toxic products of decay of drugs, is a promising and important component of the pathogenesis and, accordingly, the diagnosis and treatment of pneumonia in children.

**Keywords:** pneumonia, children, pharmacogenetics, the genes of biotransformation of xenobiotics.