

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

8(104)/2019

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2019

ЛВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

07-09 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалMED»

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:

- Українське товариство реабілітаційної медицини
- Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України»
- Всеукраїнське об'єднання фізичних терапевтів
- Всеукраїнської асоціації клінічної хімії та лабораторної медицини
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Львівське обласне товариство неврологів
- Львівський міський дитячий алергологічний центр
- Львівський осередок ВГО «Асоціації перинатологів України»
- Львівський осередок Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики
- Осередок рентгенологів Львівщини
- Рада молодих лікарів Львівщини
- КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова»

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:



ПАРТНЕРИ ВИСТАВКИ:



Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

30 Гал-ЕКСПО®
ВІСЬМАНИЙ СЕЗОН
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
тел.: (032) 2971369, 2970628

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- V спеціалізована експозиція «Реабілітація»
- V спеціалізована експозиція «Медичний туризм»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 07 КВІТНЯ** Міжнародна науково-практична конференція «НЕВРОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ – НОВІ ТЕНДЕНЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ З ПОЗИЦІЇ МІЖДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ»
- 07 КВІТНЯ** Науково-практична конференція «АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ В УМОВАХ РЕФОРМУВАННЯ МЕДИЧНОЇ ГАЛУЗІ. СКЛАДОВІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ПОСЛУГ»
- 08 КВІТНЯ** Всеукраїнська науково-практична конференція «РЕПРОДУКТИВНІ АСПЕКТИ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ»
- 08 КВІТНЯ** Міжнародна науково-практична конференція «СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ»
- 08 КВІТНЯ** Семінар НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ В ПРОМЕНЕВІЙ ДІАГНОСТИЦІ
- 09 КВІТНЯ** Всеукраїнська науково-практична конференція «ДИТЯЧА АЛЕРГОЛОГІЯ ВЧОРА, СЬОГОДНІ І ЗАВТРА»
- 09 КВІТНЯ** ПРАКТИЧНИЙ МАЙСТЕР-КЛАС ПО НОВІТНІМ ТЕХНОЛОГІЯМ В ГАЛУЗІ РЕАБІЛІТАЦІЇ

www.galexpo.com.ua/galmed

www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води

ХЬЮМЕР
ДЛЯ М'ЯКОГО
ПРОМИВАННЯ
НОСА
100%
МОРСЬКА ВОДА

№1 ВИБІР РОКУ 2013
№1 ВИБІР РОКУ 2014
№1 ВИБІР РОКУ 2015
№1 ВИБІР РОКУ 2016
№1 ВИБІР РОКУ 2017

**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**

ХЬЮМЕР
ДЛЯ ЗАКОРИЖЕНОГО
НОСИ
100%
МОРСЬКА ВОДА
ГІПЕРТОНІЧНИЙ

ХЬЮМЕР
ДЛЯ М'ЯКОГО
ПРОМИВАННЯ
НОСА
100%
МОРСЬКА ВОДА
РІЗНИЙ 150 мл
ДЛЯ ДІТЕЙ

ХЬЮМЕР
ДЛЯ М'ЯКОГО
ПРОМИВАННЯ
НОСА
100%
МОРСЬКА ВОДА
РІЗНИЙ 150 мл
ДЛЯ ДОРОСЛИХ

Реклама медичних виробів Хьюмер 050 Гіпертонічний, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 150 для дітей. Декларації відповідності №H050/01/UA* №H150/01/UA.
Виробник «Лабораторія УРГО», Франція. Є протипоказання.
«Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» є переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 роках.

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

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

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 612 from May 7, 2019 and No. 1301 from October 15, 2019, the journal «Modern Pediatrics. Ukraine» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category B**.

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.10 from 11.12.2019

Passed for printing 27.12.2019

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.28.12/01 from 28.12.2019
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

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

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

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

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

Kyiv 2019

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

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

Наказами МОН України від 07.05.2019 № 612 та від 15.10.2019 № 1301 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до категорії Б Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 11.12.2019, протокол №10

Підписано до друку 27.12.2019 р.

Адреса для листування:

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

Формат 60х90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 28.12/01 від 28.12.2019
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-принт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2019
© Бахтіярова Д.О., 2019

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

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

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

Київ 2019

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

8(108)/2019

ЗМІСТ

ПОЗИЦІЙНИЙ ЛИСТ

**Офіційна позиція ГС «Українська Академія
Педіатричних спеціальностей»
Щодо потенційної небезпеки використання
електронних сигарет дітьми та підлітками**

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Костюкова Д.М., Шунько Є.Є.,
Бабінцева А.Г., Кончаковська Т.В.*
**Особливості клініко-
електроенцефалографічної діагностики судом
у передчасно народжених дітей**

Клименко Т.М., Косенко К.О.
**Прогнозування перебігу раннього неонатального
сепсису у передчасно народжених дітей**

Банадига Н.В.
**Анемічний синдром у дітей: кризь призму
педіатричних та гематологічних проблем**

*Лисиця Ю.М., Пипа Л.В.,
Свістільнік Р.В., Одарчук І.В.*
**Клінічні «маски» соматоформних розладів
кардіореспіраторної системи і больових та
неспецифічних соматоформних розладів,
асоційованих з афективними станами, у дітей**

Кушніренко С.В., Іванов Д.Д.
**Ренопротекція у дітей із вродженими вадами
розвитку нирок і сечових шляхів**

*Коноплицька А.П., Антонець В.А., Руденко Г.М.,
Ониськова О.В., Чорнопищук Н.П., Русак С.О.,
Маланіна Т.Л., Ковальчук К.П.*
**Клінічні особливості патології органів травлення
у дітей Вінницької та Житомирської областей**

CONTENT

MISSION STATEMENT

6 **Official Statement of Ukrainian Academy
of Pediatric Specialties «Concerning about
the Potential Hazards of Using of Electronic
Cigarettes to Children and Adolescents»**

ORIGINAL ARTICLES

9 *Kostiukova Dariia, Shunko Yelyzaveta,
Babintseva Anastasia, Konchakovska Tetiana*
**The features of clinical
and electroencephalographic diagnosis
of seizures in preterm infants**

19 *Klymenko T.M., Kosenko K.O.*
**Predicting the course of early onset
neonatal sepsis in preterm infants**

24 *Banadyha N.V.*
**Anemic syndrome in children: through the prism
of pediatric and hematological problems**

33 *Lysytsia Yu.N., Pypa L.V.,
Svistilnik R.V., Odarchuk I.V.*
**Clinical «masks» of somatoform disorders
of the cardiorespiratory system and pain
and non-specific somatoform disorders
in children associated with affective states**

41 *Kushnirenko S.V., Ivanov D.D.*
**Renoprotection in children
with congenital anomalies of kidney and urinary tract**

48 *Konopliitska A.P., Antonets V.A., Rudenko G.M.,
Oniskova O.V., Chornopyshchuk N.P.,
Rusak S.O., Malanina T.L., Kovalchuk K.P.*
**Clinical features of pathology of digestive organs
in children of Vinnytsia and Zhytomyr regions**

Клименко Х.П., Надрага О.Б.
**Синдром тонзиліту у дітей
з гострою Епштейн—Барр вірусною інфекцією**

ОГЛЯДИ

Буднік Т.В.
**Мікробно-запальні захворювання органів
сечової системи у дітей**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дорош О.І., Стегницька М.В., Петрончак О.А.,
Селезньов О.О., Мих А.М., Мелько І.П.,
Скалецька Н.М., Середич Л.П.
**Хвороба Кікучі—Фуджимото: особливості
діагностики та клінічного перебігу**

Чумаченко Н.Г., Марушко Т.Л.,
Головченко О.В., Фисун В.М., Марушко Р.В.
**Рецидивний перихондрит як дебютна «маска»
гострого лімфобластного лейкозу у дитини
раннього віку (клінічний випадок)**

Булат Л.М., Лисунець О.В., Дідик Н.В.
**Клінічний випадок ниркового ускладнення
інфекції верхніх дихальних шляхів у передчасно
народженої дитини грудного віку**

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Визначення, класифікація,
діагностика та лікування гострої кропив'янки
у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах**

52 Klymenko Kh., Nadraga A.
**Tonsillitis syndrome in children
with acute Epstein—Barr viral infection**

REVIEWS

57 Budnik T.V.
**Microbial inflammatory diseases
of the urinary system in children**

CLINICAL CASE

71 Dorosh O.I., Stignitsky M.V., Petronchak O.A.,
Seleznyov A.A., Mykh A.M., Melko I.P.,
Skaletska N.M., Seredych L.P.
**Kikuchi—Fujimoto disease:
features of diagnosis and clinical course**

83 Chumachenko N.G., Marushko T.L.,
Golovchenko O.V., Fisun V.N., Marushko R.V.
**Recurrent perichondritis as a debut «mask»
of acute lymphoblastic leukemia
in a young child (clinical case)**

89 Bulat Leonid, Lysunets Oksana, Didyk Natalia
**The kidney complication
of upper respiratory tract infection
in preterm child of breast-feeding age**

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

94 **Definition, Classification, Diagnosis
and Treatment of Acute Urticaria.
Evidence-based clinical guidelines**

УВАГА!

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

Офіційна позиція

ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»

Щодо потенційної небезпеки використання електронних сигарет дітьми та підлітками

**Марина Маменко, Іванна Романкевич,
Людмила Раковська, Федір Лапій, Олександр Катілов**

Марина Маменко, д.мед.н., професор, декан педіатричного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика, Голова правління ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»

Іванна Романкевич, к.мед.н., асистент Центру симуляційних методів навчання НМАПО імені П.Л. Шупика, секретар ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»

Людмила Раковська, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №2 ХНУ імені В.Н. Каразіна, заступник Голови правління ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей», віце-президент ГО «Східноукраїнська академія педіатрії»

Федір Лапій, к.мед.н., доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології, голова комітету з вакцинації ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»

Олександр Катілов, к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб ВНМУ імені М.І. Пирогова, співголова ГО «Подільська спілка педіатрів»

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів щодо позиції та підтримують всі її положення.

На даний момент вся світова медична спільнота обговорює проблеми ураження легень у споживачів електронних сигарет (е-сигарет) та вейпінг-продуктів. Ці продукти із самого початку позиціонувались як безпечні, але отримані результати останніх досліджень вказують на існування несподіваної проблеми загрози здоров'ю. Нетривалі спостереження свідчать про те, що медичні ризики існують і при вживанні е-сигарет також. Це викликає суттєве занепокоєння, враховуючи, що е-сигарети набули великого поширення серед підлітків та молодих людей, в тому числі в Україні. Найбільш небезпечним ускладненням є розвиток ураження легень, пов'язаного з вживанням е-сигарет або вейпінг-продуктів (e-cigarette, or vaping product use associated lung injury, EVALI). Ще одним негативним наслідком вживання е-сигарет у підлітків є підвищення ризику паління традиційних сигарет.

На основі сучасних наукових даних було сформульовано 7 рекомендацій ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей» щодо регулювання вживання е-сигарет та вейпінг-продуктів.

Ключові слова: е-сигарети, EVALI, вейпінг, підлітки.

Official Statement of Ukrainian Academy of Pediatric Specialties

«Concerning about the Potential Hazards of Using of Electronic Cigarettes to Children and Adolescents»

Maryna Mamenko, Ivanna Romankevych, Liudmyla Rakovska, Fedir Lapii, Oleksandr Katilov

Abstract

All medical society discusses the problems of lung injuries in users of e-cigarettes and vaping products now. These products were presented as safe from the beginning, but results of recent scientific researches have shown unexpected health threats. Short observations reveal that there are medical risks of using e-cigarettes as well. The biggest concerns are due to big popularity and widespread of e-cigarettes among teens and young adults including Ukraine. The most dangerous complication is the development of e-cigarette, or vaping product use associated lung injury (EVALI). Another big negative consequence of using e-cigarette among adolescent is the increased risk of smoking traditional cigarettes.

Ukrainian Academy of Pediatric Specialties made 7 recommendations on the regulation of using e-cigarettes and vaping products that are based on actual scientific data.

Key words: e-cigarette, EVALI, vaping, teenagers.

Вступ

У новому столітті перед нами постають нові медичні проблеми, які кидають виклики з розуміння їхніх можливих причин виникнення, діагностики, лікування та, найголовніше, попередження наступних випадків. Так, активне та широке використання електронних сигарет (е-сигарети), або вейпінг (від англ. «vaping» — «паління пари», «паріння», з використанням електронної сигарети чи подібного пристрою), які з'явилися на ринку у 2003 році, набуло популярності в нашій країні протягом останніх 5 років. Електронні сигарети позиціонувались як менш шкідливі порівняно з палінням традиційного тютюну, але 23 серпня 2019 року в США була зареєстрована перша смерть, пов'язана з вейпінгом.

Ми вважаємо дуже важливим обговорення проблеми паління та використання е-сигарет та вейпінг-продуктів серед дітей у нашій країні та медичних ризиків, які з цим пов'язані. Ми намагаємось привернути увагу медичної спільноти до необхідності консультування дітей, підлітків та їхніх батьків щодо ризиків вейпінгу для здоров'я, а також включення до переліку можливих захворювань дихальної системи ураження легень, пов'язане з вживанням е-сигарет або вейпінг-продуктів, у дітей із досвідом використання е-сигарет.

Електронні сигарети

Електронні сигарети — це електронні пристрої, які генерують пар для вдихання шляхом нагріву спеціальної рідини (е-рідина), яка містить нікотин, канабіас, інші ароматичні речовини та розчинник. Існують чотири генерації е-сигарет, з яких третя та четверта є найбільш популярними. Е-рідина є заправкою для е-сигарет та, в залежності від виробника, може містити пропіленгліколь, гліцерин, нікотин, ароматизатори, метали та добавки [6]. Існують міжнародні стандарти до сертифікації е-сигарет, які передбачають наявність системи захисту або блокування від використання дітьми, уникнення ризику забруднення зовнішнього середовища [2]. Однак на ринку е-сигарет наявний широкий асортимент несертифікованої продукції, яка є дешевшою, а відтак — більш привабливою для споживачів.

Медичні ризики та ускладнення, що пов'язані з використання електронних сигарет

Е-сигарети створювались як спосіб зменшення шкідливого впливу паління на організм курців та людей, які їх оточують, залежності від нікотинвмісних продуктів та зменшення кількості споживачів нікотину. Проте нетривалі спостереження за впливом е-сигарет на здоров'я людини вже свідчать про їх шкідливість. Використання е-сигарет стало найбільш поширеним серед дітей та молодих людей [7]. За даними різних опитувань, проведених у США та Канаді, щонайменше 1 з 4-х учнів 12 класу палить е-сигарету хоча б 1 раз на місяць. Схожим чином виглядає і ситуація зі споживання е-сигарет в Україні. Так, за даними Глобального опитування молоді щодо вживання тютюну (GYTS), 18,4% підлітків в нашій країні є актуальними споживачами електронних сигарет [1]. Занепокоєння викликає ще і той факт, що порядок продажу е-сигарет в Україні не врегульований на законодавчому рівні, тому неповнолітні мають вільний доступ до вейпінг-продуктів.

Досвід споживання е-сигарет є нетривалим порівняно з традиційними сигаретами, тому для остаточних висновків потрібне накопичення бази даних та проведення системного аналізу. Але вже існують відомості про потенційний розвиток залежності, збільшення частоти нападів астми та рефлекторного кашлю, гострої ендотеліальної дисфункції, тахікардії, зростання артеріального тиску та канцерогенез у споживачів е-сигарет [6]. Більш того, їх використання збільшує ризик паління традиційних сигарет серед дітей та молодих людей [6,7].

Окрім цього, на даний момент описано специфічне ускладнення у споживачів е-сигарет — ураження легень, пов'язане з вживанням е-сигарет або вейпінг-продуктів (e-cigarette, or vaping product use associated lung injury, EVALI), або «попкорнові» легені (popcorn lung) — ураження, яке розвивалось у працівників фабрик з виготовлення попкорну внаслідок вдихання ароматизаторів [5].

Станом на грудень 2019 року в США зареєстровано 54 смерті від EVALI та 2506 госпіталізацій, спричинених ураженням. Важливо зазначити, що 16% усіх госпіталізованих були діти віком до 18 років, 38% — молоді люди віком 18–24 роки. Зафіксований наймолодший пацієнт з «попкорновими» легенями мав вік 13 років [7]. В Україні така статистика, на жаль, відсутня [5]. Спалах EVALI розпочався в червні 2019 року. Різке зростання кількості випадків даної патології пов'язують із

використанням вейпінг-продуктів, що були придбані в неофіційних магазинах, або на вулиці чи від сторонніх осіб [7].

Не ідентифіковано конкретного причинного фактора чи факторів розвитку ураження; також не встановлено, як і чому патологія розвивається, хоча з високою ймовірністю однією з причин розглядається токоферол ацетат (вітамін Е), який при вдиханні може мати інший ефект на організм, ніж при вживанні усередину. Іншою потенційною причиною названий тетрагідроканабіоїд [7].

Симптоми EVALI є неспецифічними: кашель, задишка, біль у грудях, підвищення температури тіла, нудота, блювота та пронос, що ускладнює диференційну діагностику його з вірусними та бактеріальними ураженнями легень [3].

Діагноз EVALI може бути виставлений за наступними критеріями:

- споживання е-сигарет або вейпінг-продуктів за 90 днів до початку перших симптомів;
- вогнищеві інфільтративні зміни в легенях, що межують із нормальною легеневою тканиною, за результатами рентгенографії або комп'ютерної томографії органів грудної клітки;
- відсутність будь-якого іншого захворювання легень, що підтверджено негативними результатами лабораторних та інструментальних досліджень.

Існують додаткові ризики травмування та опіків від вибуху акумуляторів пристрою та батарей низької якості при неправильному їх використанні чи зберіганні [6].

Висновки

Усі тютюнові вироби є небезпечними для здоров'я людини. І, хоча на даний момент ще неможливо узагальнити потенційні ризики вейпінгу, накопичені дані останніх років свідчать про наявність широкого спектра негативних наслідків для здоров'я людини, сприяння розвитку залежності та підвищення ризику використання звичайних сигарет серед дітей та молоді.

Робоча група Української Академії Педіатричних спеціальностей пропонує використовувати наступні **рекомендації**:

1. Продаж е-сигарет та вейпінг-продуктів повинен бути заборонений особам віком молодше 18 років, а продаж повнолітнім здійснюватися лише за наявності документу, який засвідчує вік.
2. Прирівняти е-сигарети, їх використання та рекламу до традиційних сигарет та внести відповідні доповнення у чинне законодавство України.
3. Рекомендація щодо припинення використання е-сигарет та вейпінг-продуктів не є закликом до повернення до паління традиційних тютюнових виробів.
4. Вживання е-сигарет повнолітніми не повинне відбуватися у присутності дітей.
5. Вживання е-сигарет та вейпінг-продуктів повнолітніми потребує ретельного медичного контролю стану здоров'я, особливо дихальної системи.
6. При виникненні симптомів респіраторного захворювання у людини з історією вживання е-сигарет та вейпінг-продуктів слід негайно звернутися до лікаря.
7. Кожний лікар, який працює з підлітками, а також вагітними жінками, повинен під час медичного консультування обговорювати ризики для здоров'я, що пов'язані з вживанням е-сигарет.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

-
1. Поширеність дитячого куріння в Україні зменшилась на 43% за останні 12 років. <http://tobaccocontrol.org.ua/news/poshirenist-ditiachoghokurinnia-v-ukraini-zmenshilas-na-43-za-ostanni-12-rokiv>;
 2. Electronic cigarettes. https://ec.europa.eu/health/tobacco/ecigarettes_en.
 3. E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury (EVALI). <https://www.yalemedicine.org/conditions/evali/>.
 4. Facts and fiction on e-cigs. EUPHA. https://eupha.org/repository/advocacy/EUPHA_facts_and_fiction_on_e-cigs
 5. Popcorn lung: Teen first case of life-threatening vaping injury. <https://theconversation.com/popcorn-lung-teen-first-case-of-life-threatening-vaping-injury-127491>
 6. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Report of The National Academy of Science, Engineering and Medicine. January 23, 2018.
 7. Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html
-

УДК 616-053.32-072.7:612.82

Д.М. Костюкова^{1,2}, Є.Є. Шунько², А.Г. Бабінцева³, Т.В. Кончаковська²

Особливості клініко-електроенцефалографічної діагностики судом у передчасно народжених дітей

¹Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):9-18; doi 10.15574/SP.2019.104.9

For citation: Kostyukova Daria, Shunko Yelyzaveta, Babintseva Anastasia, Konchakovska Tetiana. (2019). The features of clinical and electroencephalographic diagnosis of seizures in preterm infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 9-18. doi 10.15574/SP.2019.104.9

Неонатальні судоми є найбільш розповсюдженими невідкладними пароксизмальними станами у пацієнтів відділень інтенсивної терапії та виходження передчасно народжених дітей.

Мета: визначити клінічні та електроенцефалографічні ознаки судом у передчасно народжених дітей з пароксизмальними станами з урахуванням гестаційного віку при народженні та постменструального віку у динаміці лікування.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-нейрофізіологічне обстеження 90 передчасно народжених дітей (I група — 29 дітей з гестаційним віком 24–28 тижнів, II група — 45 дітей з гестаційним віком 29–32 тижні, III група — 16 дітей з гестаційним віком 33–36 тижнів).

Результати. Передчасно народжені діти груп дослідження мали прояви поєднаної перинатальної патології, серед якої частота гіпоксично-ішемічної енцефалопатії складала у I групі 24,1%, у II групі — 33,3%, у III групі — 37,5%, $p > 0,05$. За даними нейромоніторингу у дітей груп дослідження превалювали електрографічні (відповідно 31%, 42% та 43,6%, $p > 0,05$), клонічні (24,1%, 20% та 25%, $p > 0,05$) та секвенційні (10,3%, 9% та 12,5%, $p > 0,05$) судоми.

Динаміка клініко-електроенцефалографічного обстеження передчасно народжених дітей відповідно до зростання постменструального віку показала поступове зменшення частоти електроклінічних судом (у I групі — з 89,7% до 3,4%, $p < 0,0001$; у II групі — з 60% до 7%, $p < 0,0001$; у III групі — з 75% до 6,3%, $p = 0,0001$) та збільшення частоти електрографічних судом (відповідно з 6,9% до 44,9%, $p = 0,0011$; з 15,6% до 27%, $p > 0,05$; з 6,3% до 44%, $p > 0,05$). У скоригованому віці 1,5–3 місяці судоми зберігалися лише у 24,1% дітей I групи, у 15,5% дітей II групи та у 25% III групи ($p > 0,05$) з превалюванням електрографічних судом. Динамічний комплексний нейромоніторинг дав змогу своєчасно провести корекцію протисудомної терапії, що сприяло збільшенню частки дітей без проявів судом.

Висновки. Висока частота судом, як одного з основних проявів пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей, та тривале збереження електрографічних судом впродовж перших місяців постнатального життя визначають необхідність проведення комплексного нейромоніторингу з включенням стандартної електроенцефалографії впродовж перших трьох місяців скоригованого віку для об'єктивної оцінки неврологічного статусу та своєчасної діагностики судомного синдрому, призначення або корекції терапевтичного комплексу.

Діти обстежені після отримання письмової згоди батьків з дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження Комісією з питань біомедичної етики НМАПО імені П.Л. Шупика.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: передчасно народжені діти, неонатальні судоми, стандартна електроенцефалографія.

The features of clinical and electroencephalographic diagnosis of seizures in preterm infants

Daria Kostyukova^{1,2}, Yelyzaveta Shunko², Anastasia Babintseva³, Tetiana Konchakovska²

¹National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

³Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Neonatal seizures are the most common emergency paroxysmal conditions in patients of the neonatal intensive care units.

The aim of the study: to determine clinical and electroencephalographic signs of seizures in preterm infants with paroxysmal conditions, taking into account gestational age at birth and post-menstrual age in the dynamics of treatment.

Materials and methods. Complex clinical and neurophysiological examination of 90 premature babies was conducted (group I—29 children with gestational age 24–28 weeks, group II — 45 children with gestational age 29–32 weeks, group III — 16 children with gestation age 33–36 weeks).

Results. Preterm infants of the study groups had manifestations of combined perinatal pathology, among which the incidence of perinatal CNS lesions was 24.1% in group I, 33.3% in group II and 37.5% in group III. According to neuromonitoring data, electrographic (31%, 42% and 43.6%, $p > 0.05$), clonic (24.1%, 20% and 25%, $p > 0.05$) and sequential (10.3%), seizures predominate (9%, 12.5%, $p > 0.05$).

Dynamics of clinical and electroencephalographic examination of preterm infants according to the increase postmenstrual age showed a gradual decrease in the frequency of electroclonic seizures (in group I — from 89.7% to 3.4%, $p < 0.0001$; in group II — from 60% to 7%, $p < 0.0001$; in group III — from 75% to 6.3%, $p = 0.0001$) and an increase in the frequency of electrographic seizures (from 6.9% to 44.9%, $p = 0.0011$; from 15.6% up to 27%, $p > 0.05$; from 6.3% to 44%, $p > 0.05$). At the corrected age of 1.5–3 months postpartum, convulsions persisted only in 24.1% of cases of group I, in 15.5% of cases of group II and in 25% of group III, $p > 0.05$) with the prevalence of electrographic seizures. Dynamic comprehensive neuromonitoring allowed for timely adjustment of anti-convulsant therapy, which increased the proportion of children without convulsions.

Conclusions. High frequency of seizures, as one of the main manifestations of paroxysmal conditions, preterm infants and long-term preservation of electrographic seizures during the first months of postpartum life determine the need for complex neuromonitoring with the inclusion of standard electroencephalography during the first 3 months of corrected age and objective age diagnosis, correction of therapeutic complex.

The children were examined after obtaining the written consent of the parents, following the basic ethical principles of scientific medical research and approval of the research program by the Commission on Biomedical Ethics of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: preterm infants; neonatal seizures; standard electroencephalography.

Особенности клинико-электроэнцефалогической диагностики судорог у преждевременно рождённых детей

Д.Н. Костюкова^{1,2}, Е.Е. Шунько², А.Г. Бабинцева², Т.В. Кончаковская²

¹Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДИТ», г. Киев, Украина

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

³ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Неонатальные судороги являются наиболее распространёнными неотложными пароксизмальными состояниями у пациентов отделений интенсивной терапии новорождённых детей.

Цель: определить клинические и электроэнцефалографические признаки судорог у преждевременно рождённых детей с пароксизмальными состояниями с учётом гестационного возраста при рождении и постменструального возраста в динамике лечения.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-нейрофизиологическое обследование 90 преждевременно рождённых детей (I группа — 29 детей с гестационным возрастом 24–28 недель, II группа — 45 детей с гестационным возрастом 29–32 недели, III группа — 16 детей с гестационным возрастом 33–36 недель).

Результаты. Преждевременно рождённые дети групп исследования имели проявления комплексной перинатальной патологии, среди которой частота гипоксически-ишемической энцефалопатии составила в I группе 24,1%, во II группе — 33,3%, в III группе — 37,5%, $p > 0,05$. По данным нейромониторинга у детей групп исследования преобладали электрографические (соответственно 31%, 42% и 43,6%, $p > 0,05$), клонические (24,1%, 20% и 25%, $p > 0,05$) и секвенционные (10,3%, 9% и 12,5%, $p > 0,05$) судороги.

Динамика клинико-энцефалографического обследования преждевременно рождённых детей соответственно с возрастанием постменструального возраста показала постепенное уменьшение частоты электроклинических судорог (в I группе — от 89,7 до 3,4%, $p < 0,0001$; во II группе — от 60 до 7%, $p < 0,0001$; в III группе — от 75% до 6,3%, $p = 0,0001$) и увеличение частоты электрографических судорог (соответственно от 6,9% до 44,9%, $p = 0,0011$; от 15,6% до 27%, $p > 0,05$; от 6,3% до 44%, $p > 0,05$). В скорректированном возрасте 1,5–3 месяца судороги сохранялись только у 24,1% детей I группы, у 15,5% детей II группы и у 25% III группы ($p > 0,05$) с преобладанием электрографических судорог. Динамический комплексный нейромониторинг позволил своевременно провести коррекцию противосудорожной терапии, что способствовало увеличению доли детей без проявлений судорог.

Выводы. Высокая частота судорог, как одного из основных проявлений пароксизмальных состояний у преждевременно рождённых детей, и длительное сохранение электрографических судорог в течение первых месяцев постнатальной жизни определяют необходимость проведения комплексного нейромониторинга с включением стандартной электроэнцефалографии на протяжении первых трех месяцев скорректированного возраста для объективной оценки неврологического статуса и своевременной диагностики судорог, назначения или коррекции терапевтического комплекса.

Дети обследованы после получения письменного согласия родителей с соблюдением основных этических принципов проведения научных медицинских исследований и одобрения программы исследования Комиссией по вопросам биомедицинской этики НМАПО имени П.Л. Шупика.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: преждевременно рождённые дети; неонатальные судороги; стандартная электроэнцефалография.

Вступ

Передчасні пологи є однією з провідних причин захворюваності та смертності новонароджених та дітей раннього віку [15]. Ускладнення передчасних пологів пов'язані з незрілістю систем органів новонароджених, які ще не готові підтримувати позаматкове життя. Порушення адаптації організму передчасно народженої дитини до умов зовнішнього середовища чинить важливий вплив на короткострокові та довгострокові наслідки неврологічного розвитку та здоров'я немовляти. На формування патологічних наслідків передчасного народження також впливають фактори позаматкового середовища, зокрема терапевтичні заходи та медикаментозне навантаження, яке отримують діти в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) [5].

Епілептичні та неепілептичні пароксизмальні стани неонатального періоду займають одне з перших місць у клінічних проявах захворюваності передчасно народжених дітей. Дані стани визначаються як раптові транзиторні події, що супроводжуються зміною свідомості, поведінки, м'язового тону, дихального патерну та/або кольору шкіри, наявністю мимовільних рухів [2]. Частка немовлят, у яких виникають

пароксизмальні стани, становить 8,4% у віці до одного року, в той час як поширеність саме епілептичних станів є невисокою [6]. Передчасно народжені діти та діти з низькою оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині життя мають значно вищий ризик виникнення пароксизмальних станів на першому році життя [6].

Найбільш розповсюдженими невідкладними пароксизмальними станами у пацієнтів ВІТН є неонатальні судоми. Вони виникають у період до 28 днів життя та пов'язані з високою смертністю й захворюваністю у новонароджених дітей [11,23]. У передчасно народжених дітей ризик розвитку судом обернено пропорційний гестацийному віку (ГВ) та масі тіла дитини при народженні [34]. Частота виникнення неонатальних судом у дітей з дуже малою масою тіла при народженні (менше 1500 г) становить 1,9–5,8% за даними популяційних досліджень [20,21,26] та 3,9–48,0% за даними одноцентрових досліджень [16,27,28,30,33]. Більшість епідеміологічних досліджень ідентифікують лише клінічні судоми, а точна частота електрографічних судом (без клінічних симптомів) поки невідома [19].

У 2017 році на пропозицію робочої групи Міжнародної протиепілептичної ліги (Internat-

tional League Against Epilepsy, ILAE) з неонатальних судом була створена модифікована класифікація судом та епілепсії. Запропонована система класифікації підкреслює важливу роль методу електроенцефалографії (ЕЕГ) у діагностиці судом у новонароджених. Оскільки судоми у даних пацієнтів часто є лише електрографічними, без клінічних ознак, вони включені до запропонованої класифікації, і навпаки — клінічні стани без кореляції з даними ЕЕГ не включені до класифікації [24].

Характерною ознакою судом у новонароджених є явище електроклінічної дисоціації: судоми можуть бути електроклінічними, електрографічними або лише клінічними [35]. Судоми називаються електроклінічними у разі збігу клінічних проявів судом з ЕЕГ-змінami; клінічними — за наявності клінічних ознак судом без виявлення одночасних змін за даним ЕЕГ; електрографічними — за наявності лише змін за даними ЕЕГ без клінічних ознак [8,29,32]. У новонароджених дітей залишається не вирішеним питання, чи насправді клінічні судоми мають епілептичне походження [24,27]. На разі отримано докази, що електрографічні судоми мають такий самий негативний вплив на подальший розвиток, як і електроклінічні судоми, що визначає необхідність контролю та лікування даних станів [22]. Удосконалення комплексної діагностики судомного синдрому у передчасно народжених дітей дає можливість підвищити ефективність лікування у гострому періоді, а також попередити формування важкої неврологічної патології у подальшому житті [18,24,31].

Мета дослідження: визначити клінічні та ЕЕГ-ознаки судом у передчасно народжених дітей з пароксизмальними станами з урахуванням ГВ при народженні та постменструального віку (ПМВ) у динаміці лікування.

Матеріал і методи дослідження

Проведено одноцентрове проспективне когортне дослідження, під час якого обстежено 90 передчасно народжених дітей, які лікувалися у відділенні інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ, Україна) протягом 2016–2019 років.

Критерії включення: ГВ дітей при народженні від 24 тижнів до 36 тижнів; маса тіла при народженні більше 500 г та менше 2500 г; наявність у дитини клінічних проявів пароксизмальних станів у вигляді раптових, короткочасних подій із зміною свідомості, поведінки, мимовільних рухів, зміни м'язового тону,

дихального патерну та/або кольору шкіри, що чергувалися з періодами, протягом яких симптоми не виникали.

Критерії виключення: ГВ дітей при народженні менше 24 тижнів та більше 37 тижнів; маса тіла при народженні менше 500 г та більше 2500 г.

Розподіл передчасно народжених дітей на групи дослідження проведено відповідно до ГВ при народженні. Першу групу (I) дослідження склали 29 дітей з ГВ 24–28 тижнів, другу групу (II) — 45 дітей з ГВ 29–32 тижні, третю групу (III) — 16 дітей з ГВ 33–36 тижнів. Такий розподіл зумовлений еволюційними змінами фонові активності ЕЕГ під час різних поведінкових станів у дітей різного ГВ, за даними R.J. Ellingson та співавт. (1982) [12], J.W. Britton та співавт. (2016) [9].

Під час дослідження проводилося клінічне обстеження передчасно народжених дітей відповідно до міжнародних та національних рекомендацій. Оцінка ступеня морфо-функціональної зрілості дітей та відповідності антропометричних показників ГВ здійснена за шкалою Баллард та перцентильними таблицями. Діти виходжувалися відповідно до індивідуалізованої програми догляду та оцінки розвитку новонароджених (The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program, NIDCAP) [4].

Стандартна ЕЕГ проводилась біля ліжка дитини електроенцефалографічним комп'ютерним комплексом BRAINTEST (ТУ У 33.1-30428373-2002, DX-системи (м. Харків); свідоцтво про державну реєстрацію №7065/2007) згідно з міжнародною системою розміщення електродів «10–20» у кількості 12 електродів з референтним електродом А1-А2, з використанням монополярного монтажу (Fp1-A1, F3-A1, F7-A1, T5-A1, C3-A1, O1-A1, Fp2-A2, F4-A2, F8-A2, T6-A2, C4-A2, O2-A2) та додатково біполярного монтажу (Fp1-F7, Fp1-F3, T5-O1, F3-C3, C3-O1, Fp2-F8, Fp2-F4, T6-O2, F4-C4, C4-O2). Тривалість дослідження становила від 40 хвилин до 6 годин, кількість обстежень — від 3 до 5, відповідно до клінічних особливостей пароксизмальних станів та результатів лікування.

Програма дослідження передбачала етапність обстеження дітей з відповідною корекцією лікувального комплексу, у тому числі протисудомної терапії. На першому етапі обстеження проводилися виявлення та ідентифікація типу судом та призначення протисудомної терапії з подальшим клініко-електрографічним моні-

Таблиця 1

Характеристика груп дослідження

Показник	I група (n=29)	II група (n=45)	III група (n=16)
ГВ, тиждень	26,8±0,21	30,3±0,16°	34,3±0,31♦#
Маса тіла при народженні, г	1015,1±32,5	1439,4±49,4°	2048,3±138,4♦#
Довжина тіла при народженні, см	36,2±0,5	39,4±0,51°	44,3±1,4♦#
Стать чоловіча, n (%)	17 (58,6)	22 (48,9)	8 (50,0)

Примітки: ° — статистично значущі відмінності між I та II групами, $p < 0,017$; ♦ — статистично значущі відмінності між I та III групами, $p < 0,017$; # — статистично значущі відмінності між II та III групами, $p < 0,017$. Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

торингом через кожні 3–4 тижні дітям з електроклінічними та електрографічними судомами (у дітей I групи — 5 разів, у дітей II групи — 4 рази, у дітей III групи — 3 рази) з подальшою відміною або корекцією протисудомних препаратів.

Лікування судом в неонатальному періоді проводилося згідно з національними та міжнародними протоколами [1,25]. Препаратом першої лінії призначався фенobarбітал (пероральна форма), за його неефективності у динаміці лікування — леветирацетам у вікових дозах. Підбір дози препаратів здійснювався з урахуванням критеріїв клініко-електроенцефалографічної ефективності та під контролем концентрації рівня фенobarбіталу у сироватці крові пацієнтів.

Усі діти, які отримували лікування після виписки, спостерігались у кабінеті катамнезу з елементами системи раннього втручання НДСЛ «ОХМАТДИТ» та своєчасно скеровувались до неврологічних відділень і реабілітаційних установ.

Програма дослідження була схвалена Комісією з питань біомедичної етики НМАПО імені П.Л. Шупика, а діти були обстежені після отримання письмової згоди батьків, з дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень.

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро—Уїлка $> 0,05$) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера, кількісних показників з нормальним розподілом — з використанням t-критерію Стюдента. Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні. Рівень статистичної значущості при множинному порівнянні показників I, II та III груп дослідження становив $p < 0,017$, при парному

порівнянні показників у межах однієї групи — $p < 0,05$. Критичний рівень значущості розраховано за формулою: $p = 1 - 0,95^n$, де n — кількість порівнянь.

Результати дослідження та їх обговорення

Враховуючи, що основною ознакою, що формує групу, було обрано ГВ дітей при народженні, групи дослідження статистично значущо відрізнялися за ГВ та масою тіла при народженні, але були подібними за гендерною ознакою. Характеристика груп дослідження за середніми значеннями ГВ, маси та довжини тіла дітей при народженні, гендерною належністю наведена у таблиці 1.

Оскільки нами був використаний методологічний підхід, який передбачав розподіл дітей за ГВ при народженні, нозологічна структура перинатальної патології була неоднорідною, а перелік соматичної патології у дітей груп дослідження представлено відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (табл.2).

Структура соматичної патології у дітей I групи дослідження була представлена в основному БЛД (58,6%), вродженою пневмонією (31,0%), НЕК (27,6%) та неонатальним сепсисом (13,9%). Основними нозологіями, які зумовили патологічний перебіг постнатального життя у новонароджених II групи дослідження, були вроджена пневмонія (26,7%), НЕК (24,4%), неонатальний сепсис (24,4%) та БЛД (13,3%). У 43,4% випадків III групи дослідження основним захворюванням було діагностовано неонатальну жовтяницю, у 18,8% — сповільнений ріст та недостатність харчування, по 12,5% — вроджена пневмонія та НЕК.

Слід зазначити, що діти I групи мали найважчу патологію, тоді як у дітей II і III груп частота діагностики захворювань була меншою. Так, у I групі дослідження, порівняно з II групою, встановлено статистично значущо вищу частоту розвитку БЛД (58,6% та 13,3%, $p_{I-II} < 0,0001$). Також у I групі дослідження,

Таблиця 2

Частота соматичної патології у дітей груп дослідження, n (%)

Соматична патологія	Код за МКХ-10	I група (n=29)	II група (n=45)	III група (n=16)
Бактеріальний сепсис новонароджених	P36.9	4 (13,9)	9 (20)	1 (6,3)
Вроджена пневмонія	P23.9	9 (31,0)	12 (26,7)	2 (12,5)
Інфекція, специфічна для перинатального періоду	P39.8	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)
Некротизуючий ентероколіт (НЕК)	P77	8 (27,6)	11 (24,4)	2 (12,5)
Синдром дихальних розладів	P22.0	8 (27,6)	9 (20)	0 (0)
Бронхолегенева дисплазія (БЛД)	P27.1	17 (58,6)	6 (13,3) °	0 (0)
Сповільнений ріст та недостатність харчування	P05.1	1 (3,4)	4 (8,9)	3 (18,8)
Ретинопатія недоношених	H35.1	20 (68,9)	12 (26,7)	1 (6,3) *
Анемія недоношених	P61.2	17 (58,6)	19 (42,2)	1 (6,3) *#
Неонатальна жовтяниця	P59.8	0 (0)	13 (28,9)	7 (43,4)
Кон'югаційна жовтяниця недоношених	P59.0	0 (0)	1 (2,2)	1 (6,3)
Транзиторна лактазна недостатність	E73	3 (10,3)	1 (2,2)	0 (0)
Вторинний гіпотиреоз	E03	2 (6,9)	3 (6,7)	1 (6,3)
Вроджені вади розвитку верхньої частини травного каналу (синдром Сандіфера)	Q40.8	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)
Множинні вроджені вади розвитку	Q 87	0 (0)	2 (4,4)	1 (6,3)
Вроджена гідроцефалія	Q03.9	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)
Вроджена вада серця	Q21.0	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)
Вроджена аномалія очей	Q10.3	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)
Вроджена вада легень	Q33.0	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)
Вроджений стридор	Q31.4	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)
Незбалансована хромосомна патологія	Q 92	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)

Примітки: ° — статистично значущі відмінності між I та II групами, $p < 0,017$; * — статистично значущі відмінності між I та III групами, $p < 0,017$; *# — статистично значущі відмінності між II та III групами, $p < 0,017$. Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

порівняно з III групою, відмічено статистично вищу частоту діагностування ретинопатії недоношених (68,9% та 6,3%, $p_{I-III}=0,0001$) та анемії недоношених (58,6% та 6,3%, $p_{I-III}=0,0007$).

Враховуючи основну мету дослідження, необхідно було визначити особливості неврологічного статусу у дітей груп дослідження та встановити наявність/відсутність органічного пошкодження головного мозку у передчасно народжених дітей.

Так, у I групі дослідження патологічна неврологічна та соматична симптоматика спостерігалася на фоні розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) у 7 (24,1%), перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) у 3 (10,3%) дітей, внутрішньозлужкових крововиливів (ВШК) I–II ступеня — у 3 (10,3%) дітей, ВШК III–IV ступеня — у 2 (6,9%) дітей. Розвиток вентрикуліту діагностовано у 3 (10,3%) новонароджених, вентрикулоділяції — у 5 (17,2%), постгеморагічної гідроцефалії — у 1 (3,4%) дитини.

Патологічні зміни неврологічного статусу у новонароджених II групи встановлені на фоні ГІЕ у 15 (33,3%) дітей, формування ПВЛ — у 7 (15,6%) дітей, ВШК I–II ступеня — у 4 (8,9%) дітей, ВШК III–IV ступенів — у 3 (6,7%) дітей, гіпоплазії мозолистого тіла та

мигдаликів мозочку — у 1 (2,2%) дитини. Вентрикулоділяція діагностована у 6 (13,3%) дітей, постгеморагічна гідроцефалія — у 1 (2,2%) дитини. На відміну від попередньої групи дослідження, у новонароджених з ГВ 29–32 тижні не спостерігався вентрикуліт.

У більшості передчасно народжених дітей III групи не виявлено грубої структурної патології головного мозку, але у 6 (37,5%) дітей встановлено ГІЕ, у 1 (6,3%) дитини — ПВЛ, у 1 (6,3%) дитини — ВШК I–II ступеня та у 1 (6,3%) дитини — гіпоплазію мозолистого тіла та мигдаликів мозочку.

За даними літератури, більшість судом у новонароджених є раптовими і пов'язані з основним захворюванням (симптоматичними). Лише у 2% дітей судом є ідіопатичними, або генетичними, а також компонентом чітко визначеного епілептичного синдрому. Найпоширенішим етіологічним фактором судом у доношених новонароджених є гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, що виникає у перші 6–8 годин після асфіксії та максимально виражена протягом 24 годин життя. Водночас у передчасно народжених дітей найчастішою причиною судом є цереброваскулярні порушення. А такі патологічні стани, як менінгіт, вогнищевий інфаркт головного

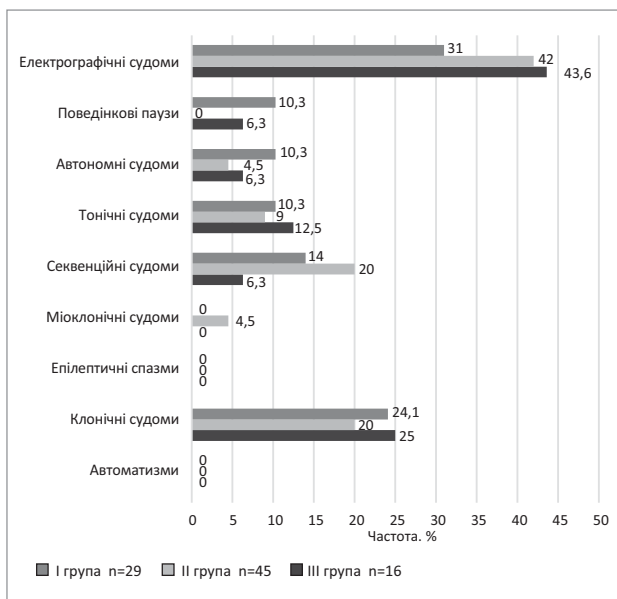


Рис. 1. Частота виявлення судом у дітей груп дослідження, %

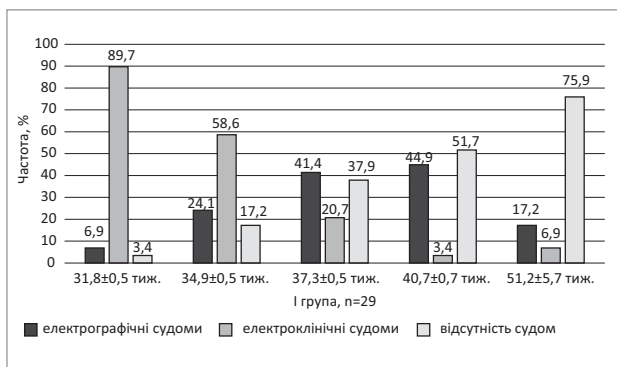


Рис. 2. Частота діагностики судом у дітей I групи дослідження протягом перших місяців життя, %

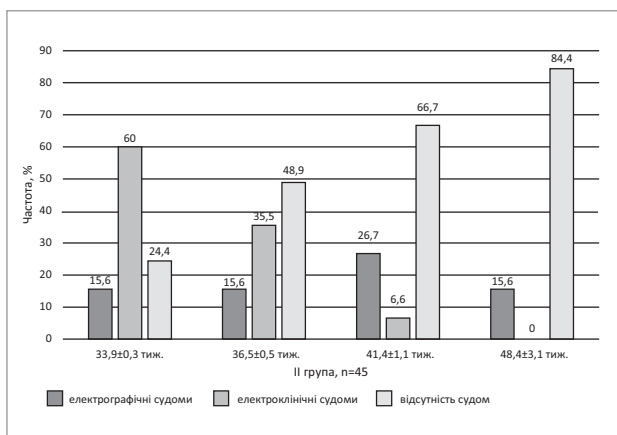


Рис. 3. Частота діагностики судом у дітей II групи дослідження протягом перших місяців життя, %

мозку, порушення обміну речовин та вроджені вади розвитку мозку, можуть викликати судом при будь-якому терміні гестації [24].

Згідно виписних епікризів, частота діагностики судом у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією зменшувалася від-

повідно до збільшення ГВ (68,8% випадків у I групі, 57,7% — у II групі та 52,4% — у III групі дослідження). Отримані дані відповідають результатам мультицентрових когортних досліджень останніх років [17].

Частота діагностики різних типів судом у дітей груп дослідження згідно з рекомендаціями робочої групи з неонатальних судом Міжнародної протиепілептичної ліги 2017 року (ILAE) [24] наведена на рис. 1.

У передчасно народжених дітей усіх груп дослідження превалювали електрографічні судом, які діагностовано у 31% дітей I групи, у 42% II групи, у 43,6% III групи. З меншою частотою зустрічалися клонічні судом (у 24,1%, 20% та 25% відповідно) і тонічні судом (у 10,3%, 9% та 12,5% відповідно). У дітей I групи дослідження спостерігалась тенденція до більшої частоти автономних судом порівняно з новонародженими II та III груп (10,3%, 4,5% та 6,3% відповідно). Секвенційні судом — судом, які мають різні клінічні ознаки та певну послідовність, діагностовано у 14% I групи, у 20% II групи та у 6,3% III групи дослідження. Поведінкові паузи були виявлені у 10,3% дітей I групи та у 6,3% III групи, а міоклонічні — лише у 4,5% II групи дослідження. Епілептичні спазми та ізольовані автоматизми не було зареєстровано в жодній групі дослідження, оскільки дані типи судом увійшли до складу секвенційних судом.

У результаті проведеного дослідження було встановлено частоту судом у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією залежно від ГВ при народженні та ПМВ у динаміці лікування на основі клінічних та електроенцефалографічних ознак (рис. 2–4).

Протягом періоду спостереження та лікування у дітей I групи, які народились у терміні гестації 24–28 тижнів, відмічено зміну характеру судом, з поступовим зменшенням електроклінічних судом (з 89,7% до 3,4%, $p < 0,0001$) і зростанням електрографічних судом (з 6,9% до 44,9%, $p = 0,0011$) до віку 40–42 тижнів. У скоригованому віці 1,5–3 місяці судом були діагностовані лише у 24,1% дітей, з яких у 17,2% судом виявлялися лише електрографічно. Завдяки проведеній терапії, частка дітей, у яких судом не виявлялися, збільшилася з 3,4% до 75,9%, $p < 0,0001$.

У дітей II групи, які народились у терміні гестації 29–32 тижні, протягом періоду спостереження та лікування відмічено подібну зміну характеру судом: поступове зменшення електро-

клінічних судом (з 60,0% до 6,6%, $p < 0,0001$) і тенденція до зростання електрографічних судом (з 15,6% до 26,7%, $p > 0,05$) до віку 40–42 тижня. У скоригованому віці 1,5–3 місяці електроклінічні судоми у всіх дітей даної групи не спостерігались, але зберігались електрографічні судоми у 15,6%; натомість частка дітей, у яких судоми не виявлялись, збільшилася з 24,4% до 84,4%, $p < 0,0001$.

У III групі передчасно народжених дітей при першому дослідженні переважали електроклінічні судоми (75%), а у 18,7% пароксизмальні стани не були пов'язані із судомами. У віці 37–40 тижнів спостерігалася тенденція до зростання частоти електрографічних судом від 6,3% до 43,7%, $p > 0,05$. До скоригованого віку 1,5–3 місяці електрографічні судоми відмічено лише у 18,8% дітей даної групи, електроклінічні — у 6,3%. Завдяки отриманій терапії відсоток дітей без судомного синдрому зріс із 18,7% до 75%, $p < 0,0017$.

Отримані результати підтверджують необхідність проведення комплексного нейромоніторингу з включенням стандартної ЕЕГ у передчасно народжених дітей впродовж першого півріччя життя для об'єктивної оцінки неврологічного статусу та своєчасної діагностики судомного синдрому, призначення або корекції лікувального комплексу, у тому числі протисудомної терапії.

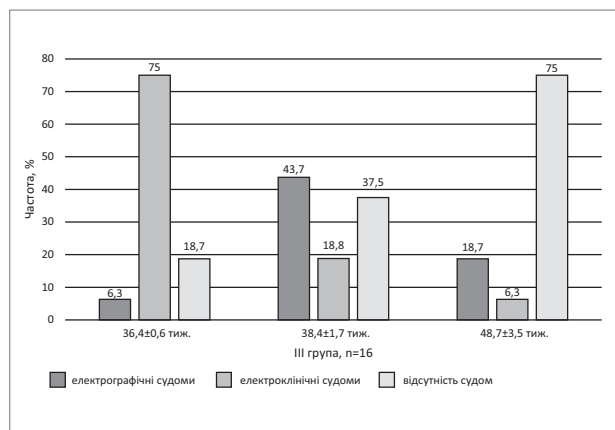


Рис. 4. Частота діагностики судом у дітей III групи дослідження протягом перших місяців життя, %

За даними літератури, протисудомний препарат першої лінії фенобарбітал має недоліки при використанні у дітей, які народилися передчасно [36]. В Україні зареєстрована лише пероральна форма даного препарату, що часом унеможливорює його дотацію у передчасно народжених дітей з важкою перинатальною патологією, які мають значно знижену толерантність до ентерального харчування. Сучасні експериментальні дослідження засвідчують негативний вплив фенобарбіталу — індукцію нейронального апоптозу у незрілому мозку щурів [7] та перешкоджання дозріванню синаптичного з'єднання [13].

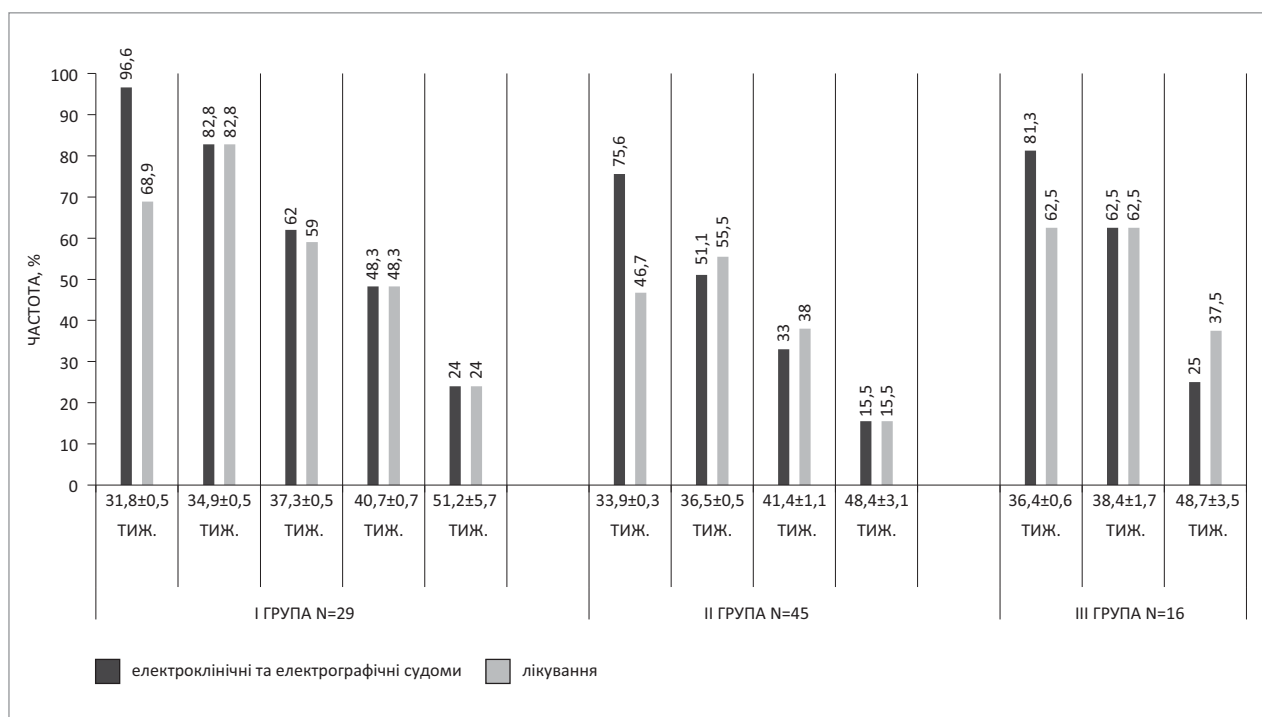


Рис. 5. Частота електроклінічних й електрографічних судом та частота проведеної протисудомної терапії у дітей груп дослідження, %

Одним із сучасних протисудомних препаратів, застосування якого рекомендовано міжнародними настановами, є леветирацетам. Даний препарат характеризується відсутністю побічних дій, які притаманні фенобарбіталу: не індукує загибель нервових клітин [10] та не перешкоджає синаптогенезу [3,13,14]. Леветирацетам також має форму випуску для перорального застосування. У нашому дослідженні був застосований леветирацетам при збереженні електроклінічних судом після призначення фенобарбіталу з достатньою концентрацією препарату в крові та у віці дитини понад місяць.

Дані, наведені на рис. 5, свідчать про невідповідність частоти встановлення електроклінічних й електрографічних судом та частоти протисудомної терапії, яку діти отримували до проведення первинного нейромоніторингу. Так, у I групі дослідження судом було встановлено у 96,6% дітей, а протисудомну терапію отримували лише 68,9% дітей, у II групі — у 75,6% та 46,7% відповідно, у III групі — у 81,3% та 62,5% відповідно. Результати першого обстеження дозволили об'єктивно діагностувати судом та призначити патогномонічну терапію. У динаміці лікування, відповідно до результатів наступних клініко-електроенцефалографічних обстежень, визначалася необхідність у корекції протисудомних препаратів, продовженні попередньої терапії або її відміні. Відповідно, динамічний клініко-ЕЕГ-моніторинг та призначення протисудомної терапії надали можливість ефективно пролікувати 58,8% дітей I групи дослідження (частота призначення протисудомної терапії знизилася з 82,8% до 24%, $p < 0,0001$) та 40% дітей II групи (відповідно з 55,5% до 15,5%, $p = 0,0001$). Натомість у III групі — 25% дітей (відповідно з 62,5% до 37,5%, $p > 0,05$), що може бути пов'язане з недостатньою кількістю пацієнтів даної групи.

Представлене дослідження має ряд обмежень: по-перше, включення в дослідження лише одного центру з малою кількістю учасників; по-друге, відсутність контрольної групи зі здоровими передчасно народженими дітьми та відсутність розподілу дітей відповідно до основної патології новонароджених; по-третє, повторний клініко-ЕЕГ-моніторинг проводився дітям лише до коригованого віку 1,5–3 місяці.

Таким чином, висока частота формування судом, як одних з основних проявів пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей, та тривале збереження електрографічних

судом впродовж перших місяців постнатального життя визначають необхідність проведення комплексного нейромоніторингу з включенням стандартної ЕЕГ впродовж перших трьох місяців скоригованого віку для об'єктивної оцінки неврологічного статусу та своєчасної діагностики судомного синдрому, призначення або корекції терапевтичного комплексу.

Висновки

1. Передчасно народжені діти з пароксизмальними станами груп дослідження мали прояви поєднаної перинатальної патології, серед якої частота ПЕ становила у I групі 24,1%, у II групі — 33,3%, у III групі — 37,5%.

2. Відповідно до класифікації робочої групи з неонатальних судом Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) 2017 року, у передчасно народжених дітей груп дослідження превальювали електрографічні (I група — 31%, II група — 42%, III група — 43,6%, $p > 0,05$), клонічні (24,1%, 20% та 25%, відповідно, $p > 0,05$) та секвенційні (10,3%, 9% та 12,5% відповідно, $p > 0,05$) судом.

3. Динаміка клініко-ЕЕГ-досліджень у дітей I групи показала поступове зменшення частоти електроклінічних судом з 89,7% до 3,4% ($p < 0,0001$) і збільшення частоти електрографічних судом з 6,9% до 44,9% ($p = 0,0011$) у ПМВ 40–42 тижні. У скоригованому віці 1,5–3 місяці судом були діагностовані у 24,1% дітей з превальюванням електрографічних судом.

4. У II групі дослідження встановлено подібну зміну характеру судом: поступове зменшення частоти електроклінічних судом з 60% до 6,6% ($p < 0,0001$) та тенденцію до зменшення частоти електрографічних судом з 15,6% до 26,7% ($p > 0,05$) у ПМВ 40–42 тижні. При досягненні скоригованого віку 1,5–3 місяці судом зберігалися у 15,6% дітей виключно як електрографічний тип.

5. Результати динамічного спостереження за дітьми III групи засвідчили також зменшення частоти електроклінічних судом з 75% до 6,3% ($p = 0,0001$) та тенденцію до збільшення частоти електрографічних судом з 6,3% до 43,7% ($p > 0,05$) у ПМВ 37–39 тижнів. У скоригованому віці 1,5–3 місяці електрографічні судом зберігалися у 18,8% дітей, електроклінічні — у 6,3%.

6. Проведення комплексного нейромоніторингу у динаміці лікування передчасно народжених дітей з пароксизмальними станами сприяло підвищенню ефективності медичної

допомоги дітям, у тому числі дало змогу своєчасно призначити стартову протисудомну терапію, провести оцінку її ефективності у динаміці лікування з подальшою корекцією основного препарату, а за умов позитивної динаміки — своєчасну відміну антиконвульсивної терапії.

Перспективи подальших досліджень передбачають узагальнення результатів досліджень щодо визначення ефективності застосування комплексного нейромоніторингу з включенням стандартної ЕЕГ та розроблення математичної моделі прогнозування та діагностики судом передчасно народжених дітей з різноманітною перинатальною патологією.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Подяка

Орловій Т.О. — заслуженому лікарю України, завідувачці відділення інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей НДСЛ «ОХМАТДИТ» за плідну співпрацю та чуйне керівництво.

Івановій Т.П. — к.мед.н., заступнику головного лікаря НДСЛ «ОХМАТДИТ» за організацію та підтримку у втіленні проекту комплексної діагностики передчасно народжених дітей.

Тичківський О.М. — асистенту кафедри педіатрії та неонатології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за дистанційне консультування з питань термінології, коректної інтерпретації отриманих даних дослідження.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. MOZ Ukrainy. (2014). Unifikovanyi klinichniy protokol Pochatkova, reanimatsiina i pislireanimatsiina dopomoha novonarodzhenuym v Ukraini. Nakaz No225 vid 28.03.2014. Kyiv: 42 [МОЗ України. (2014). Уніфікований клінічний протокол. Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні. Наказ №225 від 28.03.2014. Київ: 42].
2. Aicardi J. (2009). Diseases of the Nervous System in Childhood. Part VII. Paroxysmal Disorders. Mac Keith Press: 581–697.
3. Al-Muhtasib N, Sepulveda-Rodriguez A, Vicini S et al. (2018). Neonatal phenobarbital exposure disrupts GABAergic synaptic maturation in rat CA1 neurons. *Epilepsia*. 59(2): 333–344. doi:<https://doi.org/10.1111/epi.13990>
4. Als H, McAnulty BG. (2011). The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) with Kangaroo Mother Care (KMC): Comprehensive Care for Preterm Infants. *Curr Womens Health Rev*. 7(3): 288–301. doi:10.2174/157340411796355216.
5. Behrman RE, Butler AS. (2007). Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes; Washington (DC): National Academies Press: 790.
6. Besag FMC, Hughes EF. (2010). Paroxysmal disorders in infancy: a diagnostic challenge. *Dev Med Child Neurol*. 52(11): 980–1.
7. Bittigau P, Siffringer M, Genz K et al. (2002). Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 99(23): 15089–15094. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.222550499>
8. Boylan GB, Pressler RM, Rennie JM et al. (1999). Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol*. 41(12): 819–25. doi:<https://doi.org/10.1017/S0012162299001632>
9. Britton JW, Frey LC, Hopp JL et al. (2016). Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants. Chicago: American Epilepsy Society. <http://dx.doi.org/10.5698/978-0-9979756-0-4>.
10. Celik Y, Resitoglu B, Komur M et al. (2016). Is levetiracetam neuroprotective in neonatal rats with hypoxic ischemic brain injury? *Bratislava Medical Journal*. 117(12): 730–733. doi:https://doi.org/10.4149/bll_2016_140
11. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP et al. (2010). Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr*. 157: 720–725. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.065>
12. Ellingson RJ. (1982). Development of sleep spindle bursts during the first year of life. *Sleep*. (1): 39–46. doi:<https://doi.org/10.1093/sleep/5.1.39>
13. Falsaperla R, Mauceri L, Pavone P et al. (2019). Short-term neurodevelopmental outcome in term neonates treated with phenobarbital versus levetiracetam: a single-center experience. *Behavioural Neurology*. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bn/2019/3683548/> doi:<https://doi.org/10.1155/2019/3683548>
14. Forcelli PA, Janssen MJ, Vicini S et al. (2012). Neonatal exposure to antiepileptic drugs disrupts striatal synaptic development. *Annals of Neurology*. 72(3): 363–372. doi:<https://doi.org/10.1002/ana.23600>
15. Glass HC, Costantino AT, Stayer SA et al. (2015). Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 120(6): 1337–1351. doi:<https://dx.doi.org/10.1213%2FANE.0000000000000705>
16. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN et al. (2017). On behalf of the Neonatal Seizure Registry study group. Seizures in Preterm Neonates: A Multicenter Observational Cohort Study. *Pediatric Neurology*. 72: 19–24.
17. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN et al. (2017). Seizures in preterm neonates: a multicenter observational cohort study. *Pediatr Neurol*. 72: 19–24. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.016>
18. Hellström-Westas L, Boylan G. (2015). Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr*. 104(2): 123–129. doi:<https://doi.org/10.1111/apa.12812>
19. Jan??kov? S, Boyda S, Yozawitz E et al. (2016). Electroencephalographic characteristics of epileptic seizures in preterm neonates. *Clinical Neurophysiology*. 127(8): 2721–2727. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.05.006>
20. Kohelet D, Shochat R, Lusky A et al. (2004). Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey. *J Child Neurol*. 19(2): 123–128. doi:<https://doi.org/10.1177%2F08830738040190020701>
21. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ et al. (1995). A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology*. 45(4): 724–32. doi:<https://doi.org/10.1212/WNL.45.4.724>
22. McBride MC, Laroia N, Guillet R. (2000). Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology*. 55: 506–513. doi:<https://doi.org/10.1212/WNL.55.4.506>
23. Miller SP, Weiss J, Barnwell A et al. (2002). Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology*. 58: 542–548. doi:<https://doi.org/10.1212/WNL.58.4.542>
24. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM et al. (2017). The ILAE Classification of Seizures & the Epilepsies: Modification for Seizures in the Neonate. Proposal from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures, *Epilepsia*. Available from: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/neonatal-seizure-classification>
25. Queensland Clinical Guideline: Neonatal seizures. (2017). Available from: https://www.who.int/mental_health/publications/guidelines_neonatal_seizures/en/
26. Saliba RM, Annegers JF, Waller DK et al. (1999). Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992–1994. *Am J Epidemiol*. 150(7): 763–769. doi:<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010079>

27. Scher MS, Aso K, Beggarly ME et al. (1993). Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics*. 91(1): 128–34.
28. Shah DK, Boylan GB, Rennie JM. (2012). Monitoring of seizures in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 97(1): 65–69. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.169508>
29. Shellhaas RA. (2015). Continuous long-term electroencephalography: the gold standard for neonatal seizure diagnosis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 20(3): 149–153.
30. Sheth RD, Hobbs GR, Mullett M. (1999). Neonatal seizures. *J Perinatol*. 19(1): 40–43.
31. Temko A, Marnane W, Boylan G et al. (2015). Clinical implementation of a neonatal seizure detection algorithm. 70: 86–96. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dss.2014.12.006>
32. Tsuchida T, Wusthoff CJ, Shellhaas RA et al. (2013). ACNS standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. *J Clin Neurophys*. 30(2): 161–173. doi:[10.1097/WNP.0b013e3182872b24](https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182872b24)
33. Vesoulis ZA, Mathur AM. (2014). Advances in management of neonatal seizures. *Indian J Pediatr*. 81(6): 592–598. doi:<https://doi.org/10.1007/s12098-014-1457-9>
34. Volpe J. (2008). *Neurology of the Newborn*. Elsevier Saunders: 203.
35. Weiner SP, Painter MJ, Geva D et al. (1991). Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol*. 7(5): 363–368. doi:[https://doi.org/10.1016/0887-8994\(91\)90067-U](https://doi.org/10.1016/0887-8994(91)90067-U)
36. Zeller B, Giebe J. (2015). Pharmacologic management of neonatal seizures. *Neonatal Network*. 34(4): 239–244.

Відомості про авторів:

Костюкова Дарія Миколаївна — заочний аспірант каф. неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, зав. кабінету комплексного нейромоніторингу з дитячою лабораторією сну відділення інтенсивного виходження глибоко недоношених дітей НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. +38 (044)236-69-20. <https://orcid.org/0000-0002-8648-1225>

Шульго Єлизавета Євгенівна — д.мед.н., проф., чл.-кор. НАМН України, зав. каф. неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола 28/1. (044) 236-09-61. <https://orcid.org/0000-0002-4883-2549>

Бабінцева Анастасія Геннадіївна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Кончаковська Тетяна Валеріївна — к.мед.н., доц. каф. неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола 28/1. (044) 236-09-61.

Стаття надійшла до редакції 20.08.2019 р., прийнята до друку 11.12.2019 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.94-036-053.31/.32

Т.М. Клименко, К.О. Косенко

Прогнозування перебігу раннього неонатального сепсису у передчасно народжених дітей

Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра неонатології, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):19-23; doi 10.15574/SP.2019.104.19

For citation: Klymenko TM, Kosenko KO. (2019). Predicting the course of early onset neonatal sepsis in preterm infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 19-23. doi 10.15574/SP.2019.104.19

Ранній неонатальний сепсис (НЧС) залишається провідною причиною захворюваності і смертності, особливо серед передчасно народжених дітей. Тому розробка та впровадження в практику ефективної мультимаркерної моделі прогнозування несприятливих наслідків НЧС є пріоритетним напрямком підвищення якості надання медичної допомоги даній категорії дітей.

Мета: удосконалення виходжування передчасно народжених дітей з НЧС на основі визначення предикторних властивостей сироваткового рівня sTREM-1 та розробки ефективного комплексного алгоритму прогнозування несприятливих наслідків.

Матеріали і методи. Був проведений аналіз клініко-лабораторних спостережень 42 новонароджених з гестаційним віком 26–36 тижнів (33 дитини з НЧС без шоку та 9 дітей із септичним шоком та/або летальним наслідком) з визначенням вмісту sTREM-1 сироватки крові. При використанні неоднорідної послідовної процедури Вальда—Генкіна встановлені рангові структури показників та розроблена прогностична модель.

Результати. У новонароджених з шоком та/або летальним наслідком було відзначено підвищення сироваткового рівня sTREM-1 $\geq 125,1$ пг/мл. При розробці моделі прогнозу негативних наслідків НЧС встановлено, що серед клініко-лабораторних показників найвищу прогностичну значущість мають sTREM-1 ($I=3,03$) та лейкоцитарний індекс інтоксикації ($I=2,97$).

Висновки. Визначено, що вміст sTREM-1 в сироватці крові новонароджених з НЧС $\geq 125,1$ пг/мл у першу добу життя асоціюється з подальшим розвитком шоку та/або летальним наслідком. Висока ($\geq 95,5\%$) надійність розробленого прогностичного мультимаркерного алгоритму дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ранній неонатальний сепсис, прогнозування, sTREM-1, передчасно народжені діти.

Predicting the course of early onset neonatal sepsis in preterm infants

T.M. Klymenko, K.O. Kosenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Early onset neonatal sepsis (EONS) remains the main cause of morbidity and mortality, especially among preterm infants. Therefore, development and practical application of effective model of EONS adverse effects prediction is a priority area for improvement of medical aid quality for this category of infants.

The purpose. Improvement of care for prematurely born babies with EONS based on determination of predictive properties of sTREM-1 serum level and development of effective comprehensive algorithm for adverse effects prediction.

Materials and methods. Analysis of clinical laboratory observations for 42 newborns of gestational age 26–36 weeks (33 infants with EONS without shock and 9 infants with septic shock and/or death) with determination of serum content of sTREM-1 was carried out. Rank structures of indices were set and a prediction model was developed, when using Wald—Genkin heterogeneous sequential procedure.

Results. Newborns with shock and/or death had elevated sTREM-1 serum level $\geq 125,1$ pg/ml. When developing a model of EONS adverse effects prediction, it was established that the highest predictive value is characteristic for sTREM-1 ($I=3.03$) and leukocytal intoxication index ($I=2.97$).

Conclusions. It was determined that the serum content of sTREM-1 in newborns with EONS $\geq 125,1$ pg/ml in the 1st 24 hours of life is associated with further development of shock and/or death. High ($\geq 95.5\%$) reliability of the developed predictive multi-marker algorithm allows to recommend it for clinical use.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: early onset neonatal sepsis, predicting, sTREM-1, preterm infants.

Прогнозирование течения раннего неонатального сепсиса у преждевременно рожденных детей

Т.М. Клименко, Е.А. Косенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Ранний неонатальный сепсис (НЧС) остается ведущей причиной заболеваемости и смертности, особенно среди преждевременно рожденных детей. Поэтому разработка и внедрение в практику эффективной мультимаркерной модели прогнозирования неблагоприятных последствий НЧС является приоритетным направлением повышения качества оказания медицинской помощи данной категории детей.

Цель: совершенствование выхаживания преждевременно рожденных детей с НЧС на основе определения предикторных свойств сывороточного уровня sTREM-1 и разработки эффективного комплексного алгоритма прогнозирования неблагоприятных последствий.

Материалы и методы. Был проведен анализ клинико-лабораторных наблюдений 42 новорожденных с гестационным возрастом 26–36 недель (33 ребенка с НЧС без шока и 9 детей с септическим шоком и/или летальным исходом) с определением содержания sTREM-1 сыворотки крови. При использовании неоднородной последовательной процедуры Вальда—Генкина установлены ранговые структуры показателей и разработана прогностическая модель.

Результаты. У новорожденных с шоком и/или летальным исходом было отмечено повышение сывороточного уровня sTREM-1 $\geq 125,1$ пг/мл. При разработке модели прогноза негативных последствий НЧС установлено, что самую большую прогностическую значимость имели sTREM-1 ($I=3,03$) и лейкоцитарный индекс интоксикации ($I=2,97$).

Выводы. Определено, что содержание sTREM-1 в сыворотке крови новорожденных с РНС $\geq 125,1$ пг/мл в первые сутки жизни ассоциируется с последующим развитием шока и/или смерти. Высокая ($\geq 95,5\%$) надежность разработанного прогностического мультимаркерного алгоритма позволяет рекомендовать его для клинического применения.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ранний неонатальный сепсис, прогноз, TREM-1, преждевременно рожденные дети.

Вступ

Передчасно народжені діти, особливо з екстремально низькою масою тіла при народженні, мають підвищений ризик раннього неонатального сепсису (РНС) і розвитку віддалених несприятливих наслідків [13]. Своєчасна діагностика РНС має ключове значення для запобігання його прогресуванню до септичного шоку та поліорганної недостатності [11]. Відсутність специфічних клінічних симптомів і недостатня діагностична цінність існуючих лабораторних тестів призводить до обмеженої реєстрації випадків даного захворювання та високого рівня емпіричного антибактеріального лікування [10,13]. Тому сьогодні, з метою зменшення показників захворюваності, інвалідності та смертності новонароджених, актуальним науковим напрямком є пошук нових ефективних діагностичних маркерів неонатального сепсису (НС) з високою прогностичною значущістю [7]. За даними сучасних досліджень, перспективним є визначення тригерного рецептора, що експресується на мієлоїдних клітинах, — TREM-1 [1,2,14,15].

TREM-1 — це мономерний трансмембрано-активуючий рецептор, що експресується на нейтрофільних гранулоцитах, моноцитах і підгрупах макрофагів та був вперше описаний у 2000 році як компонент вродженої імунної відповіді [4]. У результаті робіт з пошуку ліганда, що активує TREM-1, був виявлений зв'язок з такими ключовими рецепторами вродженого імунітету, як Toll-подібні рецептори (TLR) [16]. Як відомо, TLR активують клітини вродженого імунітету для елімінації патогена і беруть участь у формуванні адаптивної імунної відповіді. Однак налаштування цієї відповіді є абсолютно необхідним для запобігання надмірного запалення і пошкодження тканин. Модулятором інтенсивності цього процесу виступає TREM-1, що відіграє вирішальну роль в уточненні реакції запалення [8,12]. Доведено багаторазове посилення продукції цитокінів при сумісній активації TREM-1 на моноцитах анти-TREM антитілами за участі бактеріальних ліпополісахаридів (LPS). Отже, у випадку мікробного впливу, спільна стимуляція TREM-1 та LPS може викликати як ком-

пенсаторну, так і надмірну системну запальну реакцію, що призводить до поліорганного пошкодження [9,17]. TREM-1 також продукується в розчинній формі (sTREM-1), яка вивільняється після впливу ендотоксину, вимірюється в біологічних рідинах і може бути корисна в якості діагностичного інструменту [5].

Мета дослідження: удосконалення виходжування передчасно народжених дітей з РНС шляхом розробки та впровадження в практику комплексного алгоритму прогнозування несприятливих наслідків захворювання з використанням предикторних рівнів sTREM-1.

Матеріал і методи дослідження

Для удосконалення алгоритму виходжування передчасно народжених дітей з РНС був проведений аналіз клініко-лабораторних спостережень 42 новонароджених з гестаційним віком 26–36 тижнів. Залежно від перебігу захворювання були сформовані групи: до 1-ї групи (n=33) увійшли новонароджені з РНС без шоку; до 2-ї групи (n=9) — діти із септичним шоком (СШ) та/або летальним наслідком. Пацієнтам обох груп були проведені оцінка показників гемограми з розрахунком лейкоцитарних індексів (ЛІ), визначення сироваткових рівнів sTREM-1 та С-реактивного білка (СРБ) у ранньому неонатальному періоді. Дослідження рівня sTREM-1 визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням реагентів Human soluble triggering receptor expressed on myeloid cells фірми Aviscera Bioscience (США).

Дослідження були виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Інформована згода батьків пацієнтів отримана відповідно до чинного законодавства у сфері охорони здоров'я.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програм Microsoft Office Excel 2007 та пакету статистичного аналізу Statistica 6.0 (StatSoft, США). У якості критерію достовірності застосовувався критерій Фішера. У роботі був прийнятий метод достовірності $p < 0,05$. Для визначення несприятливих прогностичних критеріїв РНС була використана неоднорідна послідовна про-

цедура Вальда—Генкіна. Перевага даного статистичного методу полягає в тому, що він не вимагає знання законів, яким підпорядковані емпіричні розподіли, і придатний за будь-якої форми розподілу вибірки. Суть алгоритму полягає у визначенні прогностичних коефіцієнтів (ПК) і прогностичної інформативності (І) анамnestичних, клінічних та лабораторних показників. На кожному з усіх наступних етапів одна діагностична ознака включається до рівняння як найбільш інформативна або виключається як неінформативна. Таким чином, покроковий розрахунок відношення правдоподібності ознак дозволяє виключати з алгоритму показники, які не виявили діагностичної значущості. Завдяки логічно обґрунтованому розташуванню діагностичних ознак у порядку убуття рівня інформативності, а також подібності до лікарського мислення, процедура має навчальний ефект.

Використання значень прогностичної інформативності дозволило дати комплексну оцінку прогностичної значущості окремих видів обстеження, провести ранжування за їх диференційною інформативністю, розробити та апробувати на практиці мультимаркерну модель прогнозування перебігу РНС у передчасно народжених дітей.

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі даних акушерського анамнезу було встановлено достовірні відмінності між групами за рядом показників. Такими показниками виявилися: маса тіла при народженні, гестаційний вік, наявність інфекції амніотичної порожнини та оболонок плода, ступінь асфіксії при народженні. Так, маса тіла при народженні ≤ 999 г була характерна для дітей з СШ та/або летальним наслідком (33,3%) і не відзначалася в 1-й групі (0%; $p < 0,01$). Специфічною ознакою для хворих 2-ї групи була наявність інфекції амніотичної порожнини та оболонок плода, що спостерігалася у 33,3% матерів новонароджених цієї групи і не була діагностована в 1-й групі.

Також виявлено, що у передчасно народжених дітей з РНС важливим предиктором розвитку шоку та/або летального наслідку є наявність супутньої патології, важкої асфіксії при народженні, що відзначалася у 77,7% хворих з СШ та/або летальним наслідком і у 27,2% дітей 1-ї групи.

Достовірного впливу таких показників, як допологовий розрив оболонок плода та гіпертермія матері під час пологів, на розвиток СШ або летального наслідку у проведеному

дослідженні не виявлено. Отже, такі показники, як екстремально низька маса тіла при народженні, наявність інфекції амніотичної порожнини та оболонок плода, важка асфіксія при народженні мають істотний вплив на формування несприятливих наслідків РНС, у зв'язку з чим можуть бути використані з діагностичною метою.

Із клінічних показників достовірно прогностичне значення має внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК). У хворих 2-ї групи цей патологічний стан спостерігався у 44,4% випадків, а в 1-й групі не відзначався взагалі ($p < 0,001$).

Сироватковий рівень sTREM-1 у першу добу життя новонароджених з РНС мав відмінності у групах. Так, зниження рівня TREM-1 $\leq 125,0$ пг/мл було властиве хворим 1-ї групи і визначалося у більшості з них (у 72,7%). І, навпаки, значення рівня sTREM-1 $\geq 125,1$ пг/мл визначалося у переважній більшості пацієнтів (77,7%) з важким перебігом сепсису (2-а група) та утричі рідше (27,2%; $p < 0,01$) в 1-й групі. Більш високий рівень sTREM-1 у новонароджених з СШ та/або летальним наслідком може відображати дизрегуляторну прозапальну спрямованість імунної відповіді. Отримані дані узгоджуються з результатами сучасних досліджень із вивчення ролі TREM-1 у формуванні несприятливих наслідків НС [3]. Зниження експресії рецептора TREM-1 в групі новонароджених без шоку та/або летального наслідку може бути відображенням компенсаторних механізмів, спрямованих на протидію формуванню септичного шоку шляхом зниження надлишкової цитокинової продукції та запобігання неадекватної запальної відповіді. В експериментальних дослідженнях на мишах при моделюванні гострих та хронічних запальних станів встановлено, що блокування шляху передачі сигналу TREM-1 забезпечувало переваги виживання під час експериментального септичного шоку і попереджувало розвиток поліорганичних ушкоджень, у зв'язку з чим автори зробили висновок, що TREM-1 може стати ідеальною потенційною мішенню для лікування сепсису [6].

На наступному етапі дослідження для розробки ефективної моделі прогнозування перебігу РНС у передчасно народжених дітей ми проаналізували 36 клініко-анамnestичних та лабораторних показників, що включають фактори ризику НС, аналіз перебігу вагітності та пологів та результати діагностичних тестів. Відповідно до алгоритму неоднорідної процедури Вальда—Генкіна всі показники розподіля-

Таблиця

**Алгоритм прогнозування перебігу
раннього неонатального сепсису у передчасно
народжених дітей у першу добу життя**

Показник	Градація показника	Прогностичний коефіцієнт	Загальна прогностична інформативність
sTREM-1, пг/мл	≤125,0	-6,0	3,03
	≥125,1	+5,0	
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	≤0,50	-4,5	2,97
	≥0,51	+12,0	
Лімфоцити, %	≤30	+6,0	2,92
	≥31	-4,8	
Паличкоядерні нейтрофіли, %	≤2	-7,6	2,75
	3-7	0	
	≤8	+6,0	
Тромбоцити, тис. в 1 мкл	≤200	-3,0	2,58
	≥201	+7,8	
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	≤7,0	-3,0	2,27
	7,1–15,0	-4,8	
	≥15,1	+4,0	
Асфіксія при народженні	немає	-3,0	2,22
	помірна	-3,4	
	важка	+7,0	
СРБ, г/л	≤30	-2,6	1,64
	≤30,1	+4,8	
Гемоглобін, г/л	≤160	+4,8	1,33
	≥161	-2,4	
Маса тіла при народженні, г	≤999	+5,0	1,26
	≥1000	-2,0	
Гестаційний вік	≤31	+2,8	1,15
	32–36	-3,6	
Інфекція амніотичної порожнини та оболонок плода	є	+5,0	1,26
	немає	-2,0	
Моноцити, %	≤3	-4,0	1,08
	4–8	0	
	≥9	+4,0	
Еозинофіли, %	0–1	+1,8	0,88
	≥2	-4,0	
Сегментоядерні нейтрофіли, %	≤60	-2,0	0,76
	≥61	+3,0	
ВШК	є	+3,0	0,61
	немає	-1,5	

лись на градації з подальшим розрахунком ПК та І, що дозволило сформувати узагальнений прогностичний алгоритм (табл.).

Прогнозування динаміки перебігу РНС за допомогою розробленого алгоритму здійснювали шляхом алгебраїчного підсумовування ПК до моменту досягнення діагностичного порогу, який для 95% рівня надійності ($p < 0,05$) становив $\geq 13,0$. Якщо при додаванні ПК всіх показників алгоритму діагностичний поріг не був досягнутий, прогноз вважається невизначеним.

У якості прикладу роботи з алгоритмом наводимо виписку з медичної карти стаціонарного хворого Т. Обстеження хворого в першу добу життя за алгоритмом дало наступні результати:

sTREM-1 – 125,82 пг/мл (+5,0); ЛІ – 1,34 (+12,0); лімфоцити – 35% (-4,8); паличкоядерні нейтрофіли – 8% (+6,0); тромбоцити – 150 тис. в 1 мкл (-3,0); лейкоцити – $9,1 \times 10^9/\text{л}$ (-4,8); асфіксія при народженні – важка (+7,0); СРБ – 52,04 г/л (+4,8); гемоглобін – 125 г/л (+4,8); маса тіла при народженні – 990 г (+5,0); гестаційний вік – 27 тижнів (+2,8); наявність інфекції амніотичної порожнини та оболонок плода (+5,0); моноцити – 10% (+4,0); еозинофіли – 1% (+1,8); сегментоядерні нейтрофіли – 46% (-2,0); ВШК (+3,0).

Підсумовування ПК перших двох показників алгоритму дозволило досягти прогностичного порогу з надійністю $\geq 95\%$ (СПК = +17,0), а десяти показників – до 99,9% (СПК = +32,0). Подальше спостереження підтвердило даний прогноз, оскільки на третю добу лікування хворий помер.

Апробація прогностичного алгоритму на досліджуваній групі ($n=42$) в першу добу життя встановила, що правильні прогнози склали 95,5%, невизначені – 4,4%, а помилкових прогнозів не було. При виключенні показника sTREM-1 з алгоритму його надійність набагато поступалася основній моделі. При цьому правильні прогнози відзначені у 90,9%, невизначені і помилкові – у 4,5% випадків. Отже, розроблений алгоритм можна розглядати в якості предиктивного маркера розвитку несприятливих наслідків РНС, а також використовувати з метою моніторингу та оцінки якості лікувальної тактики у передчасно народжених дітей.

Висновки

1. У передчасно народжених дітей з РНС рівень sTREM-1 $\geq 125,1$ пг/мл в першу добу життя є прогностичним критерієм септичного шоку та/або летального наслідку. Перше рангове місце за ступенем інформативності клініко-лабораторних показників дозволяє додати sTREM-1 до прогностичного алгоритму динаміки перебігу та несприятливих наслідків РНС.

2. Серед лабораторних показників найбільш прогностично рейтинговими є: sTREM-1 ($I=3,03$), ЛІ ($I=2,97$), лімфоцити ($I=2,92$), паличкоядерні нейтрофіли ($I=2,75$), тромбоцити ($I=2,58$) та лейкоцити ($I=2,27$).

3. Розроблений алгоритм має високу ($\geq 95,5\%$) надійність і забезпечують мінімізацію числа показників, необхідних для прогнозування перебігу РНС, що дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Adly AA, Ismail EA, Andrawes NG, El-Saadany MA. (2014). Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. *Cytokine*. 65(2):184–191. doi:10.1016/j.cyt.2013.11.004.
- Alkan Ozdemir S, Ozer EA, Ilhan O, Sutcuoglu S, Tatti M. (2018). Diagnostic value of urine soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1) for late-onset neonatal sepsis in infected preterm neonates. *J Int Med Res*. 46(4): 1606–1616. doi:10.1177/0300060517749131.
- Arizaga-Ballesteros V, Alcorta-Garcia MR, Lazaro-Martinez LC, Amezcua-Gomez JM et al. (2015). Can sTREM-1 predict septic shock & death in late-onset neonatal sepsis? A pilot study. *Int J Infect Dis*. 30: 27–32. doi:10.1016/j.ijid.2014.10.013.
- Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. (2000). Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol*. 164(10): 4991–5.
- Colonna M, Facchetti F. (2003). TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis*. 187(2): 397–401. doi:10.1086/374754.
- Derive M, Massin F, Gibot S. (2010). Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a new therapeutic target during inflammatory diseases. *Self Nonself*. 1(3): 225–230. doi:10.4161/self.1.3.12891.
- Dima M, Iacob D, Marginean O, Iacob ER. (2017). New emerging biological markers of neonatal sepsis. *J Res Med Sci*. 22: 65. doi:10.4103/jrms.JRMS.912.15.
- Dower K, Ellis DK, Saraf K, Jelinsky SA, Lin LL. (2008). Innate immune responses to TREM-1 activation: overlap, divergence, and positive and negative cross-talk with bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol*. 180(5): 3520–3534. doi:10.4049/jimmunol.180.5.3520.
- Han L, Fu L, Peng Y, Zhang A. (2018). Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 Signaling: Protective and Pathogenic Roles on Streptococcal Toxic-Shock-Like Syndrome Caused by *Streptococcus suis*. *Front Immunol*. 9: 577. doi:10.3389/fimmu.2018.00577.
- Iroh Tam PY, Bendel CM. (2017). Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res*. 82(4): 574–583. doi:10.1038/pr.2017.134.
- Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM et al. (2017). A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr*. 171(4): 365–371. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4678.
- Mukherjee S, Huda S, Sinha Babu SP. (2019). Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scand J Immunol*. 90(1): e12771. doi:10.1111/sji.12771
- Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. (2018, Dec). Management of Neonates Born at ≤ 34 6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 142(6). pii: e20182896. doi:10.1542/peds.2018-2896
- Saldır M, Tunc T, Cekmez F, Cetinkaya M et al. (2015). Endocan and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Novel Markers for Neonatal Sepsis. *Pediatr Neonatol*. 56(6): 415–421. doi:10.1016/j.pedneo.2015.03.006.
- Stein M, Schachter-Davidov A, Babai I, Tasher D, Somekh E. (2015). The accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and s-TREM-1 in the prediction of serious bacterial infection in neonates. *Clin Pediatr (Phila)*. 54(5): 439–444. doi:10.1177/0009922814553435.
- Tammara A, Derive M, Gibot S, Leemans JC et al. (2017). TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacol Ther*. 177: 81–95. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.043.
- Zhu H, Li W, Wang Z, Chen J et al. (2019). TREM-1 deficiency attenuates the inflammatory responses in LPS-induced murine endometritis. *Microb Biotechnol*. 12(6): 1337–1345. doi:10.1111/1751-7915.13467.

Відомості про авторів:

Клименко Тетяна Михайлівна — д.мед.н., проф., зав. каф. неонатології ХМАПО.

Адреса: м. Харків, ул. Амосова, 58. <https://orcid.org/0000-0001-6936-8557>; Researcher ID: H-3698-2017. Scopus Author ID: 6701325386

Косенко Катерина Олександрівна — аспірант каф. неонатології ХМАПО. Адреса: м. Харків, ул. Амосова, 58. <https://orcid.org/0000-0002-8919-0917>

Стаття надійшла до редакції 14.09.2019 р., прийнята до друку 15.12.2019 р.



Bruges with BARD

Bruges will host our 67th Annual Scientific Meeting in 2020, 8th — 10th July 2020

We will be based at the Oud Sint Jan (Old Saint John Site).

BARD (Biliary Atresia and Related Diseases)

BARD will join us on 10th & 11th for their 2nd Congress.

Our Headquarters hotel will be the Grand Hotel Casselbergh, a ten minute walk from the Oud Sint Jan and you can book this hotel via our concierge service (BAPS receives no percentage).

<https://congress.baps.org.uk/location/>

Н.В. Банадыга

Анемічний синдром у дітей: крізь призму педіатричних та гематологічних проблем

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):24-32; doi 10.15574/SP.2019.104.24

For citation: Banadyha NV. (2019). Anemic syndrome in children: through the prism of pediatric and hematological problems. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 24-32. doi 10.15574/SP.2019.104.24

У статті наведений діагностичний алгоритм анемічного синдрому у дітей з позицій диференційного діагнозу. Детально охарактеризовані сутність, фактори ризику, особливості клінічної картини анемії у дітей різного віку, обсяг додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження. Наведені клінічні випадки, що ілюструють практичні аспекти у діагностиці, диференційній діагностиці дефіцитних станів, гемолітичної анемії, гострого лейкозу. Особливу увагу приділено генезу та особливостям діагностики анемії у дітей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Показано послідовність діагностичних заходів лікаря первинної ланки за наявності анемічного синдрому у дитини. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.
Ключові слова: анемія, діти, диференційний діагноз.

Anemic syndrome in children: through the prism of pediatric and hematological problems

N.V. Banadyha

I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine

The article presents a diagnostic algorithm for anemic syndrome in children with differential diagnosis. The nature, risk factors, features of the clinical picture of anemia in children of different ages, the volume of additional laboratory and instrumental methods of research are characterized in detail. The clinical cases illustrating practical aspects in diagnostics, differential diagnostics of deficient, hemolytic anemias, acute leukemia are given. Particular attention is paid to the genesis and features of anemia diagnosis in children with chronic gastrointestinal diseases. Generalized data on the sequence of diagnostic measures of the primary care physician in the case of anemic syndrome in the child.

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

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: anemia, children, differential diagnosis.

Анемический синдром у детей: сквозь призму педиатрических и гематологических проблем

Н.В. Банадыга

Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины

В статье изложен диагностический алгоритм анемического синдрома у детей с позиции дифференциального диагноза. Тщательно охарактеризованы сущность, факторы риска, особенности клинической картины анемии у детей различного возраста, объём дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования. Материал дополнен клиническими случаями, которые наглядно иллюстрируют практические аспекты диагностики и дифференциальной диагностики дефицитных состояний, гемолитической анемии, острого лейкоза. Особое внимание уделено генезу и особенностям диагностики анемиї у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Показана последовательность диагностических мероприятий врача первичного звена в случае наличия анемического синдрома у ребенка.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: анемия, дети, дифференциальный диагноз.

Вступ

У практичній діяльності лікаря значення виваженого диференційного діагнозу складно переоцінити. Нерідко наявний у хворого симптом чи синдром притаманний великій групі захворювань різного генезу. За цих обставин існує реальна потреба окреслити завдання та функції лікаря первинної ланки (педіатр/ сімейний лікар) та вузького спеціаліста.

Анемії залишаються поширеною патологією у світі, у тому числі в Україні [2,5,11]. Анемічний синдром є поширеним та складним в аспекті диференціальної діагностики. Звичайно, першими виявляють клінічні, а згодом – і пара-

клінічні ознаки анемії лікарі первинної ланки. Це вимагає від них знань та вмінь для того, щоб пацієнт був повноцінно обстеженим та отримав адекватну терапію.

Увага практичних лікарів здебільшого націлена на залізодефіцитні анемії (ЗДА), які дійсно превалюють у структурі дефіцитних станів. Поширеність ЗДА у дітей першого року життя становить близько 16%, у дітей 1–5 років – 25% (за даними ЮНІСЕФ). За даними вітчизняного багатоцентрового дослідження, латентний дефіцит заліза діагностують у 47,12% дітей раннього віку [3]. Більшість дослідників вважають, що найбільш небезпечним дефіцит залі-

за та ЗДА є у дітей перших двох років життя та в період пубертату [2,8]. У першому випадку від цього залежить становлення функціональних можливостей більшості внутрішніх органів і систем (у тому числі імунної, нервової системи). В іншому — поєднуються гормональна перебудова, порушення обміну заліза, інтенсивні темпи розвитку, що і є підґрунтям для високої частоти ЗДА.

Однак гіпохромна мікроцитарна анемія може супроводжувати інші патологічні стани. Серед останніх слід пам'ятати про: сидеробластні анемії; онкопатологію; вроджені вади метаболізму заліза; мідьдефіцитні стани; хронічні інфекційні хвороби; гемоглобінопатії; сидеробластні анемії; інтоксикації, обумовлені прийомом ізоніазиду, левоміцетину, отруєнням свинцем; хронічні запальні захворювання травного каналу [1,4,6].

Неухильний ріст патології травного каналу в дитячому віці акцентує увагу на своєчасності виявлення анемії. Дослідники вказують, що висока частота і важкість переданемічних станів та анемії при запальних захворюваннях кишечника, їх виразний негативний вплив на стан здоров'я та перебіг основного захворювання, особливо в ранньому дитячому віці, зумовлюють необхідність своєчасного виявлення та адекватного лікування дефіциту заліза та анемії у цього контингенту дітей. Сучасний погляд на проблему анемії передбачає активний підхід до діагностики та лікування анемії будь-якого ступеня важкості. Зокрема, згідно із сучасними рекомендаціями, у хворих на запальні захворювання кишечника будь-яке зниження концентрації гемоглобіну нижче критеріїв ВООЗ повинне розцінюватися як анемія, що потребує адекватного лікування [4]. У літературі обговорюється питання необхідності раннього початку терапії при залізодефіцитних станах (уже на етапі латентного дефіциту заліза) у дітей із важкою патологією кишечника [1,10]. Проте чинна практика лікування запальних захворювань кишечника у дітей характеризується тим, що лікарі в багатьох випадках приділяють недостатньо уваги проблемі анемії, вважаючи, що терапія ентеральними препаратами заліза може погіршити перебіг основного захворювання, не враховуючи негативний вплив анемії на якість життя дитини та її подальший розвиток [7,9].

Виходячи із патогенезу анемії при запальних захворюваннях кишечника, яка характеризується багатофакторним механізмом розвитку,

профілактику та лікування анемії (які мають бути комплексними і тривалими, особливо при затяжному або хронічному перебігу) слід починати на ранніх етапах розвитку хвороби. Лікування анемії у пацієнтів із патологією кишечника передбачає, насамперед, лікування основного захворювання за протоколами МОЗ України, оскільки доведено пряму кореляційну залежність важкості анемії від ступеня активності запального процесу. Як свідчать результати клінічних спостережень, одним із найчастіших ускладнень ентероколіту у дітей є анемія. За даними різних авторів, вона спостерігається у 6–74% дітей із запальними захворюваннями кишечника (здебільшого цей показник становить 35–60%) [7,11]. Найвищою є частота анемії серед пацієнтів раннього віку [1,4]. Виникнення анемії обтяжує перебіг основного захворювання, погіршує якість життя, негативно впливає на імунітет та когнітивні функції дитини, збільшує тривалість стаціонарного лікування [2].

Важливо, що за умов загальної запальної реакції організму при органічних захворюваннях кишечника в патогенез анемії включаються також механізми так званої «анемії хронічних захворювань» (цитокініндукована анемія, англ. anemia of chonic disease) [3,4]. При анемії хронічних захворювань порушується утилізація заліза внаслідок інгібувальної дії прозапальних цитокінів. Більш точною назвою цього синдрому можна вважати «анемію запалення», оскільки запалення, як хронічне, так і гостре, є центральною ланкою його патогенезу. Тому цей механізм розвитку анемії може відігравати суттєву роль не тільки при затяжному і хронічному перебігу, але й при гострому ентероколіті [7,9].

Встановлено, що порушення реутилізації заліза при анемії хронічних захворювань полягає в захопленні вільно циркулюючого сироваткового заліза клітинами мононуклеарної фагоцитарної системи, внаслідок чого зменшується доступність його для клітин еритроцитарного ряду [1]. Загальна запальна реакція організму стимулює синтез Т-клітинами та моноцитами інтерферону 7, цитокінів (інтерлейкіни 1,6,10; фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α)) [3,4]. Інтерлейкін-6 та полісахариди стимулюють синтез у печінці гострофазного білка пепсидину, який пригнічує всмоктування аліментарного заліза у дванадцятипалій кишці [10].

Методом вибору підтвердження природи ЗДА є визначення феритину у сироватці крові. При проведенні диференційної діагностики

Таблиця 1

Рівень гемоглобіну залежно від ступеня важкості анемії (г/л)

Група	Норма	Легкий	Середній	Важкий
Діти віком 6–59 міс.	≥ 110	100–109	70–99	<70
Діти віком 5–11 років	≥ 115	110–114	80–109	<80
Діти віком 12–14 років	≥ 120	110–119	80–109	<80

анемії потрібно визначати насичення трансферину, концентрацію протопорфірину еритроцитів чи визначати розчинні рецептори трансферину. Гематологічні показники, що свідчать про наявність ЗДА: знижена концентрація феритину (норма для дітей — 10–12 мкг/л), знижене насичення трансферину; підвищена концентрація протопорфірину еритроцитів, трансферину, рецепторів трансферину. Феритин належить до гостро реагуючих показників і є методом вибору порівняно з іншими методами обстеження та комбінаціями обстежень. Діагноз ЗДА не вважається підтвердженням за відсутності даних про рівень феритину.

Високі рівні феритину за наявності запального процесу співвідносяться з підвищеними рівнями гострофазових показників (С-реактивний білок та α_1 -кислий глікопротеїн) — у пацієнтів із хронічними інфекціями, запальними процесами та хворобами, що спричиняють ураження тканин та органів, підвищені рівні феритину можливі незалежно від рівня заліза. Визначення розчинних рецепторів трансферину може допомогти у проведенні диференційної діагностики ЗДА від анемії, пов'язаної із хронічними хворобами. При ЗДА кількість рецепторів трансферину збільшена, а при анемії, пов'язаній із хронічними хворобами, — нормальна.

Зважаючи на широкий спектр можливих причин анемії у дітей, очевидними є виважені підходи до діагностики і встановлення її причини. Відповідно до протоколу із ЗДА (наказ МОЗ України №709 від 02.11.2015 р.), насамперед визначається ступінь важкості анемії (табл.), а далі, узагальнюючи дані анамнезу, стан внутрішніх органів, результати додаткових методів дослідження, встановлюється генез анемічного синдрому. Слід зазначити, що огляд та обстеження гематологом є обов'язковими, для того, щоб не упустити сутність проблеми.

Для унаочнення диференційного алгоритму наводимо окремі клінічні спостереження. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей.

Клінічний випадок 1

У гематологічне відділення міської дитячої лікарні госпіталізований хлопчик В., 11-місячного віку. Скарги матері на знижений апетит, кволість, сонливість, блідість шкіри у дитини.

Анамнез хвороби. Мати не могла вказати тривалість хвороби у дитини, оскільки блідість шкіри майже постійна, однак в останні три тижні блідість шкіри посилювалася. При огляді увагу педіатра привернув порушений стан хлопчика, провели визначення рівня гемоглобіну — він становив 29 г/л.

Анамнез життя. Дитина від I фізіологічної вагітності, I термінових пологів; маса при народженні 2800 г. З моменту народження і до 1,5-місячного віку отримував грудне молоко, далі — адаптовану суміш -1; з 3 до 5 місяців — низькоадаптовану суміш «Малыш»; потім розведене коров'яче молоко (2:1), із 7 місяців — незбиране коров'яче молоко. Страви прикорму введені з 6 місяців, однак не в повному об'ємі, несвоєчасно, наприклад, м'ясний введений із 7–8 місяців, однак надалі його не споживав. Встановлено, що протягом доби дитина отримує в середньому 1 л молока, а також страви із загального сімейного столу.

Генетичний та алергологічний анамнез не обтяжений.

Об'єктивні дані. Стан дитини важкий за рахунок проявів анемічного (виразна блідість шкіри і слизових оболонок), епітеліального (волосся ламке, рідке; нігті м'які, крихкі; порушення темпів прорізування зубів); серцево-судинного (тахікардія, ЧСС — 134', ЧД — 34', розширення перкуторно лівої межі відносної серцевої тупості (передня аксиллярна лінія зліва), звучність серцевих тонів знижена, систолічний шум в У-точці і на верхівці), астеноневротичного (кволість, слабкий плач, м'язова гіпотонія, тургор тканин знижений, виразний негативізм) синдромів, затримки статокінетичного розвитку (сидить, похитуючись, стоїть з підтримкою). Маса тіла 9000 г.

У загальному аналізі крові (ЗАК): еритроцити — $2,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобін — 29 г/л, сегментарні (с) — 18%, еозинофіли (е) — 6%, лімфоцити (л) — 68%, моноцити (м) — 8%, тромбоцити — $671 \times 10^9/л$, ШОЕ —

10 мм/год, середній об'єм еритроцитів (MCV) — 49 фл, середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) — 12,2 пг, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC) — 249 г/л, ширина розподілу еритроцитів по розміру (RDW) — 18,1 фл. Біохімічний аналіз крові: глюкоза — 4,8 ммоль/л, білірубін — 9,9 мкмоль/л, загальний білок — 46 г/л, альбуміни — 46%, сечовина — 2,39 ммоль/л, креатинін — 29,2 мкмоль/л, АлТ — 18 ОД/л, АсТ — 21 ОД/л, сироваткове залізо — 2,0 мкмоль/л, феритин — 8 нг/мл, загальна залізо зв'язувальна здатність сироватки крові — 106,8 мкмоль/л; кальцій — 1,84 ммоль/л, фосфор — 1,75 мкмоль/л. УЗД внутрішніх органів: печінка збільшена, розмір правої частки — 88 мм (норма — до 65 мм), паренхіма однорідна, ехогенність вища за середню. Судинний малюнок не змінений. Жовчний міхур — циліндричної форми із гачкоподібним загином у шийці, стінки не потовщені. Підшлункова залоза не візуалізується через виразний метеоризм. Селезінка гомогенна, розмір 60х29 мм (норма до 50 мм). Нирки розміщені типово, звичайної форми і розмірів. Контури рівні, чіткі. Паренхіма збережена. Видільна система не розширена. Сечовий міхур правильної форми, стінки не потовщені, вміст однорідний, анехогенний.

Дитина була оглянута неврологом (гіпотонічний синдром соматогенного генезу), окулістом (анемічна ангіопатія сітківки обох очей).

На підставі отриманих даних дитині був встановлений діагноз «Залізодефіцитна та білководефіцитна анемія тяжкого ступеня».

Клінічні узагальнення. Провідною причиною виникнення ЗДА у дитини були суттєві аліментарні порушення. Лікар-педіатр / сімейний лікар мали б врахувати наступні фактори ризику: низька маса тіла при народженні (може бути наслідком нераціонального харчування вагітної), короткочасне грудне вигодовування, нераціональне штучне вигодовування (вікову молочну суміш хлопчик отримував лише 1,5 міс., далі — низькоадаптовану суміш — розведене коров'яче молоко — незбиране коров'яче молоко), страви прикорму введені не в повному обсязі, вживає нерегулярно; велика кількість коров'ячого молока в добовому раціоні. Особливу увагу слід звернути на те, що при нераціональному харчуванні у лікаря не викликали тривогу тривала блідість шкіри, затримка фізичного і психомоторного розвитку, не було проведено обов'язкове визначення гемоглобіну у 9-місячному віці (наказ МОЗ

України №149 від 20.03.2008 р.). За даними додаткових методів дослідження встановлена гіпохромна анемія, яка супроводжувалася зниженням еритроцитарних індексів (MCV, MCH, MCHC), низьким вмістом сироваткового заліза, феритину, протеїну, що відповідає залізо-та білководефіцитній анемії.

Клінічний випадок 2

Дівчинка К., 9 міс. 12 днів, мешкає у сільській місцевості, госпіталізована в гематологічне відділення міської дитячої лікарні. *Скарги* матері на виразну блідість шкірних покривів, знижений апетит, сонливість, млявість дитини.

Анамнез захворювання. Медичний персонал звернув увагу матері на різко виражену блідість шкірних покривів перед проведенням щеплення, яке було відтерміноване в часі через часті епізоди ГРВІ у дитини. Відразу проведено визначення рівня гемоглобіну (Hb), який становив 45 г/л. Дане направлення на термінову госпіталізацію. Батьки з дитиною лише через тиждень приїхали у лікарню.

Анамнез життя. Дитина від II вагітності, що перебігала на тлі анемії (у I триместрі Hb 60 г/л), з медикаментозною корекцією залізовмісними препаратами рівень Hb у вагітної сягнув 90–100 г/л, II термінових пологів, народжена з масою тіла 4200 г, довжина тіла 52 см.

З 5 місяців у дитини мають місце часті ГРВІ.

Алергологічний анамнез: до 1 місяця — пелюшковий дерматит.

Генетичний анамнез: у матері хронічний пієлонефрит, у бабусі по материнській лінії — анемія, зі слів матері, батько та старший син (2 роки) — здорові.

Профілактичні щеплення — не в повному обсязі за віком.

Харчовий анамнез: перші два місяці життя — грудне годування за вимогою; на третьому місяці — штучне годування (суміш «Малютка»); четвертий місяць — розведене коров'яче молоко (співвідношення молока до води 1:3), введення фруктового пюре; п'ятий місяць — коров'яче молоко (у розведенні 1:2), введення овочевого прикорму; шостий місяць — розведене коров'яче молоко (у розведенні 1:2), овочевий суп, фруктове пюре; сьомий місяць — розведене коров'яче молоко (співвідношення 1:1), введено йогурт; восьмий місяць — розведене коров'яче молоко (1:1), інколи фруктове пюре (20–30 г), овочевий суп (картопляний, зварений на олії) — дитина завжди догодовувалась молоком; дев'ятий місяць — розведене коров'яче молоко (1:1), продукти із загального

столю, одноманітні, введено гранатовий сік (2 ч. л. тричі на добу).

Об'єктивні дані. Стан дитини важкий, обумовлений наявними множинними патологічними синдромами, а саме:

— *астеноневротичним* (дитина квола, сонлива, на огляд реагує слабким плачем);

— *анемічним* (виразна блідість видимих слизових та шкірних покривів із субіктичним відтінком);

— *епітеліальним* (на волосистій частині — гнейс, волосся тонке, нігті — м'які, крихкі, порушене прорізування зубів);

— *гепатолієнальним* (нижній край печінки нижче краю реберної дуги на 2,5 см, пальпується нижній полюс селезінки на 1,0 см нижче реберної дуги);

а також:

— *зміни з боку серцево-судинної системи* (розширення меж відносної серцевої тупості вліво (ліва межа перкутується по передній аксиллярній лінії), діяльність серця ритмічна, ЧСС — 142', ЧД — 36', серцеві тони ослаблені, тахікардія, систолічний шум на верхівці, в У-точці);

— *затримка статокінетичного розвитку* (самостійно не сідає, сидить, похитуючись, стоїть з підтримкою);

— *затримка фізичного розвитку* (дефіцит маси тіла — 9%, тургор тканин і еластичність шкіри знижені, підшкірно-жирова клітковина рихла, м'язова гіпотонія).

Проведений ЗАК: еритроцити — $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 34 г/л, лейкоцити — $14,2 \times 10^9/\text{л}$, е — 1%, п — 4%, с — 19%, л — 71%, м — 5%, ШОЕ — 12 мм/год; MCV — 43 фл, MCH — 10,8 пг, MCHC — 250 г/л, RDW — 19,5 фл, гематокрит — 134, анізоцитоз +++++, пойкилоцитоз +++, гіпохромія +++++.

Біохімічний аналіз крові: кальцій — 2,23 ммоль/л, залізо — 2,33 мкмоль/л, залізов'язувальна здатність сироватки — 93,70 мкмоль/л, феритин — 8,9 нг/мл.

УЗД внутрішніх органів: печінка збільшена, розмір правої частки 89 мм, (норма — 55–60 мм), підвищеної ехогенності, селезінка гомогенна, розмір 63x39 мм (норма — до 50 мм).

Консультована: неврологом (гіпотонічний синдром соматичного генезу); окулістом (анемічна ангіопатія судин сітківки обох очей).

Зважаючи на все вищенаведене, встановлений *клінічний діагноз*: «Залізодефіцитна анемія тяжкого ступеня. Анемічна ангіопатія судин сітківки обох очей. Гіпотонічний синдром соматичного генезу».

Клінічні узагальнення. Даний випадок добре ілюструє важливість профілактичної роботи лікаря. Ця дитина з моменту народження мала б знаходитися під пильним спостереженням дільничного лікаря, оскільки були пренатальні фактори ризику анемії (анемія у матері з хронічним пієлонефритом під час вагітності, яка не була компенсована; малий проміжок між вагітностями — 6 місяців; дитина з великою масою тіла при народженні — 4200 г), а далі постнатальні — короткотривале грудне вигодовування, з четвертого місяця — розведене коров'яче молоко (майже вода) до моменту поступлення розведене коров'яче молоко (1:1), страви прикорму не введені в повному об'ємі, їжа із загального столу; часті ГРВІ останні чотири місяці. Внаслідок нераціонального харчування і відсутності належного контролю з боку медпрацівників дитина суттєво відставала у психомоторному і фізичному розвитку. Критеріями ЗДА попри низький рівень гемоглобіну були: гіпохромний стан, анізоцитоз, пойкилоцитоз, змінені еритроцитарні індекси; знижений рівень феритину та сироваткового заліза. Лікування цього стану першочергово потребує корекції харчового раціону та призначення залізовмісних препаратів. Зважаючи на критично низький рівень гемоглобіну, гематологи вдалися до замісної трансфузії еритромаси.

Клінічний випадок 3

Хлопчик П. віком 7 місяців госпіталізований у гематологічне відділення із скаргами матері на блідість шкіри, неспокій, неперетравлені рештки у калі дитини.

Анамнез захворювання. Мати вважає дитину хворою з 4-х місяців, коли вперше при проведенні ЗАК діагностували зниження рівня гемоглобіну. Дитина не обстежувалась, жодної корекції не проводилося.

Анамнез життя. Дитина від шостої вагітності, яка перебігала фізіологічно. Попередні I, II, IV, V вагітності завершилися народженням здорових дітей, III-я — самовільним викиднем. Хлопчик народився доношеним з масою тіла 3400 г, довжиною 55 см. З моменту народження і дотепер знаходився на грудному вигодовуванні, введені прикорми: молочна каша, овочевий суп.

Перенесені захворювання: гострий катаральний отит (у віці 2-х місяців); позагоспітальна пневмонія, гострий риносинусит, гострий середній отит (у 5-місячному віці), функціональна диспепсія (у 6,5 місяців).

Вакцинальний анамнез: отримав щеплення лише від гепатиту та БЦЖ.

Алергологічний анамнез не обтяжений.

Об'єктивний статус. Стан дитини середньої важкості. Свідомість ясна. Поведінка активна. Тілобудова дитини пропорційна, маса тіла — 7200 г, довжина — 67 см. Температура 36,6° С. Шкіра бліда, слизові оболонки бліді, чисті. При огляді ротової порожнини припухлість ясен, період прорізування зубів; мигдалики не збільшені. Язик вологий, не обкладений. Діяльність серця ритмічна, тони помірно притишені, систолічний шум над верхівкою ЧСС — 132'; ЧД — 24'. У легенях аускультативно везикулярне дихання. Живіт м'який, безболісний, печінка виступає з-під краю реберної дуги на 1,5 см, еластична, селезінка не пальпується. У матері наявний аналіз крові з ЦРЛ: гемоглобін 86 г/л, лейкоцити $7,26 \times 10^9$ /л, ШОЕ 5 мм/год.

При госпіталізації проведено гематологічне дослідження: лейкоцити — $13,4 \times 10^9$ /л, гемоглобін — 83 г/л, еритроцити — $2,41 \times 10^{12}$ /л, PLT — 363×10^9 /л, MCV — 102 фл, MCH — 35,3 пг; MCHC — 345 г/л, RDW — 16 фл, с — 1%, п — 2%, с — 30%, м — 3%, л — 64%, ретикулоцити — 0,6%, ШОЕ — 3 мм/год.

Проведений повний обсяг обов'язкових обстежень, а також ІФА крові на токсокари, аскариди, лямблії, ехінокок: IgG негативний, HBsAg негативний; за даними ІФА антитіла до ВІЛ не виявлені.

УЗД внутрішніх органів — без змін.

Біохімія крові: феритин — 52,1 нг/мл, сироваткове залізо — 11,6 мкмоль/л, креатинін — 20,9 мкмоль/л, сечовина — 3,58 ммоль/л, глюкоза — 5,05 ммоль/л, білок — 56 г/л, Аст — 23 Од/л, АлТ — 5 Од/л. Зважаючи на високі значення MCV, MCH та нормальний рівень феритину крові, була запідозрена гіперхромна анемія, що мотивувало визначення рівня ціанокобаламіну, який був нижчим 100 пг/мл (норма 197,0–771,0), фолієвої кислоти — 15,7 нг/мл (норма: 3,89–26,8), еритропоєтину — 104 м Од/мл (норма 4,3–29,0).

З діагностичною метою проведена стернальна пункція (рис.1). Мієлограма: кістковий мозок нормальної клітинності, представлений поліморфним складом, без ознак баластної інфільтрації. Мієлоїдний ряд дещо звужений, подразнений, із затримкою дозрівання на молодих формах. Еритроцити гіперплазований, розвивається за змінним типом з переважанням мегалобластного диспоезу. Мегакаріоцитарний ряд у межах норми, діяльний. Вільнолежачі тромбоцити в достатній кількості.

Зважаючи на все вищенаведене, дитині виставлений діагноз: «В12-дефіцитна анемія середнього ступеня тяжкості».

Клінічні узагальнення. Даний випадок звертає увагу на те, що дитина, яка знаходилася на грудному вигодовуванні, за останні два місяці перенесла ускладнені форми мікст-інфекцій, утримувалися розлади травлення; діагностована анемія, а також високі значення MCV, MCH. Логічно, була запідозрена гіперхромна анемія, надалі визначення вмісту в крові ціанокобаламіну та з диференційною метою стернальної пункції (характерні зміни: еритроцити гіперплазований, розвивається за змінним типом з переважанням мегалобластного диспоезу) дали можливість обґрунтувати клінічний діагноз В12-дефіцитної анемії.

Клінічний випадок 4

Дівчинка І. 5 років 8 місяців, була скерована у гематологічне відділення лікарем з району. При госпіталізації мати скаржилася на різку слабкість, блідість шкіри у дитини, знижений апетит, нудоту, блювання, відмову від пиття.

Анамнез захворювання. Батьки вважають дитину хворою протягом тижня, коли була фебрильна температура тіла, нудота, блювання. Дівчинка була оглянута лікарем районної лікарні, проведений ЗАК (гемоглобін — 80 г/л); здійснена внутрішньовенна інфузія з дезінтоксикаційною метою. Надалі стан не покращувався: наросла блідість шкіри, дівчинка не могла ходити, посилилася виразна слабкість. Додатково уточнено у батьків, що шкіра в дитини «завжди» була блідою.

Анамнез життя. Дівчинка від II фізіологічної вагітності, II термінових пологів. У фізичному та психомоторному розвитку (зі слів батьків) не відставала.

Генетичний та епідеміологічний анамнез не обтяжений.

Об'єктивні дані. Загальний стан дитини важкий. Свідомість ясна, дитина млява, адина-

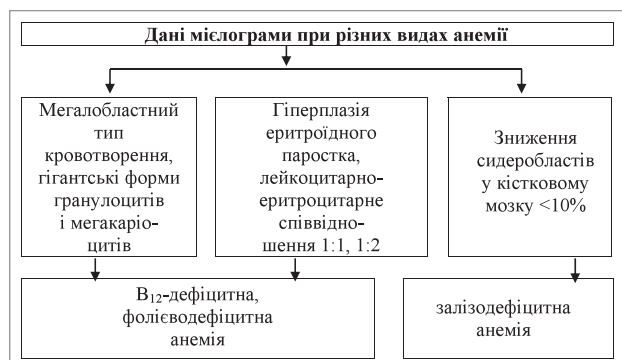


Рис.1. Диференційні ознаки анемії за даними мієлограми

мічна, самостійно не пересувається. Температура тіла 37,4° С, ЧСС — 146', ЧД — 24', маса тіла — 19 кг. Тілобудова пропорційна, задовільного живлення. Шкіра та слизові оболонки бліді, сухі, чисті; «тіні» під очима. Язик обкладений, сухий. Периферичні лімфатичні вузли не змінені. Над легеньми: перкуторно ясний легеневиий звук, аускультативно — везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості у нормі, аускультативно: діяльність серця ритмічна, тахікардія, тони звучні, систолічний шум на верхівці серця. Живіт м'який, неболючий, печінка виступає з-під краю реберної дуги на 1,5 см, неболюча, еластична, поверхня гладка. Селезінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см. Випорожнення та сечопуск не порушені.

Проведений ЗАК: еритроцити — $1,47 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 49 г/л, лейкоцити — $22,23 \times 10^9/\text{л}$, е — 3%, п — 9%, с — 59%, л — 13%, м — 2%, ШОЕ — 13 мм/год; MCV — 98,5 фл, MCH — 33,4 пг, MCHC — 339 г/л, RDW-CV — 18,4%, RDW-SD — 63,3 фл, ретикулоцити — 23%, анізоцитоз +++++, мікроцитоз ++. Визначена осмотична резистентність еритроцитів: мінімальна — 0,55%, максимальна — 0,4%.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза — 4,26 ммоль/л, загальний білірубін — 29,8 мкмоль/л, прямий білірубін — 12,4 мкмоль/л, непрямий білірубін — 17,5 мкмоль/л, загальний білок — 58 г/л, Аст — 33 Од/л, АлТ — 9 Од/л, залізо — 116 мкмоль/л, сечовина — 4,35 ммоль/л, креатинін — 32,7 мкмоль/л.

Визначений феритин крові — 116,8 нг/мл.

При УЗД внутрішніх органів встановлено: печінка збільшена, права частка — 115 мм (- норма — 85 мм), паренхіма однорідна, ехогенність середня. Судинний малюнок не змінений. Жовчний міхур грушоподібної форми із загинами у верхній третині і шийці, стінки не потовщені — 1,4 мм, пристінковий осад. Жовчний міхур на 2/3 виповнює ехогенна жовч. Підшлункова залоза: головка і тіло не збільшені, хвіст помірно розширений, структура не змінена. Селезінка гомогенна, розміром 92 мм (- норма до 80 мм). У воротах додаткові часточки розмірами 10,5x10 мм та 11,5x11,5 мм. Нирки обидві нижніми полюсами заходять за гребені клубових кісток (стоячи), звичайних форми та розмірів. Контури рівні, чіткі. Паренхіма збережена, видільна система не розширена.

Зважаючи на наявність клініко-лабораторного синдрому анемії важкого ступеня, порушену осмотичну резистентність еритроцитів, гепатолієнальний синдром, з діагностичною

метою проведена стернальна пункція. Мієлограма: кістковий мозок нормальної клітинності, без ознак бластної трансформації. Усі паростки збережені. Мієлоїдний ряд подразнений. Еритроцити розширені, подразнені з ознаками мегалобластотворення. Мегакіриоцитарний ряд подразнений з надмірним відшнуровуванням тромбоцитів. Вільнолежачі тромбоцити розташовані великими скупченнями.

Окрім того, діагностичний комплекс був доповнений «інфекційною панеллю»: методом ІФА для виключення збудників хронічних гепатитів В і С (результат негативний); вірусу простого герпесу першого і другого типу (IgM — 0,5 (негативний), IgG — 3,0 (позитивний)); вірусу Епштейн—Барр (IgM до капсидного антигену — 1,4 (позитивний), IgG — 16,9 (позитивний)); цитомегаловірусу (IgM — 0,07 (негативний), IgG — 0,5 (негативний)), герпес-вірусу людини шостого типу (IgG — 1,3 (позитивний)).

Клінічний діагноз: «Мікросфероцитарна гемолітична анемія, важка форма, гемолітичний криз».

Клініко-гематологічна картина анемії у дитини мотивувала дообстежити старшу дитину в сім'ї. Окрім того, додатково вдалося з'ясувати, що у матері дітей є жовтяничність шкіри та слизових оболонок, спленомегалія. Старша дитина — хлопчик Б., 11 років. З анамнезу життя встановлено: часто хворіє на ГРВІ; останній епізод одночасно із сестричкою. При огляді привертало увагу: блідість шкіри та слизових оболонок з іктеричним відтінком, виразний інтоксикаційний синдром (слабкість, швидка втомлюваність, знижений апетит, нудота; густо обкладений язик), гепатолієнальний синдром (печінка +1 см, неболюча, еластична; селезінка +1,5 см).

Проведений ЗАК: еритроцити — $3,28 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 102 г/л, лейкоцити — $6,5 \times 10^9/\text{л}$, е — 3%, п — 4%, с — 42%, л — 41%, м — 10%, ретикулоцити — 1,0%, ШОЕ — 26 мм/год, MCV — 84 фл, MCHC — 370 г/л, MCH — 31,1 пг, RDW-CV — 13,8%. Біохімічний аналіз крові: глюкоза — 5,8 ммоль/л, білірубін загальний — 39,0 мкмоль/л, прямий білірубін — 13,6 мкмоль/л, АлТ — 9 Од/л, АсТ — 24 Од/л, загальний білок — 66 г/л, залізо — 19,2 мкмоль/л, креатинін — 44,3 мкмоль/л, сечовина — 2,16 ммоль/л.

УЗД внутрішніх органів: печінка збільшена — права частка 140 мм (норма — 115 мм), паренхіма однорідна, ехогенність вища за середню. Судинний малюнок не змінений. Жовчний

міхур циліндричної форми із загинами у верхній третині і шийці, стінки не потовщені — 1,5 мм, пристінковий осад. Підшлункова залоза не збільшена, структура не змінена. Селезінка гомогенна, розмірами 166 мм (норма до 100 мм). *V. lienalis* 4,6 мм (норма до 4 мм). Нирки обидві нижніми полюсами заходять за гребені клубових кісток (стоячи), звичайних форми та розмірів. Контури рівні, чіткі. Паренхіма збережена, видільна система не розширена.

Таким чином, в обох дітей був уточнений діагноз спадкової мікросфероцитарної гемолітичної анемії.

Клінічне тлумачення. У даному випадку мали місце пізня діагностика гемолітичної анемії в обох дітей; при первинному зверненні по допомогу недооцінена наявна анемія, гепатолієнальний синдром у дівчинки; не проведений належний обсяг додаткових обстежень; анамнез життя був зібраний не повністю, лише гематологи уточнили, що у матері дітей є жовтяничність шкіри та слизових оболонок, спленомегалія. Останні стали приводом для обстеження старшої дитини за відсутності скарг у батьків.

Клінічний випадок 5

Дитина М., 8 років 11 місяців, госпіталізована в інфекційне відділення міської дитячої лікарні зі скаргами на нудоту, блювоту, слабкість, кволість, болі в м'язах, підйом температури до 38° С напередодні.

Анамнез хвороби. Хворіє три тижні (з моменту перебування на морському курорті), відколи з'явилися кволість, важкість при ходьбі, знижений апетит.

Анамнез життя. Дитина від III фізіологічної вагітності, III термінових пологів. Маса тіла при народженні 3100 г. На грудному вигодовуванні 7 міс. До року росла і розвивалася відповідно до віку. Перенесла: кашлюк у 4 роки, кір у 8 років. Профілактичні щеплення отримала в повному обсязі.

Генетичний анамнез не обтяжений.

Дівчинка активно займається спортом.

Об'єктивний статус. Стан середньої важкості, обумовлений інтоксикаційним синдромом. Положення у ліжку пасивне. Фізичний розвиток задовільний. Дитина в свідомості, добре комунікує. Шкіра бліда з восковим відтінком, поодинокі синці на ногах, петехії на сідницях. Слизові блідо-рожеві, виразна гіпертрофія ясен. Периферичні лімфатичні вузли не змінені. Діяльність серця ритмічна, ЧСС — 136–140', ЧД — 30'. Живіт м'який, болючий у правому

підребер'ї, печінка виступає з-під краю реберної дуги на 3,5–4 см, край заокруглений, поверхня гладка, болюча, селезінка біля краю реберної дуги.

Проведені обстеження. ЗАК — еритроцити $1,52 \times 10^{12}/л$, Hb — 42 г/л, КР — 0,8, тромбоцити — $127,68 \times 10^9/л$, лейкоцити — $3,3 \times 10^9/л$, е — 1%, п — 7%, с — 16%, л — 58%, м — 2%, бласти — 15%, ШОЕ — 81 мм/год.

Біохімія крові: амілаза 24 ОД/л, загальний білірубін — 13,3 мкмоль/л, заг. білок — 69 г/л, глюкоза — 5,34 ммоль/л, креатинін — 54,9 мкмоль/л, сечовина — 4,84 ммоль/л, холестерин — 2,96 ммоль/л, калій — 3,76 ммоль/л, натрій — 138,5 ммоль/л, залізо — 17,9 ммоль/л, АЛТ — 70 ОД/л, АСТ — 130 ОД/л, залізов'язувальна здатність сироватки крові — 96,2 мкмоль/л.

Коагулограма: протромбіновий час 13", процент протромбіну за Квіком 115%, міжнародне нормалізоване відношення — 0,93, АЧТЧ — 23,4", протромбіновий час — 17, фібриноген — 3,21%, РФМК — 3,8 мг/%.

УЗД внутрішніх органів: печінка збільшена, права частка 125 мм, ліва — 95 мм. Паренхіма однорідна, ехогенність вища за середню, судинний малюнок не змінений. *V. portae* d — 7 мм (без змін). Збільшення лімфатичних вузлів у заочеревинній порожнині не виявлено. Селезінка розмірами 110 мм (норма до 100 мм).

Мієлограма: при низькій кількості клітинних елементів у препараті кісткового мозку відзначається інфільтрація бластними клітинами (90%) та пригнічення всіх паростків кровотворення. Відносна кількість бластних клітин у периферичній крові становить 15%. Враховуючи дані гемо-, лейко-, мієлограми та цитохімічних досліджень, слід думати про наявність у дитини гострої лімфобластної лейкемії, ФАБ-варіант L1/L2.

Дослідження ліквору: лімфоцити — 2%, бласти та атипові клітини відсутні.

Клінічне тлумачення. Особливістю даного випадку є те, що прогресуючий характер астенічного синдрому, спровокований інсоляцією, у дитини-спортсменки став приводом до обстеження, яке виявило гіпохромну анемію важкого ступеня у поєднанні із лейкопенією, тромбоцитопенією, прискореним ШОЕ, 15% бластів у периферичній крові. Окрім того, клінічно були прояви шкірного геморагічного синдрому, гепатоспленомегалії. Саме гепатоспленомегалія стала приводом для направлен-

ня дитини у інфекційне відділення з підозрою на гепатит.

Наведені клінічні випадки демонструють складність диференційного алгоритму анемічного синдрому в дитячому віці. Принагідно слід наголосити на необхідності ретельного збору усіх видів анамнезу, об'єктивного обстеження дитини, що визначає подальші види і обсяги спеціальних досліджень.

Висновки

З метою своєчасного з'ясування наявності та причин анемії, дії лікаря первинної ланки повинні включати:

1. Виявлення факторів ризику анемії.
2. Збір анамнезу життя (у тому числі харчового, генетичного, дані про перенесені хвороби

чи травми, у дівчаток-підлітків уточнити наявність та характер менструацій) пацієнта, у якого виявлено чинники ризику.

3. Проведення поглибленого фізикального огляду дитини.

4. Проведення загального аналізу крові з визначенням гемоглобіну, еритроцитів, еритроцитарних індексів, гематокриту, лейкоцитів, лейкограми, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів.

5. При виявленні анемії скерування на консультацію до гематолога (у тому числі для визначення феритину — за підозри на ЗДА, проведення мієлограми тощо) для діагностичного пошуку імовірної причини та цілеспрямованої терапії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Anushenko AO, Potapov AS, Tsimbalova YeG, Gordeeva OB. (2016). Anemia in Inflammatory Bowel Diseases in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 15(2): 128–140 [Анушенко АО, Потапов АС, Цимбалова ЕГ, Гордеева ОБ. (2016). Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 15;26: 128–140]. doi:10.15690/vsp.v15i2.1530
2. Banadyha NV. (2017). Suchasnyy pohlyad na sutnist? defitsytnykh staniv u ditey rann'oho viku. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal*. 2: 191–185 [Банадыга НВ. (2017). Сучасний погляд на сутність дефіцитних станів у дітей раннього віку. *Запорожский медицинский журнал*. 2: 191–185] <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.2.95687>
3. Innovatsiyi v diyi: novi metody podolannya zalizodefitsytu u ditey (2018, Cherven). *Zdorov'ya Ukrainy (tematychnyy nomer)*. 2(45): 36–38 [Інновації в дії: нові методи подолання залізодефіциту у дітей (2018, червень). *Здоров'я України (тематичний номер)*. 2(45): 36–38].
4. Shadrin OG, Marushko TL, Marushko RV. (2017). Approaches in diagnostics and treatment of anemia in children of early age suffering with intestinal diseases. *Dytyachyy likar*. 5—6: 50—56 [Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Марушко РВ. (2017). Підходи до діагностики та лікування анемії при захворюваннях кишечника у дітей раннього віку. *Дитячий лікар*. 5—6: 50—56].
5. Ariel Kay, Eva Leidman, Velma Lopez et al. (2019). The burden of anaemia among displaced women and children in refugee settings worldwide, 2013–2016. *BMJ Glob Health*. 4(6). <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001837>
6. James P Wirth, Tamerlan Rajabov, Nicolai Petry et al. (2018, Oct). Micronutrient Deficiencies, Over-and Undernutrition, and Their Contribution to Anemia in Azerbaijani Preschool Children and Non-Pregnant Women of Reproductive Age. *Nutrients*. 10(10): 1483. doi:10.3390/nu10101483
7. Ole Haagen Neilsen, Christoffer Soendergaard, Malene Elbaek Vikner, Gunter Weiss. (2018, Jan). Rational Management of iron — Deficiency Anaemia in inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 10(1): 82. doi:10.3390/nu10010082
8. Phyllis Alta Parbey, Elvis Tarkang, Emmanuel Manu et al. (2019). Risk factor of Anaemia among Children under Five Years in the Hohoe Municipality, Ghana: A Case Control Study. *Anaemia*: 2139717. <https://doi.org/10.1155/2019/2139717>
9. Reina Engle-Stone, Grant J Aaron, Jin Huang et al. (2017, Jul). Predictors of anemia in preschool children: Biomarkers Reflecting inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr*. 106 (Suppl): 402–415. doi:10.3945/ajcn.116.142323
10. Stein J, Dignass A. (2013). Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease — a practical approach. *Ann Gastroenterol*. 26;2: 104–113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959949/>
11. Thando P Gwetu, Meera K Chhagan, Myra Taylor et al. (2017). Anemia control and the interpretation of biochemical tests for iron Status in children. *BMC Res Notes*. 10: 163. doi: 10.1186/s13104-017-2472-5

Відомості про авторів:

Банадыга Наталія Василівна — д. мед. н., проф., зав. каф. педіатрії ФПО Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.
Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>
Стаття надійшла до редакції 11.08.2019 р., прийнята до друку 20.11.2019 р.

УДК 616.89-008.48:616.12-053

Ю.М. Лисиця, Л.В. Пипа, Р.В. Свістільнік, І.В. Одарчук

Клінічні «маски» соматоформних розладів кардіореспіраторної системи і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):33-40; doi 10.15574/SP.2019.104.33

For citation: Lysytsia YuN, Pyra LV, Svishtilnik RV, Odarchuk IV. (2019). Clinical «masks» of somatoform disorders of the cardiorespiratory system and pain and non-specific somatoform disorders in children associated with affective states. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 33-40. doi 10.15574/SP.2019.104.33

Мета: дослідити особливості клінічних проявів соматоформних розладів (СР) з боку кардіореспіраторної системи (КРС) і больових та неспецифічних СР (БНСР), а також зв'язок їх виникнення з афективними станами у дітей підліткового віку.

Матеріали і методи. Обстежено 48 дітей з СР з боку КРС та 41 дитину з СР з БНСР. Середній вік дітей становив $14,1 \pm 4,72$ року ($M \pm \sigma$); хлопців було 52,8% ($n=47$), дівчат — 47,2% ($n=42$). Для дослідження тривоги використовували тест Спілбергера. Для діагностики депресії використовували запитальник дитячої депресії М. Kovacs (1992). Достовірність оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента.

Результати. СР з боку КРС найчастіше виявлявся у хлопців (58,3%) ($p<0,039$) переважно сільської місцевості (62,5%) ($p<0,01$). Найчастіше СР з боку КРС у хлопців проявлявся транзиторним підвищенням АТ (100%), головним болем (75%) та серцебиттям із переважанням тахікардії (75%), тоді як у дівчат достовірно частіше зустрічалась стомлюваність (71,4%) та гіпотензія із синкопальними станами (57,1%) ($p<0,05$). У 29,2% дітей з СР з боку КРС виявлено депресію і в 87,5% дітей виявлено клінічно виражену тривогу. БНСР хворіли переважно діти раннього підліткового віку — 23 (56,1%), які найчастіше (82,9%) проявлялись неспецифічними стійкими больовими синдромами (головним болем, артралгіями, синдромом фіброміалгії, болем у спині тощо), друге рангове місце посіли терморегуляторні порушення (43,9%) та астеничний синдром (34,2%). Серед хворих на БНСР у 48,8% дітей була діагностована депресія і у 95,1% — виражена тривога.

Висновки. Депресивні порушення, а також тривожні розлади можуть бути одним з ключових факторів виникнення СР у дітей і проявляться різноманітними соматичними «масками» у вигляді функціональних розладів органів і систем, стійкими больовими синдромами, ускладнюючи діагностику та ефективність лікування. Найчастішим проявом депресії у хворих на СР з боку КРС та БНСР була ангедонія (64,3% та 65,0% відповідно). Рідше ключовим симптомом депресії був знижений настрій (7,1% та 5,0% відповідно).

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: соматоформний розлад, депресія, тривога, діти.

Clinical «masks» of somatoform disorders of the cardiorespiratory system and pain and non-specific somatoform disorders in children associated with affective states

Yu.N. Lysytsia, L.V. Pyra, R.V. Svishtilnik, I.V. Odarchuk

National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The aim of the study is to investigate the features of clinical manifestations of somatoform disorders (SD) by the cardiorespiratory system (CRS) and pain and nonspecific SD (PNSD), as well as their relationship with affective conditions in adolescent children.

Materials and methods. 48 children with SD from the CRS and 41 children with SD from the PNSD were examined. The mean age of children was 14.1 ± 4.72 years ($M \pm p$), of which boys were 52.8% ($n=47$), girls — 47.2% ($n=42$). Spielberger test was used to investigate anxiety. The Child Depression Questionnaire M. Kovacs (1992) was used to diagnose depression. The probability was evaluated using the Student's t-test.

Results. SD was most commonly found in boys (58.3%) ($p<0.039$), mainly in rural areas (62.5%) ($p<0.01$). Most commonly, SD in boys manifested a transient increase in blood pressure (100%), headache (75%), and palpitations with a predominance of tachycardia (75%), whereas girls had a significantly higher incidence of fatigue (71.4%) and hypotension with syncope. states (57.1%) ($p<0.05$). Depression was reported in 29.2% of children with SD and 87.5% of children showed clinically expressed anxiety. PNSD was mainly affected by children of early adolescence — 23 (56.1%), who most often showed nonspecific persistent pain syndromes (82.9%) (headache, joint pain, fibromyalgia syndrome, back pain, etc.); disorders (43.9%) and asthenic syndrome (34.2%). In patients with PNSD, 48.8% of children were diagnosed with depression and 95.1% had anxiety.

Conclusions. Depressive disorders as well as anxiety disorders can be one of the key factors for the occurrence of SD in children and manifest themselves in a variety of somatic masks in the form of functional disorders of organs and systems, persistent pain syndromes, complicating the diagnosis and effectiveness of treatment. Anhedonia (64.3% and 65.0%, respectively) was the most frequent manifestation of depression in patients SD with CRS and PNSD. Less often, the key symptom of depression was low mood (7.1% and 5.0%, respectively).

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: somatoform disorder, depression, anxiety, children.

Клинические «маски» соматоформных расстройств кардиореспираторной системы, а также болевых и неспецифических соматоформных расстройств, ассоциированных с аффективными состояниями, у детей

Ю.Н. Лисица, Л.В. Пыпа, Р.В. Свистильник, И.В. Одарчук

Винницкий национальный медицинский университет имени И.И. Пирогова, Украина

Цель — исследовать особенности клинических проявлений соматоформных расстройств (СР) со стороны кардиореспираторной системы (КРС), болевых и неспецифических СР (БНСР), а также их связь с аффективными состояниями у детей подросткового возраста.

Материалы и методы. Обследовано 48 детей с СР со стороны КРС и 41 ребенок с БНСР. Средний возраст детей составлял $14,1 \pm 4,72$ года ($M \pm \sigma$); юношей было 52,8% ($n=47$), девушек — 47,2% ($n=42$). Для исследования тревоги использовали тест Спилберга. Для диагностики депрессии использовали опросник детской депрессии М. Kovacs (1992). Вероятность оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты. СР со стороны КРС чаще всего определялись у юношей (58,3%) ($p<0,039$) преимущественно сельской местности (62,5%) ($p<0,01$). Чаще всего у юношей проявлялся преходящим повышением АД (100%), головной болью (75%) и сердцебиением с преобладанием тахикардии (75%), тогда как у девушек достоверно чаще встречались утомляемость (71,4%) и гипотензия с синкопальными состояниями (57,1%) ($p<0,05$). У 29,2% детей с СР со стороны КРС была диагностирована депрессия и у 87,5% детей выявлена клинически выраженная тревога. БНСР болели преимущественно дети раннего подросткового возраста — 23 (56,1%); чаще всего (82,9%) они проявлялись неспецифическими устойчивыми болевыми синдромами (головной болью, артралгиями, синдромом фибромиалгии, болью в спине и т.д.), второе ранговое место занимали терморегуляторные нарушения (43,9%) и астенический синдром (34,2%). Среди больных БНСР у 48,8% детей была диагностирована депрессия и у 95,1% выраженная тревога.

Выводы. Депрессивные нарушения, а также тревожные расстройства могут быть одним из ключевых факторов возникновения СР у детей и проявляться различными соматическими масками в виде функциональных расстройств органов и систем, устойчивыми болевыми синдромами, усложняя диагностику и эффективность лечения. Наиболее частым проявлением депрессии у больных с СР со стороны КРС и БНСР была ангедония (64,3% и 65,0% соответственно). Реже ключевым симптомом депрессии было пониженное настроение (7,1% и 5,0% соответственно).

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: соматоформное расстройство, депрессия, тревога, дети.

Вступ

Структура дитячої захворюваності демонструє збільшення питомої ваги функціональної патології, яка за відсутності чітко вираженого патоморфологічного субстрату хвороби проявляється варіабельністю клінічної симптоматики, і її розвиток багато в чому пов'язаний з наявністю в організмі вегетативної дисфункції (ВД) [4].

Вегетативну дисфункцію відносять до психосоматичних захворювань, які в класифікації МКХ-10 (або ICD-10-GM) називаються соматоформними і наводяться в окремій рубриці «F45.3. Соматоформна вегетативна дисфункція», що містять «невротичні, пов'язані зі стресом, і соматоформні розлади». Термін «соматоформний» замінив термін «психосоматичний», який застосовувався раніше. Далі в МКХ-10 класифікуються окремі розлади цієї групи, визначаючи орган або систему, що турбують пацієнта, як джерело симптомів: «F45.30 Серце і ССС; F45.31 Верхні відділи ШКТ; F45.32 Нижній відділ ШКТ; F45.33 Дихальна система; F45.34 Урогенітальна система; F45.38 Інші органи і системи; F45.9 Соматоформні розлади неспецифічного характеру («somatoform disorder, unspecified») [4].

Соматоформні розлади (СР) характеризуються постійними суб'єктивними фізичними

симптомами і скаргами, які не пояснюються жодними фізичними захворюваннями [5].

Коли соматичні скарги пов'язані з гострими психосоціальними стресорами, соматичні симптоми зникають відносно швидко в більшості випадків, як правило, без лікування. Однак у 20–25% випадків ці симптоми можуть повторюватися або мати хронічний перебіг. Фактори ризику виникнення хронічних множинних соматичних симптомів включають жорстоке поводження з дітьми та нехтування ними, дитячі хвороби та наявні психічні порушення [7].

Одним із варіантів прояву СР може бути соматоформний больовий розлад, який клінічно може проявлятися болем в одній або декількох анатомічних ділянках, і є достатньо неприємним для хворого. Больовий синдром може бути легким або виразним, тупим або різким, зазвичай без чіткої локалізації. Основними факторами його розвитку є наявна депресія або тривога [6].

Депресія — це психічний розлад, який може проявлятися різноманітними симптомами і досить часто супроводжується незрозумілими болісними фізичними відчуттями. Зазвичай такі хворі скаржаться лише на соматичні симптоми, в той час як пригнічений настрій не помічається і залишається поза увагою. Дані багатьох досліджень свідчать про високу

коморбідність депресії у пацієнтів з болем різної етіології [11].

З виходом DSM-5 діагностична категорія, раніше відома як СР, тепер отримала назву «розлад із соматичними симптомами» (somatic symptoms disorder — SSD), а соматоформний больовий розлад — «розлад із соматичними симптомами з переважанням болю» (somatic symptoms disorder with predominant pain — SSP) [10,12].

Біль — одна з найчастіших форм соматизації. Соматичний біль має тенденцію до епізодичного характеру і зазвичай нестійкий, а больовий СР, або SSP, може бути діагностований лише тоді, коли він зберігається протягом шести і більше місяців [12].

Соматоформний недиференційований (неспецифічний) розлад діагностується у підлітків, коли незрозумілі фізичні симптоми тривають понад шість місяців і не відповідають критеріям жодного конкретного СР та не можуть бути пояснені органічним захворюванням. Психосоціальні чинники відіграють головну роль у виникненні, загостренні або підтримці цих розладів [8,13].

Функціональні соматичні симптоми досить часто асоційовані з емоційними порушеннями, такими як депресія і тривога, формуючи їхні клінічні «маски» і призводячи до неправильної діагностики основного захворювання та неефективного лікування.

Мета роботи: дослідити особливості клінічних проявів СР з боку кардіореспіраторної системи (КРС) та больових і неспецифічних СР (БНСР), а також зв'язок їх виникнення з афективними станами у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди батьків і дітей нами досліджено 48 дітей із СР з боку КРС та 41 дитину з БНСР, які знаходились на лікуванні у Хмельницькій обласній дитячій лікарні протягом 2014–2018 рр.

Середній вік дітей становив $14,1 \pm 4,72$ року ($M \pm p$); хлопців було 52,8% ($n=47$), дівчат — 47,2% ($n=42$). Відбір дітей і встановлення діагнозу СР проводили після загальноклінічного обстеження та згідно з критеріями СР за МКХ-10.

Для виявлення депресії та її клінічних симптомів у відібраній групі дітей з СР використовували запитальник дитячої депресії (Children's depression inventory — CDI) М. Kovacs (1992). Методика призначена для дослідження дітей 6–17 років. Загальний нормальний показник за CDI може варіювати від 0 до 54; 50 — це критичне значення, після якого глибина симптоматики зростає [9]. Наявність депресії діагностували за наявності Т-показника вище середнього (>55), в який переводили загальну суму балів за шкалою.

Для дослідження тривожності використовували тест-запитальник Спілбергепа (State Trait Personal Inventory — STPI) у модифікації А.Д. Андреевой (1988). Мінімальна оцінка за шкалою — 10 балів, максимальна — 40 балів [2].

Дослідження було виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження був схвалений Локальним етичним комітетом для всіх учасників.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакету програми Statistica 8.0.360 та Excel (2007). Кількісні ознаки наведені у вигляді $M \pm \sigma$. Достовірність оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Достовірними вважали значення при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Залежно від реакції серцево-судинної системи на стрес, за класифікацією В.Г. Майданника (2017) виділяють три типи СР: кардіальний, гіпотензивний, гіпертензивний [4]. У дослідження включено 48 підлітків із встановленими СР з боку КРС, які знаходились на лікуванні у кардіологічному відділенні ХОДЛ.

У табл. 1 наведено вікову та гендерну структуру дітей із СР з боку КРС. Як видно з табли-

Таблиця 1

Розподіл дітей із СР з боку КРС за віком, статтю і місцем проживання

Вік, років	Хлопці (n=28)				Дівчата (n=20)				Разом	
	село		місто		село		місто			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10–14	9	32,14	8	28,57	6	30	6	30	29	60,41*
15–18	9	32,14	2	7,14^	6	30	2	10**	19	39,58
Разом	18	64,28	10	35,71^	12	60	8	40**	48	100

Примітки: * — достовірна різниця між показниками дітей різних вікових груп; ** — достовірна різниця порівняно з показниками дівчат із сільської місцевості; ^ — достовірна різниця порівняно з показниками хлопців із сільської місцевості.

Таблиця 2

Клінічні прояви соматоформної вегетативної дисфункції у дітей підліткового віку з гіпертензивним типом СР

Клінічний симптом	Дівчата (n=5)		Хлопці (n=7)		Разом (n=12)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стомлюваність	3	60,0	5	71,4**	8	66,7*
Серцебиття	5	100,0	4	57,1^	9	75,0*
Головний біль	4	80,0	5	71,4**	9	75,0*
Підвищення АТ	5	100,0	7	100,0	12	100,0
Синкопе	2	40,0	4	57,1**	6	50,0*

Примітки: * — достовірна різниця порівняно з показниками дітей із підвищеним АТ; * — достовірна різниця порівняно з показниками дітей із підвищеним АТ; ** — достовірна різниця порівняно з показниками дівчат; ^ — достовірна різниця порівняно з показниками хлопців.

ці, підлітків чоловічої статі було достовірно більше — 28 (58,3%) осіб, аніж жіночої — 20 (41,7%) осіб ($p < 0,039$). З них у сільській місцевості проживали 30 (62,5%) дітей, у місті — 18 (37,5%) ($p < 0,01$).

У 10 (20,8%) дітей даної групи були скарги на напади серцебиття, біль у серці (66,7%), відчуття нестачі повітря (83,3%), частий (тахікардія) або уповільнений (брадикардія) пульс (100%), неритмічне серцебиття (надшлуночкова екстрасистолія) (33,3%), що, за класифікацією В.Г. Майданника (2017), відповідає кардіальному типу СР. На ЕКГ цих дітей патологічних відхилень практично не виявлено, лише у 4 (40,0%) дітей мало місце порушення реполяризації, у 2 (20,0%) дітей виявлено надшлуночкову екстрасистолію. На ЕхоКГ цих дітей не виявлено патологічних відхилень з боку серця.

У 6 (12,5%) дітей переважали скарги на підвищену стомлюваність, головний біль, особливо під час перебування в задушливому приміщенні та при голоді, загальну мерзлякуватість, підвищену пітливість кистей і стоп, схильність до непритомних станів, зниження артеріального тиску (АТ), зокрема систолічного нижче 100 мм рт. ст., що за класифікацією В.Г. Майданника відповідає гіпотензивному типу СР. Синкопальні стани мали місце у 4 (66,7%) дітей з гіпотензивним типом СР.

У п'ятих дітей даної групи виявлялась коморбідна патологія: у 2 (33,3%) осіб діагно-

стовано мігрень, у 3 (30,0%) — головний біль напруги.

Зниження АТ мало місце у всіх дітей з даним типом СР. Середній показник систолічного тиску становив $92 \pm 10,21$ мм рт. ст.

У 12 (25,0%) обстежених — у 5 (41,7%) дівчат і у 7 (58,3%) хлопців — основними скаргами були: транзиторне підвищення АТ, яке часто підліток не відчуває, тому виявляється часто випадково, головний біль, серцебиття, підвищена втомлюваність, що відповідає гіпертензивному типу СР.

У табл. 2 показано структуру і частоту скарг підлітків з гіпертензивним типом СР. Як видно з таблиці, найчастіше зустрічались скарги на транзиторне підвищення АТ — у 12 (100%) дітей, головний біль — у 9 (75%) та серцебиття — у 9 (75%) дітей. Однак серед осіб чоловічої статі переважали скарги на серцебиття та підвищення АТ (по 5 дітей — 100%), а також у 4 (80%) хлопців виявляли головний біль, тоді як у дівчат достовірно частіше зустрічались стомлюваність — у 5 (71,4%) осіб та синкопе — у 4 (57,1%) осіб ($p < 0,05$).

Середній рівень систолічного АТ становив $146 \pm 22,78$ мм рт. ст., середній рівень діастолічного тиску — $84 \pm 18,56$ мм рт. ст. Змін на очному дні в обстежених дітей не виявлено.

На ЕКГ мала місце тахікардія у 5 (41,6%) дітей, брадикардія — у 4 (33,3%), прискорення атріовентрикулярної провідності — у 4 (33,3%) та блокада ніжок пучка Гіса — у 3 (25%) дітей.

Таблиця 3

Оцінка вихідного вегетативного тону у дітей з СР з боку КРС

Варіант вегетативного тону	Хлопці (n=28)		Дівчата (n=20)		Разом (n=48)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Симпатикотонія	14	29,2	8	16,7**	22	45,8
Ейтонія	6	12,5	5	10,4	11	22,9*
Ваготонія	8	16,7	7	14,6	15	31,2

Примітка: * — достовірна різниця дітей з ейтонією порівняно з показниками дітей із симпатикотонією та ваготонією; ** — достовірна різниця порівняно з показниками хлопців.

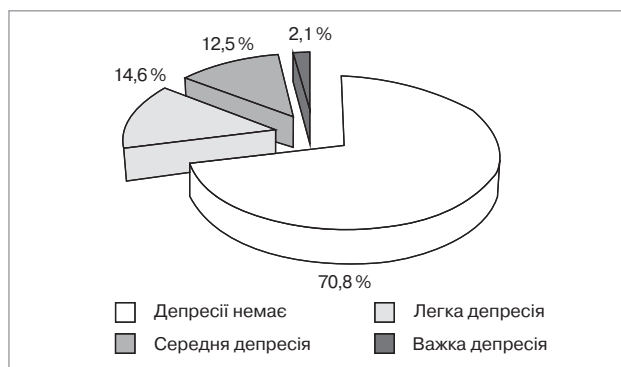


Рис. 1. Загальна структура депресії у дітей з СР з боку КРС за даними запитальника CDI

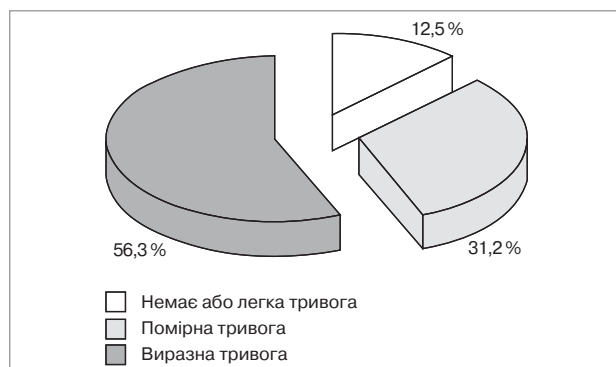


Рис. 2. Загальна структура тривоги у дітей з СР з боку КРС за даними запитальника Спілбергера

Крім того, у 18 (37,5%) випадках СР з боку КРС комбінувались з СР з боку інших систем. Так, у 9 (50,0%) дітей мали місце НСР у вигляді синдрому фіброміалгії (33,3%) і терморегуляторні порушення (16,7%) та у 9 (50%) дітей спостерігались СР з боку ШКТ — ФРБТ (27,8%) і ГЕР (22,2%). У 4 (8,3%) обстежених дітей мало місце ожиріння і у 5 (10,4%) дітей — порушення постави (сколіоз).

У підлітків з СР з боку КРС проводилась оцінка вихідного вегетативного тону за допомогою модифікованої таблиці Вейна (2003) [1]. Як видно з табл. 3, у підлітків з гіпертонічним типом СР статистично значуще ($p < 0,01$) переважала симпатикотонія — у 45,82% дітей.

При дослідженні всієї когорти дітей ($n=48$) з СР з боку КРС у 14 (29,2%) з них виявлено депресивні порушення. Так, загальний бал Т-показника за запитальником CDI перевищував верхню межу в 56 балів, що дозволило діагностувати у них наявність депресії. Загальний бал Т-показника у цієї категорії дітей становив $65,5 \pm 7,6$ бала, що загалом відповідало депресивним порушенням середньої важкості. Із 14 дітей з наявною депресією у 7 (50,0%) констатували легкі депресивні порушення, депресію середньої важкості виявлено у 6 (42,8%) дітей і важку — у 1 (7,2%) дитини.

На рис. 1 показана загальна структура депресії у дітей із СР з боку КРС. Наявність депресії у третини дітей з СР з боку КРС є досить суттєвим показником і потребує уваги, оскільки саме ці діти мають найбільший ризик розвитку суїцидальної поведінки.

Серед хворих на СР з боку КРС та депресією переважали дівчата — 8 (57,1%), хлопців було 6 (42,9%), співвідношення склало 1,3:1, що свідчить про більшу схильність осіб жіночої статі до розвитку депресивних порушень.

Загальний рівень депресивної симптоматики, хоча і недостовірно, за даними Т-показника запитальника у дівчат був вищим ($68,7 \pm 7,8$ бала) порівняно з хлопцями ($61,1 \pm 4,8$ бала), що також свідчить про більш виразні депресивні розлади в осіб жіночої статі.

У дітей з СР з боку КРС депресивна симптоматика, за даними шкали CDI, характеризувалась переважанням зниженого настрою — у 1 (7,1%), ангедонією — у 9 (64,3%) та наявністю обох симптомів — у 4 (28,6%) дітей.

Тривожність — індивідуальна психологічна особливість, яка полягає у підвищеній схильності відчувати занепокоєння у різних життєвих ситуаціях. Виділяють два види тривожності: ситуативна, або реактивна, і особистісна. Реактивна тривожність — це показник інтенсивності переживань, які виникають по відношенню до типових подій. Особистісна тривожність — це стійкий стан. Вона характеризує схильність людини сприймати велике коло ситуацій як загрозові, реагувати на такі ситуації станом тривоги [3].

За даними запитальника, серед 48 дітей у 6 (12,5%) випадках констатували відсутність особистісних тривожних порушень та у 42 (87,5%) дітей клінічно виражену особистісну тривожність. Помірну тривогу виявлено у 15 (31,2%) дітей і важку тривогу — у 27 (56,3%) дітей (рис. 2).

Отже, у більшості хворих на СР відмічаються значні тривожні порушення, які можуть бути як чинником схильності до розвитку СР, так і ключовою причиною їх виникнення.

Середній бал особистісної тривожності у всіх дітей з тривожними порушеннями, за даними запитальника, становив $25,3 \pm 3,2$ бала. Це свідчило про середній фон виразності тривожних порушень у дітей з СР, що є досить

Таблиця 4

Вік, стать та місце проживання дітей з БНСР

Місце проживання	Хлопці (n=19)				Дівчата (n=22)				Разом	
	10–14 років		15–18 років		10–14 років		15–18 років			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Місто	8	19,5*	2	4,9**	7	17,1•	5	12,2	22	53,7
Село	5	12,2^**	4	9,7^**	3	7,3•^	7	17,1^	19	46,3^
Разом	13	31,7*, **	6	14,6**	10	24,4•	12	29,3	41	100

Примітки: * — достовірна різниця між показниками дітей різних вікових груп; • — достовірна різниця між показниками дітей різних вікових груп; ** — достовірна різниця у порівнянні з показниками дівчат і хлопців; ^ — достовірна різниця у порівнянні з показниками дітей за місцем проживання.

суттєвим і потребує відповідної уваги, оскільки саме вони мають найбільший ризик розвитку в майбутньому СР та інших патологій тривожного спектра.

У 11 (26,2%) дітей з виразними тривожними порушеннями виявляли поєднання особистісної тривожності з депресією у вигляді змішаних тривожно-депресивних станів.

Серед хворих на особистісні тривожні порушення відмічалось значне переважання хлопців над дівчатами — 26 (61,9%) і 16 (38,1%) відповідно, їх співвідношення складало 1,6:1.

За даними запитальника, у 10 (20,8%) із 48 дітей констатували відсутність реактивних тривожних порушень та у 38 (79,1%) дітей клінічно виражену реактивну тривогу. Помірну реактивну тривожність виявлено у 26 (54,1%) дітей і важку тривогу — у 12 (25,1%) дітей. Середній бал реактивної тривожності у всіх дітей, за даними запитальника, становив $24,9 \pm 4,1$ бала, що свідчило про середній фон виразності реактивної тривоги у дітей з СР і вказувало на ступінь інтенсивності переживань, які можуть виникати як реакція на різноманітні життєві події. Серед хворих на реактивні тривожні порушення, як і на особистісні тривожні порушення, також відмічалось пере-

важання хлопців над дівчатами — 23 (60,5%) і 15 (39,5%) відповідно, їх співвідношення складало 1,5:1.

Клінічні прояви БНСР в обстежених нами дітей проявлялись: головними болями, обумовленими порушенням церебрального кровотоку і недостатністю тону вен, проявами астеничного синдрому зі зниженням працездатності, метеочутливості, порушенням концентрації уваги, порушенням терморегуляції, синдромом фіброміалгії, артралгіями, неспецифічним болем у спині.

У табл. 4 показано вікову і гендерну структуру обстежених дітей підліткового віку з БНСР та місце їх проживання. Як видно з таблиці, у даній групі переважали діти раннього підліткового віку — 23 (56,1%), більшість з яких мешкали у міській місцевості — 22 (53,7%). Серед обстежених дітей переважали дівчата — 22 (53,7%).

У підлітків БНСР найчастіше мав наступні клінічні прояви: неспецифічний стійкий больовий синдром — у 34 (82,9%) дітей, цефалгічний синдром — у 32 (78,1%) дітей, поліартралгії — у 4 (9,8%) дітей, синдром фіброміалгії — у 3 (7,3%) дітей, неспецифічний біль у спині — у 5 (12,2%) осіб; а також порушенням функції терморегуляції — у 18 (43,9%) дітей та виразним астеничним синдромом і хронічною втомою — у 14 (34,2%) дітей (рис. 3). У кожній четвертій дитині мало місце поєднання симптомів.

Порушення функції терморегуляції проявлялись тривалим денним субфебрилітетом, коли температура тіла підвищувалась до $37-37,7^\circ\text{C}$ (62,5%), та тривалою лихоманкою, коли температура тіла сягала $38-40^\circ\text{C}$ (37,5%). Порушення терморегуляції проявлялось нормалізацією температури тіла під час глибокого сну дитини та при пробудженні і поступовим зростанням її в період активності, переважно в другій половині дня, після школи. Прояви денного субфебрилітету супроводжувались у більшості дітей відчуттям загальної слабко-

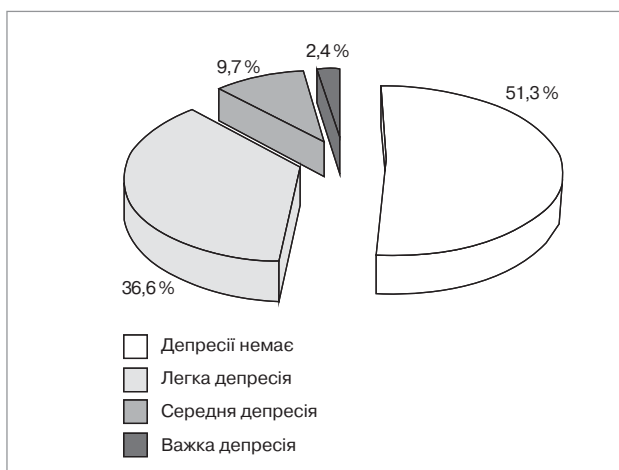


Рис. 3. Загальна структура депресії у дітей з БНСР за даними запитальника CDI

сті, «важкості в голові», зниженої працездатності, бажанням відпочити (75,0%). У 62,5% випадків терморегуляторні порушення поєднувалися з головним болем.

При дослідженні всієї когорти дітей ($n=41$) з БНСР на наявність афективних розладів у 20 (48,8%) дітей була діагностована депресія. Загальний бал Т-показника у цієї категорії дітей становив $62,5 \pm 6,5$ бала, що загалом відповідало легким депресивним порушенням.

Серед 20 дітей з депресією у 15 (75,0%) констатували наявність легких депресивних порушень, депресію середньої важкості виявлено у 4 (20,0%) дітей і важку депресію — у 1 (10,0%) дитини.

На рис. 3 показана загальна структура депресивних порушень у дітей з БНСР. Серед хворих на БНСР в асоціації з депресією переважали дівчата над хлопцями — 12 (60,0%) і 8 (40,0%) відповідно, співвідношення складало 1,5:1, що свідчило про більшу схильність осіб жіночої статі до розвитку депресивних порушень.

Загальний рівень депресивної симптоматики, за даними Т-показника запитальника, у дівчат становив ($62,2 \pm 7,1$ бала), у хлопців — ($62,8 \pm 5,9$ бала), тобто майже не відрізнявся.

У дітей з БНСР депресивна симптоматика, за даними шкали CDI, характеризувалась переважанням зниженого настрою у 1 (5,0%) дитини, ангедонією — у 13 (65,0%) дітей та наявністю обох симптомів — у 6 (30,0%) дітей.

За даними запитальника Спілберґера у 2 (4,9%) випадках констатували відсутність особистісних тривожних порушень. У 39 (95,1%) дітей БНСР асоціювався з клінічно вираженою особистісною тривожністю, помірну особистісну тривожність виявлено у 14 (34,1%) і важку — у 25 (60,9%) дітей (рис. 4).

Середній бал особистісної тривожності у всіх дітей з тривожними порушеннями, за даними запитальника, склав $25,8 \pm 3,8$ бала, що свідчило про виразний фон тривожних порушень у дітей з БНСР. У 14 (35,9%) дітей з виразними тривожними порушеннями виявлено поєднання особистісної тривожності з депресією у вигляді змішаних тривожно-депресивних станів.

Серед хворих на особистісні тривожні порушення відмічалось незначне переважання дівчат над хлопцями — 21 (53,8%) і 18 (46,2%) відповідно, їх співвідношення складало 1,2:1.

За даними запитальника, із 41 дитини у 5 (12,2%) випадках констатували відсутність

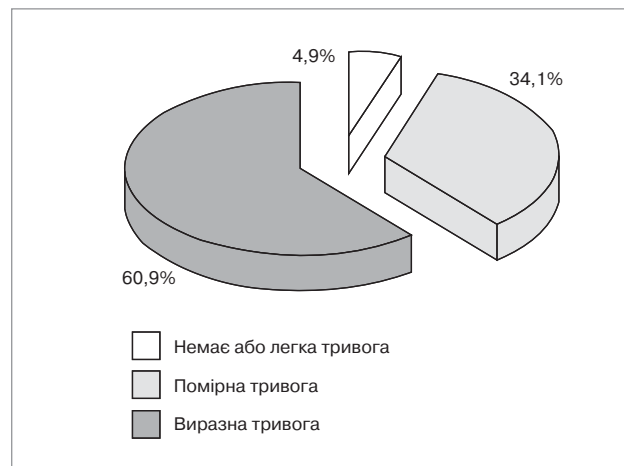


Рис. 4. Загальна структура особистісної тривожності у дітей з СР з боку БНСР за даними запитальника Спілберґера

реактивних тривожних порушень та у 36 (87,8%) дітей клінічно виражену реактивну тривожність. Помірну реактивну тривожність виявлено у 18 (43,9%) дітей і важку тривожність — у 18 (43,9%) дітей. Середній бал реактивної тривожності у всіх дітей, за даними запитальника, становив $26,4 \pm 4,5$ бала, що свідчило про виразний фон реактивної тривоги у дітей з БНСР і вказувало на значний ступінь інтенсивності переживань при різноманітних життєвих подіях. Серед хворих на реактивні тривожні порушення також відмічалось незначне переважання дівчат над хлопцями — 19 (52,7%) і 17 (47,3%) відповідно, їх співвідношення складало 1,1:1.

Висновки

1. Соматоформні розлади з боку КРС найчастіше виявлялися у хлопців (58,3%) ($p < 0,039$), переважно мешканців сільської місцевості (62,5%) ($p < 0,01$). Найчастіше СР з боку КРС у хлопців проявлялися транзиторним підвищенням АТ (100%), головним болем (75%) та серцебиттям з переважанням тахікардії (75%), тоді як у дівчат достовірно частіше спостерігались стомлюваність (71,4%) та гіпотензія із синкопальними станами (57,1%) ($p < 0,05$).

2. Больові та неспецифічні СР переважно мали діти раннього підліткового віку — 23 (56,1%), які найчастіше проявлялись неспецифічними стійкими больовими синдромами (82,9%) (головним болем, артралгіями, синдромом фіброміалгії, болем у спині тощо), друге рангове місце посіли терморегуляторні порушення (43,9%), третє — астеничний синдром (34,2%).

3. Депресивні порушення, які виявлялись у 29,2% хворих на СР з боку КРС та у 48,8%

хворих на БНСР, а також тривожні розлади, які виявлялись у 87,5% дітей із на СР з боку КРС та у 95,1% дітей з БНСР, можуть бути одним з ключових чинників виникнення СР у дітей і проявлятися різноманітними соматичними масками, ускладнюючи діагностику, перебіг захворювання та ефективність лікування.

4. У дітей із СР, як з боку КРС, так і з БНСР, відмічалось незначне переважаюча наявності тривожних і депресивних порушень в осіб жіночої статі. Отже жіночу стать можна вважати одним з основних чинників ризику розвитку СР та емоційних порушень у дітей.

5. Найбільш частим проявом депресії у хворих на СР з боку КРС та БНСР була ангедонія (64,3% та 65,0% відповідно). На другому місці було поєднання ангедонії зі зниженим настроєм (28,6% та 30,0% відповідно). Рідше

ключовим симптомом депресії був знижений настрій (7,1% та 5,0% відповідно). Однак у більшості дітей ключовими скаргами виступають соматичні прояви, які можуть приховувати тривалі емоційні порушення, формуючи різноманітні маски депресії, знижуючи ефективність їх лікування.

Перспективи подальших досліджень. Не виключено, що СР може маскувати прояви депресивного епізоду і бути вторинним по відношенню до депресії або бути її соматичним проявом. Водночас депресивні порушення можуть виникати як коморбідний розлад при СР і ускладнювати його перебіг, що потребує подальших досліджень та вдосконалення клінічної і лабораторної діагностики цих порушень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Vejn AM. (2003). Vegetativny'e rasstrojstva: klinika, diagnostika, lechenie. Moscow: MIA: 752 [Вейн АМ. (2003). Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Москва: МИА: 752].
2. Dermanova IB. (2002). Oprosnik issledovaniya trevozhnosti u starshih podrostkov i yunoshey (C.D. Spilberger, adaptaciya A.D. Andreeva). Diagnostika emocional'no-nravstvennogo razvitiya. Saint Petersburg: 75–80. [Дерманова ИБ. (2002). Опросник исследования тревожности у старших подростков и юношей (Ч.Д. Спилбергер, адаптация А.Д. Андреева). Диагностика эмоционально-нравственного развития: СПб: 75–80].
3. Iskakova UB, Abisheva ZS, Zhurunova MS, Zhetpisbayeva GD, Ismagulova TM. (2016). Situational anxiety and psycho-emotional state of the students during the boundary control. International journal of applied and fundamental research. 11: 900–902 [Искакова УБ, Абишева ЗС, Журунова МС, Жетписбаева ГД, Исмагулова ТМ. (2016). Ситуативная тревожность и психо-эмоциональное состояние студентов во время рубежного контроля. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 11: 900–902].
4. Maidannik VN, Mituriiaeva-Korniiko IO, Kukhta NM, Hnyloskurenko NV. (2017). Vegetativni dysfunktsii u ditei. Paroksyzmalna vegetativna nedostatnist. Kyiv: Lohos: 300 [Майданник ВГ, Мітюряева-Корнійко ІО, Кухта НМ, Гнилокурченко ГВ. (2017). Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна недостатність. Київ: Логос: 300].
5. Agarwal V, Srivastava C, Sitholey P. (2019). Clinical practice guidelines for the management of somatoform disorders in children and adolescents. Indian J Psychiatry. 61(2): 241–246.
6. Chhabria A. (2015). Psychogenic Pain Disorder — Differential Diagnosis and Treatment. J Assoc Physicians India. 63(2): 36–40.
7. Croicu C, Chwastiak L, Katon W. (2014). Approach to the Patient with Multiple Somatic Symptoms. Med Clin N Am. 98(5): 1079–1095.
8. Hauser W, Henningsen P. (2014). Fibromyalgia syndrome: A somatoform disorder? Eur J Pain. 18(8): 1052–9.
9. Kovacs M. (1992). The Children's Depression Inventory. Toronto. ON: Multi-Health Systems Inc.
10. Kurlansk SL, Maffel MS. (2015). Somatic Symptom Disorder. Am Fam Physician. 93(1): 49–54.
11. Rijavec N, Grubic VN. (2018). Depression and pain: often together but still a clinical challenge — a review. 24;4: 346–352.
12. Rossi M, Bruno G, Chiusalupi M, Ciaramella A. (2018). Relationship between Pain, Somatisation, and Emotional Awareness in Primary School Children. Pain Res Treat. 12;2018: 4316234.
13. Silber TJ. (2011). Somatization Disorders: Diagnosis, Treatment, and Prognosis. Pediatrics in Review. 32: 56–64.

Відомості про авторів:

Лисиця Юлія Миколаївна — асистент каф. пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Хмельницький, вул. Кам'янецька, 94; тел. (0382) 382-2-10-37. <https://orcid.org/0000-0003-0248-0338>

Піпа Лариса Володимирівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії, акушерства і гінекології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Хмельницький, вул. Кам'янецька, 94; тел. (0382) 382-2-10-37. <https://orcid.org/0000-0002-4448-5308>

Свістільнік Руслан Вікторович — к.мед.н., доц. каф. неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: 29001, м. Хмельницький, вул. Водопровідна, 8/1; тел. (0382) 382-65-02-28. <https://orcid.org/0000-0002-9378-7388>

Одарчук Ірина Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії, акушерства і гінекології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Хмельницький, вул. Кам'янецька, 94; тел. (0382) 382-2-10-37. <https://orcid.org/0000-0002-6484-1525>

Стаття надійшла до редакції 30.08.2019 р., прийнята до друку 04.12.2019 р.

УДК 616.61/.62-053.2-053.1-08-035:615

С.В. Кушніренко, Д.Д. Іванов

Ренопротекція у дітей із вродженими вадами розвитку нирок і сечових шляхів

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):41-47; doi 10.15574/SP.2019.104.41

For citation: Kushnirenko SV, Ivanov DD. (2019). Renoprotection in children with congenital anomalies of kidney and urinary tract. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 41-47. doi 10.15574/SP.2019.104.41

Мета: оцінити вплив 5-річної ренопротекторної терапії на сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей з вродженими вадами розвитку нирок і сечових шляхів (ВВРНС).

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 69 пацієнтів з ВВРНС і з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) віком від 2 до 17 років ($8,3 \pm 0,5$). Ренопротекторна терапія пацієнтам з ВВРНС призначалась з урахуванням і під контролем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), сироваткового рівня цистатину С, рівня екскреції альбуміну (РЕА), співвідношення альбумін/креатинін (САК), рівня сироваткового калію, відповідно до запропонованого алгоритму застосування антагоністів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у пацієнтів з ХХН. Пацієнтам з ХХН 1–2 ст. призначали монотерапію еналаприлом із розрахунку 0,2–0,4 мг/кг/добу, а з ХХН 3 ст. (3а і 3б ст.) — монотерапію еналаприлом або фозиноприлом із розрахунку 0,1–0,2 мг/кг/добу.

Результати. 5-річний досвід застосування ренопротекції у дітей з ВВРНС дозволив сповільнити прогресування ХХН у 96,4% хворих з ХХН 1 ст., у 91,2% хворих з ХХН 2 ст. і у 71,4% хворих з ХХН 3 ст. (3а і 3б).

Висновки. У пацієнтів з ВВРНС з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) антиРААС-терапія довела ренопротекторну ефективність і безпеку.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ренопротекція, вроджені вади розвитку нирок і сечових шляхів, діти, хронічна хвороба нирок, еналаприл.

Renoprotection in children with congenital anomalies of kidney and urinary tract

S.V. Kushnirenko, D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Objective: to assess the effect of 5-year renoprotective therapy on slowing down the progression of chronic kidney disease (CKD) in children with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT).

Materials and methods. The study involved 69 patients with CAKUT and CKD of stages 1–3 (3a and 3b) aged 2 to 17 ($8,3 \pm 0,5$). The renoprotective therapy for CAKUT patients was prescribed taking into account and subject to control of the glomerular filtration rate (GFR), serum cystatin C, albumin excretion rate (AER), albumin/creatinine ratio (ACR), and serum potassium rate, in accordance with the proposed algorithm of using the antagonists of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in CKD patients. Patients with CKD of stages 1–2 were prescribed monotherapy with enalapril at 0.2–0.4 mg/kg daily. Patients with CKD of stage 3 (3a and 3b) were prescribed monotherapy with enalapril or fosinopril at 0.1–0.2 mg/kg daily.

Results. 5-year experience of using renoprotection in children with CAKUT allowed slowing down CKD progression in 96.4% of patients with CKD stage 1, in 91.2% of patients with CKD stage 2 and in 71.4% of patients with CKD stage 3 (3a and 3b).

Conclusions. In CAKUT patients with CKD of stages 1–3 (3a and 3b), the anti-RAAS therapy has proven its renoprotective efficacy and safety.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of an institution. Informed consent was obtained from the parents of the children (or their guardians) for the research.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: renoprotection, congenital anomalies of kidney and urinary tract, children, chronic kidney disease, enalapril.

Ренопротекция у детей с врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей

С.В. Кушніренко, Д.Д. Іванов

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

Цель: оценить влияние 5-летней ренопротекторной терапии на замедление прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у детей с врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей (ВАРПМ).

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 69 пациентов с ВАРПМ и с ХБП 1–3 ст. (3а и 3б) в возрасте от 2 до 17 лет ($8,3 \pm 0,5$). Ренопротекторная терапия пациентам с ВАРПМ назначалась с учетом и под контролем скорости клубочковой фильтрации (СКФ), сывороточного уровня цистатина С, уровня экскреции альбумина (УЗА), соотношения альбумин/креатинин (САК), уровня сывороточного калия, соответственно предложенному алгоритму применения антагонистов ренин-ангиотензин-альдостеронової системи (РААС) у пациентов с ХБП. Пациентам с ХБП 1–2 ст. назначали монотерапию эналаприлом из расчета 0,2–0,4 мг/кг/сутки, а с ХБП 3 ст. (3а и 3б ст.) — монотерапию эналаприлом или фозиноприлом из расчета 0,1–0,2 мг/кг/сутки.

Результаты. 5-летний опыт использования ренопротекции у детей с ВАРПМ позволил замедлить прогрессирование ХБП у 96,4% больных с ХБП 1 ст., у 91,2% больных с ХБП 2 ст. и у 71,4% больных с ХБП 3 ст. (3а и 3б).

Выводы. У пациентов с ВАРПМ с ХБП 1–3 ст. (3а и 3б) антиРААС-терапия доказала ренопротекторную эффективность и безопасность.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ренопротекция, врожденные аномалии развития почек и мочевых путей, дети, хроническая болезнь почек, эналаприл.

Вступ

Провідною причиною формування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей є вроджені вади розвитку нирок і сечових шляхів (ВВРНС, англ. CAKUT — congenital anomalies of kidney and urinary tract) — від 36% до 59%, що підтверджується щорічними даними реєстру Європейського товариства дитячих нефрологів/Європейської ниркової асоціації-Європейської асоціації з діалізу і трансплантації (ESPN/ERA-EDTA), звітами реєстрів NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) і ANZDATA (Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry), реєстрів Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії та Японії [5,7].

Лідерство CAKUT-синдрому в структурі ХХН, міждисциплінарний підхід до ведення дітей з ВВРНС за участю педіатра, дитячого уролога і нефролога на сучасному етапі передбачає, крім скринінгу і проведення оперативного втручання, застосування ранньої ренопротекції, спрямованої на гальмування прогресування ХХН і відтермінування необхідності проведення нирковозамісної терапії (НЗТ) [2].

Ренопротективна стратегія передбачає комплекс лікувально-діагностичних заходів, спрямованих на максимально раннє виявлення дітей з ХХН (зі стійкими ознаками ураження нирок, з протеїнурією і мікроальбумінурією, і/або порушенням фільтраційної функції), усунення факторів ризику і блокування механізмів прогресування нефросклерозу з метою запобігання розвитку термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН), зменшення потреби в НЗТ і зниження смертності від серцево-судинних ускладнень [3].

Ренопротекція, як система заходів переважно фармакологічного контролю, яка сприяє довготривалому збереженню функції нирок, передбачає застосування препаратів, що блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), — інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) [1]. Здатність зберігати функцію нирок не вичерпується впливом на системний артеріальний тиск (АТ). Додатковий ренопротекторний потенціал пов'язують зі здатністю вибірково знижувати тиск у капілярах ниркових клубочків, покращувати кровопостачання ниркового інтерстицію, зменшувати протеїнурію/альбумінурію, безпосередньо пригнічувати продукцію запальних цитокінів, факторів транскрипції і фіброгенезу в нирках [3].

Протягом тривалого часу ренопротекція застосовувалась тільки при протеїнуричних захворюваннях нирок. Цікавим є той факт, що ефект ІАПФ у гальмуванні прогресування ниркової патології частково може бути пов'язаний зі зниженням ступеня ішемії в нирці. ІАПФ блокують вазоконстрикцію судин всередині нирки (за рахунок дії ангіотензину II) і збільшують кровотік, що потенційно обумовлює їх протективну дію при непротеїнуричних захворюваннях. Нормальне функціонування судин мікроциркуляторного русла має велике значення для попередження прогресування ниркової патології. Збереження кількості капілярів клубочків дозволяє підтримувати ШКФ, а нормальна робота перитубулярних капілярів необхідна для забезпечення киснем і поживними речовинами каналців та інтерстиціальних клітин [4].

Таким чином, реалізація превентивного підходу на основі корекції факторів ризику, гальмування прогресування ХХН при ВВРНС є найбільш перспективним напрямком розвитку сучасної дитячої нефрології.

Мета роботи: оцінити вплив 5-річної ренопротекторної терапії на сповільнення прогресування ХХН у дітей з ВВРНС.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 69 пацієнтів з ВВРНС з ХХН 1–3 ст. (3а і 3b) віком від 2 до 17 років ($8,3 \pm 0,5$). ВВРНС були представлені: одно- або двобічним міхурово-сечовідним рефлюксом (МСР) III ступеня, одно- або двобічним уретерогідронефрозом, двобічним мегауретером, гіпоплазією нирки, агенезією

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів	
Параметри	Кількість
Вік	8,3±0,5
Стать (чоловіча/жіноча), абс.	36/33
Етіологія ХХН	
ВВРНС, абс./%	69/100
Однобічний МСР III ступеня	16/23,2
Двобічний МСР III ступеня	12/17,4
Однобічний уретерогідронефроз	7/10,1
Двобічний уретерогідронефроз	6/8,7
Двобічний мегауретер	6/8,7
Гіпоплазія нирок	6/8,7
Агенезія нирки	6/8,7
Дистопія нирки	6/8,7
Стеноз <i>a.renalis</i>	4/5,8

Таблиця 2

Структура ХХН 1–3 ст. (3а і 3б)

Нозологія	Кількість пацієнтів, абс.			
	ХХН 1 ст.	ХХН 2 ст.	ХХН 3 ст.	
			ХХН 3а ст.	ХХН 3б ст.
Однобічний МСР III ступеня	9	7		
Двобічний МСР III ступеня	6	5	1	
Однобічний уретерогідронефроз	2	5		
Двобічний уретерогідронефроз	—	2		4
Двобічний мегауретер	2	4		
Гіпоплазія нирок	3	2		1
Агенезія нирки	3	3		
Дистопія нирки	3	3		
Стеноз <i>a.renalis</i>	—	3	1	
Разом	28	34	2	5

нирки та стенозом *a.renalis*. Характеристика хворих наведена у табл. 1.

Пацієнти з ВВРНС (за винятком гіпоплазії нирок, агенезії нирки, дистопії нирки) залучались у дослідження не раніше, ніж через рік після проведення оперативного втручання.

Стадії ХХН визначались відповідно до клінічних рекомендацій для ХХН NKF-KDOQI (2002) і останнього перегляду, проведеного у 2012 році (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [10,11]. ШКФ розраховувалась за формулою Шварца (Creatinine-based «Bedside Schwartz» equation 2009) [9] (табл. 2).

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією Київської міської дитячої клінічної лікарні №1. Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчі норми та вимоги щодо проведення біомедичних досліджень.

Рівень концентрації цистатину С, як маркера функціонального стану нирок [7,12], досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі ADVIA 1800 у лабораторії «ДІЛА» імунотурбідиметричним методом (PETIA) із застосуванням латексу для кількісного визначення цистатину С у сироватці і плазмі крові. «Цистатин С» реагент являє собою суспензію однорідних частинок латексу, вкритих анти-цистатин-С антитілами. При контакті сироватки або плазми, яка містить цистатин С, у результаті аглютинації відбувається збільшення каламутності. Вона вимірюється при довжині хвилі 571 і 805 нм. Концентрація цистатину С у сироватці або плазмі крові визначається за калібрувальною кривою із застосуванням калібратора. Аналітична чутливість <0,1 мг/л. Межі виявлення 0,1–23,1 мг/л.

Таблиця 3

Категорії альбумінурії при ХХН

Категорія	РЕА (мг/24 год)	САК (приблизний еквівалент)		Градація
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальна або незначно підвищена
A2	30–300	3–30	30–300	Помірно підвищена
A3	>300	>30	>300	Виразно підвищена

Паралельно у пацієнтів оцінювали рівень екскреції альбуміну (РЕА) і співвідношення альбумін/креатинін (САК) у добовій сечі (лабораторія «ДІЛА»), керуючись категоріями альбумінурії при ХХН (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [10]. Результати наведені в табл. 3.

Ренопротекторна терапія пацієнтам з ВВРНС призначалась з урахуванням ШКФ, РЕА, САК і добової протеїнурії (ДП) відповідно до алгоритму застосування антагоністів РААС у пацієнтів з ХХН (рис. 1) [1].

Пацієнтам з ХХН 1 ст. (n=28) і ХХН 2 ст. (n=34) призначали монотерапію ІАПФ — еналаприлом із розрахунку 0,2–0,4 мг/кг/добу. У кожному конкретному випадку підбір добової дози здійснювався індивідуально, починаючи з 0,1 мг/кг/добу, із поступовим її збільшенням, протягом 7–10 діб під ретельним контролем АТ. Вибір монотерапії ІАПФ у пацієнтів з ХХН 1–2 ст., з ВВРНС обумовлений наявністю протеїнурії, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30–300 мг/добу або САК у межах 3–30 мг/ммоль.

Пацієнтам з ХХН 3а і 3б ст. призначали монотерапію ІАПФ — еналаприлом або фозіноприлом із розрахунку 0,1–0,2 мг/кг/добу.

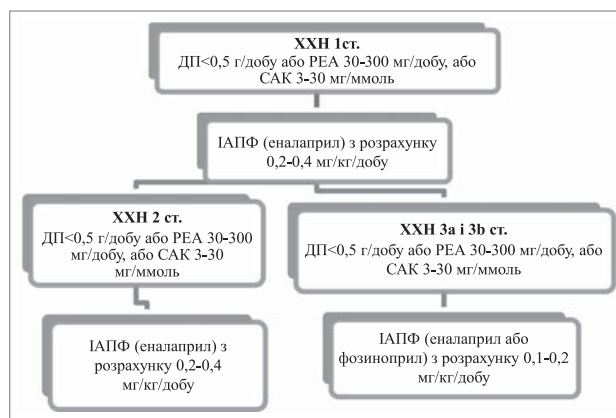


Рис. 1. Алгоритм застосування антагоністів РААС у пацієнтів з ХХН

Таблиця 4

Динаміка показників у пацієнтів з ВВРНС та ХХН 1 ст.

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік		5 років	
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	94,9±0,5 [90,2–100,03]	96,1±0,8 [89,1–105,7]	100,0±1,4 [92,5–121,2]	p* < 0,001 p° < 0,05	102,8±2,0 [87,0–129,6]	p* < 0,001 p° < 0,01
Цистатин С, мг/л	0,81±0,004 [0,77–0,85]	0,8±0,006 [0,73±0,86]	0,77±0,009 [0,64–0,83]	p* < 0,001 p° < 0,05	0,75±0,013 [0,6–0,88]	p* < 0,001 p° < 0,001
РЕА, мг/24 год.	46,3±4,54 [31–126]	30,1±2,8 [14,2–73] p* < 0,01	24,5±1,7 [4,8–41]	p* < 0,001	27,2±1,6 [3,8–37]	p* < 0,001
САК, мг/ммоль	1,63±0,24 [0,77–5,9]	1,2±0,14 [0,64–3,5]	1,0±0,12 [0,57–3,2]	p* < 0,05	1,3±0,13 [0,7–3,4]	
Калій, ммоль/л	4,2± 0,07 [3,5–5,0]	4,27±0,08 [3,5–5,2]	4,31±0,08 [3,7–5,3]		4,33±0,09 [3,6–5,5]	

Примітка: p* – достовірність різниці з показниками до лікування; p° – достовірність різниці у порівнянні з 3-ма місяцями лікування.

Як і у пацієнтів з ХХН 1–2 ст., лікування дітям з ВВРНС з ХХН 3а і 3б ст. призначалось індивідуально з поступовим збільшенням доз препаратів. Монотерапія ІАПФ у пацієнтів з ХХН 3а і 3б ст., з ВВРНС ґрунтувалась на наявності протеїнурії, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30–300 мг/добу, або САК у межах 3–30 мг/ммоль. Вплив блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний з цим потенціальний ризик гіперкаліємії стали підставою для розрахункової дози ІАПФ 0,1–0,2 мг/кг/добу у пацієнтів з ХХН 3а і 3б ст.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми STATISTICA 10.0 for Windows 10. За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Стюдента. Для оцінки достовірності отриманих результатів прийнятий рівень значущості p < 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів з ХХН 1 ст. до призначення лікування ШКФ склала 94,9±0,5 мл/хв/1,73 м², вміст цистатину С дорівнював 0,81±0,004 мг/л, РЕА – 46,3±4,54 мг/24 год., а САК – 1,63±0,24 мг/ммоль (табл. 4).

Індивідуальний аналіз даних продемонстрував, що максимальні значення РЕА (126 мг/24 год.) і САК (5,9 мг/ммоль) визначались у пацієнтів з гіпоплазією нирок. У пацієнтів з одностороннім та двобічним МСР III ступеня, агенезією нирки та іншими нозологіями РЕА не перевищував 86,8 мг/24 год., а САК – 3,8 мг/ммоль відповідно.

Рівень сироваткового калію до призначення ренопротекторної терапії дорівнював 4,2±0,07 ммоль/л, що узгоджувалось з рекомендаціями Настанов KDIGO: «Не пропонуйте

антагоніст РААС людям із ХХН рутинно, якщо до його призначення концентрація калію в сироватці перевищує 5,0 ммоль/л».

Через три місяці ренопротекторної терапії еналаприлом у пацієнтів з ХХН 1 ст. достовірно знизився РЕА – в 1,5 рази (p < 0,01), а динаміка САК набула позитивної тенденції до зниження. Зберігався функціональний стан нирок, що відобразилось у рівнях цистатину С і ШКФ. Безпека призначення ІАПФ у пацієнтів з ВВРНС з ХХН 1 ст. відобразилась у рівні сироваткового калію, який через три місяці ренопротекторної терапії становив 4,27±0,08 ммоль/л.

Через рік призначення антагоніста РААС у пацієнтів з ХХН 1 ст. відмічалось достовірне зниження РЕА – в 1,9 рази (p < 0,001) і САК в 1,6 рази (p < 0,05). Достовірно покращувалась функція нирок – у середньому на 4–5 мл/хв/1,73 м² збільшилась ШКФ не тільки у порівнянні з початковими даними (p < 0,001), але і з результатами, отриманими через три місяці лікування ІАПФ (p < 0,05). Рівень цистатину С через рік ренопротекторної терапії становив 0,77±0,009 мг/л, що достовірно відрізнялось від результатів, отриманих до лікування (p < 0,001), і через три місяці застосування еналаприлу (p < 0,05). Застосування ІАПФ негативно не відобразилось на рівні сироваткового калію, рівень якого через рік лікування в середньому дорівнював 4,31±0,08 ммоль/л.

П'ятирічний досвід застосування ренопротекторної терапії у пацієнтів з ВВРНС і ХХН 1 ст. продемонстрував, що монотерапія ІАПФ достовірно нормалізувала РЕА до рівня 27,2±1,6 мг/24 год., знизивши його в 1,7 рази порівняно з початковими даними (p < 0,001). Крім того, раннє призначення ренопротекції дозволило сповільнити прогресування ХХН 1 ст. у 96,4% хворих, що відобразилось не тільки у збереженні, але й у покращенні

Таблиця 5

Динаміка показників у пацієнтів з ВВРНС та ХХН 2 ст.

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік	p	5 років	p
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	74,5±1,1 [61,5–88,0]	77,7±1,5 [61,0–96,1]	82,1±1,4 [66,2–98,7]	p* $<0,001$ p° $<0,05$	85,0±2,1 [58,4–108,8]	p* $<0,001$ p° $<0,01$
Цистатин С, мг/л	1,02±0,014 [0,87–1,22]	0,98±0,017 [0,8–1,23]	0,93±0,015 [0,78–1,14]	p* $<0,001$ p° $<0,05$	0,9±0,023 [0,71–1,28]	p* $<0,001$ p° $<0,01$
РЕА, мг/24 год.	64,1±6,0 [38–183]	35,3±5,2 [27–152] p* $<0,001$	30,7±2,7 [4,8–69]	p* $<0,001$	28,1±1,6 [3–41]	p* $<0,001$
САК, мг/ммоль	2,24±0,44 [0,7–11,3]	1,57±0,21 [0,63–5,8]	1,32±0,1 [0,7–3,0]	p* $<0,05$	1,37±0,12 [0,77–3,6]	
Калій, ммоль/л	4,57±0,06 [3,5–4,9]	4,61±0,06 [3,8–5,3]	4,63±0,07 [3,6–5,4]		4,69±0,06 [3,9–5,4]	

Примітки: p* – достовірність різниці з показниками до лікування; p° – достовірність різниці порівняно з трьома місяцями лікування.

щенні функціонального стану нирок. ШКФ через п'ять років монотерапії ІАПФ становила $102,8 \pm 2,0$ мл/хв/1,73 м², що достовірно вище отриманого показника до лікування ($p < 0,001$) і через три місяці ренопротекторної терапії ($p < 0,01$). Вміст цистатину С у сироватці крові пацієнтів з ХХН 1 ст. через п'ять років ренопротекторної терапії дорівнював $0,75 \pm 0,013$ мг/л і достовірно відрізнявся від даних, отриманих до лікування і через три місяці призначеної терапії ($p < 0,001$). Вміст сироваткового калію через 5 років призначеної ренопротекторної терапії достовірно не відрізнявся від попередніх показників і дорівнював $4,33 \pm 0,09$ ммоль/л.

У пацієнтів з ХХН 2 ст. до призначення лікування ШКФ склала $74,5 \pm 1,1$ мл/хв/1,73 м², вміст цистатину С дорівнював $1,02 \pm 0,014$ мг/л, РЕА – $64,1 \pm 6,0$ мг/24 год., а САК – $2,24 \pm 0,44$ мг/ммоль (табл. 5).

Індивідуальний аналіз початкових даних продемонстрував, що максимальні значення РЕА (183 мг/24 год.) і САК (11,3 мг/ммоль) реєструвались у пацієнтів з двобічним МСР ІІІ ступеня, двобічним уретерогідронефрозом і гіпоплазією нирок. Рівень сироваткового калію до призначення ренопротекторної терапії дорівнював $4,57 \pm 0,06$ ммоль/л.

Через три місяці ренопротекторної терапії еналаприлом у пацієнтів з ХХН 2 ст. достовірно знизився РЕА – в 1,8 разу ($p < 0,001$), а динаміка САК, як і у пацієнтів з ХХН 1 ст., набула позитивної тенденції до зниження. Зберігався також функціональний стан нирок, що відобразилось у вмісті цистатину С і рівні ШКФ. Рівень сироваткового калію через три місяці ренопротекторної терапії становив $4,27 \pm 0,08$ ммоль/л.

Через рік призначення антагоніста РААС у пацієнтів з ХХН 2 ст. спостерігалось достовірне зниження РЕА – у 2 рази ($p < 0,001$)

і САК в 1,7 разу ($p < 0,05$). Достовірно покращилась функція нирок – в середньому на 5–7 мл/хв/1,73 м²; ШКФ збільшилась не тільки порівняно з початковими даними ($p < 0,001$), але і з результатами, отриманими через три місяці лікування ІАПФ ($p < 0,05$). Сироватковий рівень цистатину С через рік ренопротекторної терапії становив $0,93 \pm 0,015$ мг/л, що достовірно відрізнялось від результатів, отриманих до лікування ($p < 0,001$), і через три місяці застосування еналаприлу ($p < 0,05$). Застосування ІАПФ негативно не відобразилось на рівні сироваткового калію. Через рік ренопротекторної терапії рівень сироваткового калію дорівнював $4,63 \pm 0,07$ ммоль/л.

Через п'ять років застосування еналаприлу у пацієнтів з ВВРНС і ХХН 2 ст. РЕА становив $28,1 \pm 1,6$ мг/24 год., що достовірно – у 2,3 разу – менше порівняно з початковими даними ($p < 0,001$) і у 1,3 разу менше порівняно з результатами, отриманими через три місяці лікування. Крім того, призначення ренопротекції дозволило сповільнити прогресування ХХН 2 ст. у 91,2% хворих, що відобразилось у даній категорії пацієнтів у покращенні функціонального стану нирок. ШКФ через п'ять років монотерапії ІАПФ становила $85,0 \pm 2,1$ мл/хв/1,73 м², що достовірно вище отриманого показника до лікування ($p < 0,001$) і через три місяці ренопротекторної терапії ($p < 0,01$). Вміст цистатину С у сироватці крові пацієнтів з ХХН 2 ст. через п'ять років ренопротекторної терапії дорівнював $0,9 \pm 0,023$ мг/л і достовірно відрізнявся від даних, отриманих до лікування ($p < 0,001$) і через три місяці призначеної терапії ($p < 0,01$). Вміст сироваткового калію через п'ять років призначеної ренопротекторної терапії достовірно не відрізнявся від попередніх показників і дорівнював $4,69 \pm 0,06$ ммоль/л.

У пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) до призначення лікування ШКФ складала $40,6 \pm 3,6$ мл/хв/1,73 м², вміст цистатину С дорівнював $1,79 \pm 0,14$ мг/л, РЕА — $126,1 \pm 9,5$ мг/24 год., а САК — $4,03 \pm 1,22$ мг/ммоль (табл. 6). Через три місяці лікування ІАПФ ШКФ дорівнювала $42,9 \pm 4,4$ мл/хв/1,73 м², через рік — $45,9 \pm 5,7$ мл/хв/1,73 м², а через 5 років ренопротекторної терапії — $40,3 \pm 5,5$ мл/хв/1,73 м². Детальний аналіз динаміки ШКФ продемонстрував, що через рік ренопротекторної терапії два пацієнти з ХХН 3а ст. мали ШКФ >60 мл/хв/1,73 м², що відповідає діапазону значень ХХН 2 ст.; два пацієнти з ХХН 3б ст. за значеннями ШКФ перейшли в 3а ст., а три пацієнти з ХХН 3б ст. набули позитивної тенденції в динаміці ШКФ, але залишились у межах своєї підстадії. Через п'ять років ренопротекторної терапії один пацієнт утримував ШКФ >60 мл/хв/1,73 м², один залишався в межах підстадії ХХН 3а ст. Два пацієнти з ХХН 3б ст. через п'ять років лікування ІАПФ за показниками фільтраційної функції нирок перейшли в стадію ХХН 4 ст., але значення ШКФ майже були граничними з ХХН 3б ст., не опускаючись нижче за $27,6$ мл/хв/1,73 м². Три пацієнти утримували ШКФ відповідно до значень ХХН 3б ст.

Таким чином, 5-річний досвід застосування ренопротекції у дітей з ВВРНС дозволив сповільнити прогресування ХХН у 71,4% хворих з ХХН 3 ст. (3а і 3б).

Динаміка сироваткового рівня цистатину С, як маркера функціонального стану нирок, протягом 5-річного періоду ренопротекторної терапії у дітей з ВВРНС і ХХН 3 ст. (3а і 3б), відповідала динаміці ШКФ.

Через три місяці ренопротекторної терапії у пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) РЕА знизився

в 1,3 разу, через рік становив $85,3 \pm 11,9$ мг/24 год. ($p < 0,05$), а через п'ять років застосування ІАПФ — $82,8 \pm 9,7$ мг/24 год. відповідно ($p < 0,01$). Водночас, не дивлячись на зменшення рівня САК в 1,5 рази через три місяці лікування, не отримано достовірної різниці з початковими даними, у тому числі і через рік, і п'ять років лікування ІАПФ.

Рівень сироваткового калію до призначення ренопротекторної терапії у пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) становив $4,62 \pm 0,18$ ммоль/л. Довготривале застосування ІАПФ тільки у одного пацієнта з ХХН 3б ст. відобразилось на рівні сироваткового калію, який через три місяці лікування сягнув верхньої межі норми ($5,5$ ммоль/л), через рік лікування становив $5,7$ ммоль/л, що стало підставою для переведення пацієнта з дози $0,2$ мг/кг/добу фозиноприлу на дозування $0,1$ мг/кг/добу. Через п'ять років ренопротекторної терапії фозиноприлом у дозі $0,1$ мг/кг вміст сироваткового калію пацієнта з ХХН 3б ст. не перевищував верхньої межі норми. 6 пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) протягом усього періоду лікування мали вміст сироваткового калію в межах референтних значень, що дозволяло довготривало використовувати ІАПФ, без корекції дози або відміни терапії.

Клінічні Практичні Настанови KDIGO 2012 щодо визначення та контролю ХХН рекомендують використання БРА або ІАПФ у дорослих з діабетом або без діабету з ХХН та РЕА >300 мг/24 год. або протеїнурією >500 мг/24 год. (1 В) [10]. Ця рекомендація ґрунтується на доведеній нефропротекторній ефективності антиРААС-терапії у протеїнуричних пацієнтів. Метареґресійний аналіз підтримав цей аргумент, продемонстрував, що ризик ТСНН знижується на 24% на кожні 30% зменшення альбумінурії з клінічно значущим ефектом антиРААС-терапії [8]. Позитивний ефект цих препаратів у затримці ТСНН також був підтверджений метааналізом рандомізованих клінічних досліджень [13].

Таким чином, антиРААС-препарати, як вказують сучасні рекомендації, є основними медикаментозними засобами, що застосовуються для покращення ниркового прогнозу у протеїнуричних пацієнтів. Настанови ідентифікують рівень протеїнурії $0,5$ г/добу в якості основної мети антипротеїнуричної терапії. Тим не менше, ми запропонували алгоритм призначення антагоністів РААС дітям з ВВРНС і ХХН 1–3 ст. (3а і 3б), керуючись наступними

Динаміка показників у пацієнтів з ВВРНС та ХХН 3 ст. (3а і 3б)

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік	5 років
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$40,6 \pm 3,6$ [30,2–54,3]	$42,9 \pm 4,4$ [32,5–61,5]	$45,9 \pm 5,7$ [34,7–72,2]	$40,3 \pm 5,5$ [27,6–63,8]
Цистатин С, мг/л	$1,79 \pm 0,14$ [1,37–2,33]	$1,7 \pm 0,15$ [1,22–2,18]	$1,6 \pm 0,15$ [1,05–2,06]	$1,8 \pm 0,2$ [1,18–2,52]
РЕА, мг/24 год.	$126,1 \pm 9,5$ [87,3–150]	$97,7 \pm 14,1$ [38,4–131,5]	$85,3 \pm 11,9$ [36,0–114,7] $p^* < 0,05$	$82,8 \pm 9,7$ [41,7–106,2] $p^* < 0,01$
САК, мг/ммоль	$4,03 \pm 1,22$ [1,8–9,9]	$2,69 \pm 0,7$ [1,3–5,9]	$2,4 \pm 0,47$ [1,1–4,2]	$2,53 \pm 0,35$ [1,47–3,8]
Калій, ммоль/л	$4,62 \pm 0,18$ [3,8–5,0]	$4,74 \pm 0,21$ [4,1–5,5]	$4,68 \pm 0,26$ [4,0–5,7]	$4,88 \pm 0,18$ [4,3–5,5]

Примітка: p^* — достовірність різниці порівняно з показником до лікування.

Таблиця 6

критеріями: протеїнурія, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30–300 мг/добу або САК в межах 3–30 мг/ммоль. Ефективність і безпеку призначеної терапії оцінювали за динамікою ШКФ, рівня сироваткового цистатину С, РЕА, САК і рівня сироваткового калію.

Тривале застосування ІАПФ у монотерапії дозволяє зменшити РЕА і САК або ліквідувати мікроальбумінурію, покращити або відновити фільтраційну функцію нирок у дітей з ВВРНС і ХХН 1–3 ст. (3а і 3б).

Монотерапія ІАПФ у дітей з ВВРНС при ХХН 1–2 ст. дозволяє досягти щорічного збільшення ШКФ, сприяє збереженню фільтрацій-

ної функції нирок у переважної більшості пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) і, як наслідок, зупиняє зниження або відновлює ШКФ.

Висновки

5-річний досвід застосування ренопротекції у дітей з ВВРНС дозволив сповільнити прогресування ХХН у 96,4% хворих з ХХН 1 ст., у 91,2% хворих з ХХН 2 ст. і у 71,4% хворих з ХХН 3 ст. (3а і 3б).

У пацієнтів з ВВРНС з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) антиРААС-терапія довела ренопротекторну ефективність і безпеку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ivanov DD. (2018). Nephrology under the microscope. Individualization of renoprotection. Ukrainian medical journal. 1(5): 68–69 [Иванов ДД. (2018). Нефрология под микроскопом. Индивидуализация ренопротекции. Український медичний часопис. 1(5): 68–69].
- Kushnirenko SV. (2015). CAKUT-syndrome and chronic kidney disease — the concept of nephrology approach. Kidney. 3: 37–41 [Кушніренко СВ. (2015). САКУТ-синдром і хронічна хвороба нирок: концепція нефрологічного підходу. Почка. Нирки. Kidney. 3: 37–41].
- Shvetsov M. (2009). Modern nephroprotective therapy: the possibilities of lisinopril. Vrach. 6: 36–39 [Швецов М. (2009). Современная нефропротективная терапия: возможности лизиноприла. Врач. 6: 36–39].
- Shishkin AN, Kirilyuk DV. (2005). Endothelial dysfunction in patients with progressive renal disease. Nephrology (Saint-Petersburg). 9(2): 16–22 [Шишкин АН, Кирилюк ДВ. (2005). Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. Нефрология. 9(2): 16–22].
- ESPN/ERA-EDTA Registry 2016 // ESPN Registry <http://www.espn.org>.
- Fox JA, Dudley AG, Bates C, Jr.Cannon GM. (2014). Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. J. Urol. 191(5): 1602–1607. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.093.
- Harambat JJ, van Stralen K, Kim J et al. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatric Nephrology. 27(3): 363–373. doi:10.1007/s00467-011-1939-1
- Heerspink HJL, Kr?pelin TF, Hoekman J et al. (2015). Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: a meta-analysis. J Am Soc Nephrol. 26(8): 2055–2064. doi:10.1681/ASN.2014070688.
- https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPed
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Inter Suppl. 3(1): 5–9. doi:10.1038/kisup.2012.73.
- National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Diseases: Evaluation, Classification and Stratification. Am. J. Kidney Dis. 39(1): 44–45.
- Salvador CL, Tondel C, Rowe AD et al. (2019). Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine- and cystatin C-based equations. Pediatric Nephrology. 34(2): 301–311. doi:10.1007/s00467-018-4067-3.
- Xie X, Liu Y, Perkovic V et al. (2016). Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Kidney Dis. 67(5): 728–741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011.

Відомості про авторів:

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

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

Іванов Дмитро Дмитрович — д.мед.н., проф., зав. каф. нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <http://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

Стаття надійшла до редакції 17.08.2019 р., прийнята до друку 30.11.2019 р.

УДК 616.33-002-053(477.44)+(477.42)

**А.П. Коноплицька¹, В.А. Антоненко¹, Г.М. Руденко¹, О.В. Ониськова¹,
Н.П. Чернопищук¹, С.О. Русак³, Т.Л. Маланина², К.П. Ковальчук²**

Клінічні особливості патології органів травлення у дітей Вінницької та Житомирської областей

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

²КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради, Україна

³КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Житомирської обласної ради, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):48-51; doi 10.15574/SP.2019.104.48

For citation: Konoplytska AP, Antonets VA, Rudenko GM, Oniskova OV et al. (2019). Clinical features of pathology of digestive organs in children of Vinnytsia and Zhytomyr regions. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 48-51. doi 10.15574/SP.2019.104.48

Мета: проаналізувати структуру захворюваності, особливості клінічних проявів та ендоскопічної картини захворювань органів травлення у дітей.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз 230 історій хвороб дітей (96 хлопчиків (40,5%) та 134 дівчинки (59,5%)), які пройшли стаціонарне обстеження та лікування у педіатричному відділенні №1 ВОДКЛ та у педіатричному відділенні №2 ЖОДКЛ у період 2018–2019 рр.

Результати. У структурі захворюваності дітей, що перебували на лікуванні з гастроентерологічними захворюваннями, перше місце з ураженням верхніх відділів ШКТ посідає гастроудоденіт (ГД) — 35,2%, функціональна диспепсія — 19,5%, виразкова хвороба шлунка і ДПК — 7,7%, ГЕРХ — 2,7%, езофагіт — 1,8% випадків; інші захворювання ШКТ склали 51,1%. За допомогою ФЕГДС було виділено ендоскопічні форми ГД, що посідає перше місце у структурі захворюваності обстежуваних дітей: еритематозний — 61,2%, нодулярний — 22,6%, ерозивний — 16,2% випадків. У обстежених дітей переважав больовий синдром — понад 90,0% випадків. Диспептичний синдром виявлено у понад 50,0% випадків, астеновегетативний — у третині випадків.

Висновки. Встановлено, що захворювання органів травлення частіше зустрічаються у дітей віком від 12 до 17 років (62,7%). Серед синдромів ураження ШКТ у дітей домінує больовий синдром — понад 90,0% випадків, а захворювання у них часто асоційовані з *H. pylori*-інфекцією (56,0% випадків), у понад 15,9% випадків виявляли повторне інфікування. Подальше вивчення особливостей клінічного перебігу захворювань органів травлення у дітей різних вікових груп сприятиме удосконаленню профілактичних, діагностичних та лікувальних заходів у педіатрії.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, захворюваність, ендоскопія, гастрит, виразкова хвороба, функціональна диспепсія.

Clinical features of pathology of digestive organs in children of Vinnytsia and Zhytomyr regions

A.P. Konoplytska¹, V.A. Antonets¹, G.M. Rudenko¹, O.V. Oniskova¹, N.P. Chernopyshchuk¹, S.O. Rusak³, T.L. Malanina², K.P. Kovalchuk²

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²CNE «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital» of Vinnytsia Regional Council, Ukraine

³CNE «Zhytomyr Regional Children's Clinical Hospital» of Zhytomyr Regional Council, Ukraine

The aim: to analyze the structure of morbidity, features of clinical manifestations and endoscopic picture of the disease of the digestive system in children.

Materials and methods. A retrospective analysis of case histories of 230 children (96 boys (40.5%) and 134 girls (59.5%)), who underwent inpatient examination and treatment in the pediatric department No. 1 of VRCCH and in the pediatric department No. 2 of the ZRCCH during the period 2018–2019 was conducted.

Results. In the structure of morbidity of children undergoing treatment with gastroenterological diseases, gastroduodenitis takes the first place in the the upper gastrointestinal tract affection — 35.2%, functional dyspepsia — 19.5% gastric ulcer and duodenum — 7.7%, GERD takes the first place — 2.7%, esophagitis — 1.8% of the cases and other gastrointestinal diseases — 51.1%

With the help of FEGDS, endoscopic forms of the disease were identified, which occupies the first place in the structure of the examined children — gastroduodenitis (GD): erythematous GD — 61.2% of cases, nodular GD — 22.6% and erosive in 16.2% of cases.

The analysis of the results of the clinical study showed that at the examined children the prevalence of pain syndrome prevailed in more than 90.0% of cases. While dyspeptic syndrome was present in more than 50.0% of cases, astheno-vegetative syndrome was present in one third of cases.

Conclusions. It was found that diseases of the digestive system are more common in children aged 12 to 17 years (62.7%). Abdominal pain-predominant functional gastrointestinal disorders affect more than 90.0% of children and often associated with *H. pylori*-infection (56.0% of cases) of more than 15.9% of cases showed reinfection. Further study of the clinical features of the diseases course of digestive organs at different age children groups, should enhance to the improvement of the prophylactic, diagnostic and treating measures at pediatrics.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, morbidity, endoscopy, gastritis, peptic ulcer, functional dyspepsia.

Клинические особенности патологии органов пищеварения у детей Винницкой и Житомирской областей

А.П. Коноплицька¹, В.А. Антоненко¹, Г.М. Руденко¹, О.В. Ониськова¹, Н.П. Чернопищук¹, С.А. Русак³, Т.Л. Маланина², Е.П. Ковальчук²

¹Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, Україна

²КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницького обласного совета, Україна

³КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня», Житомирського обласного совета, Україна

Цель: проаналізувати структуру захворюваності, особливості клінічних проявлень і ендоскопічної картини захворювань органів травлення у дітей.

Матеріали і методи. Проведен ретроспективний аналіз 230 історій болезней дітей (96 мальчиків (40,5%) і 134 дівчинки (59,5%)), которые прошли стационарное обследование и лечение в педиатрическом отделении №1 ВОДКБ и в педиатрическом отделении №2 ЖОДКБ в период 2018–2019 гг.

Результаты. В структуре заболеваемости детей, находившихся на лечении с гастроэнтерологическими заболеваниями, первое место с поражением верхних отделов ЖКТ занимает гастродуоденит (ГД) — 35,2%, функциональная диспепсия — 19,5%, язвенная болезнь желудка и ДПК — 7,7%, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — 2,7%, эзофагит — 1,8% случаев; другие заболевания ЖКТ составляют 51,1%. С помощью ФЭГДС были выделены эндоскопические формы ГД, находившегося на первом месте в структуре заболеваемости обследованных детей: эритематозный — 61,2%, нодулярный — 22,6%, эрозивный — 16,2% случаев. У обследованных детей преобладал болевой синдром — более чем 90,0% случаев. Диспептический синдром присутствовал в более чем 50,0% случаев, астеновегетативный встречался в трети случаев.

Выводы. Установлено, что заболевания органов пищеварения чаще встречаются у детей в возрасте от 12 до 17 лет (62,7%). Среди синдромов поражения ЖКТ у детей доминирует болевой синдром — более 90,0% случаев, а заболевания у них часто ассоциированы с *H. pylori*-инфекцией (56,0% случаев), в более 15,9% случаев обнаруживали повторное инфицирование. Дальнейшее изучение особенностей клинического течения заболеваний органов пищеварения у детей разных возрастных групп должно способствовать совершенствованию профилактических, диагностических и лечебных мероприятий в педиатрии.

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

Ключевые слова: дети, заболеваемость, эндоскопия, гастрит, язвенная болезнь, функциональная диспепсия.

Вступ

У структурі гастроентерологічних захворювань у дітей до 17 років переважають хвороби органів гастродуоденальної зони: функціональна диспепсія (ФД), хронічний гастрит (ХГ) і гастродуоденіт (ГД). Показано, що у дітей провідне місце належить функціональним розладам, у підлітків — гастродуоденальній патології [4,6]. Справжні показники захворюваності органів травлення серед дітей залишаються невідомими, оскільки їх перебіг протягом тривалого часу часто є асимптоматичним, але поширеність захворювань органів травлення серед дітей віком 0–17 років становить 7,3% [3,8]. Різниця показників поширеності серед дітей віком 0–14 років та підлітків 15–17 років у розрізі регіонів України є статично вірогідною і свідчить про тенденцію до підвищення. Встановлено також переважання дівчат серед хворих на хвороби органів травлення. Характерно, що у дітей ризик виникнення захворювань органів травлення вищий, ніж у дорослих, а хвороба прогресує швидше і набуває рецидивного або хронічного перебігу [2].

Біль у животі (БЖ) є однією з найчастіших скарг при зверненні до педіатра та однією з основних причин екстреної госпіталізації дітей [5]. У шкільному віці БЖ турбує більшість дітей. Інколи біль зникає безслідно і не вимагає від лікаря проведення поглибленого обстеження дитини та подальшого серйозного лікування, але у біля 70% випадків він продовжує турбувати пацієнта. Хронічний абдомінальний біль у педіатрії та дитячій хірургії — одна з основних проблем, як з діагностичної, так і з лікувальної точок зору [1,8]. Причини його виникнення численні, а механізми досить різноманітні. Разом з тим основні характеристики болю різної етіології не мають суворой специфічності, що може призводити до труднощів у діагностиці та лікуванні. Виразкова

хвороба шлунка та 12-палої кишки (ДПК) частіше спостерігається у підлітків; виразка ДПК зустрічається у п'ять разів частіше, ніж виразка шлунка. Остання характеризується наявністю болю, що виникає або посилюється безпосередньо після прийому їжі. Нудота передуює нападу болю, також характерні печія, часте блювання, відрижка повітрям, схильність до запорів. При виразці ДПК біль помірний, переважно «голодний» або нічний, який стихає після їжі [1,6]. Диспептичні порушення такі самі, що і при виразці шлунка. Печія пояснюється частим поєднанням виразкової хвороби з рефлюкс-езофагітом. При ХГ і ГД больові відчуття неінтенсивні, на перший план виступають диспептичні порушення: печія, відрижка, метеоризм, схильність до запорів. Уточнення діагнозу проводиться за допомогою фіб्रो-езофагогастродуоденоскопічного (ФЕГДС) дослідження з біопсією на *Helicobacter pylori*. Тому вивчення абдомінального больового синдрому у дітей є актуальним [7].

Абдоміналії у дітей можуть маскувати проблеми соматичного характеру та захворювання хірургічного профілю. Отже, незважаючи на багатогранність клінічної симптоматики даного стану, існує необхідність визначення провідного синдрому для проведення подальшої диференціальної діагностики, постановки діагнозу та успішного вибору лікувальної тактики.

Мета: проаналізувати структуру захворюваності, особливості клінічних проявів та ендоскопічної картини захворювань органів травлення у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Нами було обстежено 230 дітей (96 хлопчиків (40,5%) та 134 дівчинки (59,5%)) із захворюваннями органів травлення, а саме ураженнями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Вік обстежуваних дітей становив

від 5 до 17 років. Усі діти проходили стаціонарне обстеження та лікування у педіатричному відділенні №1 КУ «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради (ВОДКЛ) та у педіатричному відділенні №2 КУ «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Житомирської обласної ради (ЖОДКЛ) у період 2018–2019 рр.

Хворих було розподілено на дві вікові групи: I групу склали пацієнти віком від 5 до 12 років — 86 (37,3%) дітей, II — пацієнти віком від 12 до 17 років — 144 (62,7%) дитини. У дослідженні були використані клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження. Верифікацію діагнозів проведено відповідно до наказу МОЗ України №59 від 29.01.2013 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». Для верифікації патології стравоходу, шлунка та ДПК проведено ФЕГДС. За необхідності проводилося дослідження на наявність хелікобактерної інфекції методом швидкого уреазного тесту біоптата слизової оболонки шлунка чи ДПК. Дані досліджень проаналізовано згідно з рекомендаціями щодо статистичної обробки результатів досліджень та з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0.

Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

У структурі захворюваності дітей, що перебували на лікуванні з гастроентерологічними захворюваннями, перші місця серед уражень

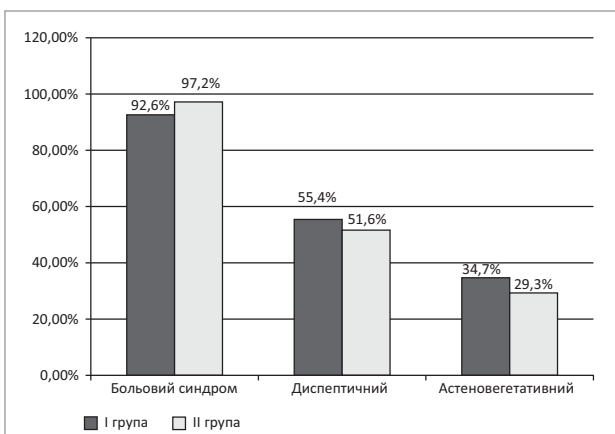


Рис. Структура клінічних синдромів у дітей із захворюваннями органів травлення

верхніх відділів ШКТ посіли: ГД — 35,2%, ФД — 19,5%, виразкова хвороба шлунка і ДПК — 7,7%, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) — 2,7%, езофагіт — 1,8% випадків. Інші захворювання ШКТ становлять 51,1%. За допомогою ФЕГДС було виділено ендоскопічні форми ГД, що посідає перше місце у структурі захворюваності обстежуваних дітей: еритематозний — 61,2%, нодулярний — 22,6%, ерозивний — 16,2% випадків. Виразкова хвороба ДПК у обстежених дітей становить 86,0% випадків, на долю виразки шлунка припадає 14,0%.

Значна частина обстежених нами дітей не мала органічних змін слизових оболонок верхніх відділів ШКТ, тому їм виставили діагноз ФД — 19,5% випадків серед усіх обстежених дітей.

Для оцінки особливостей клінічного перебігу патології органів травлення у дітей нами було виділено основні синдроми — больовий, диспептичний та астеновегетативний.

Аналіз результатів клінічного дослідження показав, що у дітей обох груп переважав больовий синдром — 92,6% у I групі та 97,2% у II. Диспептичний синдром був у 55,4% і 51,6% дітей, астеновегетативний спостерігався у 34,7% та 29,3% дітей відповідно (рис.).

Також порівнювали результати ендоскопічного дослідження з клінічними проявами захворювання. У I групі переважав ГД еритематозний і нодулярний (56,0% випадків), у II групі — нодулярний та ерозивний (65,0% випадків). Виразкова хвороба ДПК у I групі (27,0% випадків) зустрічалася в 2,5 рази рідше, ніж у дітей II групи (73,0% випадків), виразка шлунка діагностована лише у дітей II групи. У II групі обстежених нами дітей в 56,0% випадків проти 36,0% випадків у I групі захворювання були асоційовані з *H. pylori*-інфекцією, що вимагало проведення ерадикаційної терапії. У I групі 15,1% дітей і в II групі 15,9% дітей мали повторне зараження *H. pylori*.

Больовий синдром у дітей I групи переважно локалізувався у навколoupковий ділянці (57,0% випадків), а у дітей II групи — епігастально (64,0% випадків). В обох групах порівняння біль мав ниючий характер у понад половини обстежених (68,1% випадків у I групі та 72,9% у II групі), з'являвся переважно після прийому їжі (72,2% у I групі та 76,8% у II групі) та мав постійний характер (20,4% у I групі та 22,6% у II групі).

Диспептичний синдром був представлений у дітей обох груп наступними симптомами:

нудота, аерофагія, кислий присмак у роті та печія; та в обох групах зустрічався у близько 50,0% випадків.

Астеновегетативний синдром характеризувався скаргами на погане самопочуття, підвищену втомлюваність та головний біль у 43,0% дітей II групи; у дітей I групи у 39,0% випадків переважали підвищена втомлюваність та періодичне запаморочення.

Оскільки больовий синдром переважав у дітей обох груп, можна зробити висновки, що в даних вікових групах серед різноманіття скарг усі діти виділяли біль, який найбільше погіршував їхній загальний стан та впливав на якість життя.

Висновки:

1. Встановлено, що захворювання органів травлення частіше зустрічаються у дітей віком від 12 до 17 років (62,7%).

2. Серед синдромів ураження ШКТ у дітей домінує больовий синдром — понад 90,0% випадків.

3. У віці старше 12 років у дітей зустрічаються захворювання органів травлення з більш серйозними ураженнями слизової оболонки, ніж у молодших дітей, що було виявлено ендоскопічно; захворювання у них часто асоційовані з *H. pylori*-інфекцією (56,0% випадків), у понад 15,9% виявляли повторне інфікування.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення особливостей клінічного перебігу захворювань органів травлення у дітей різних вікових груп має сприяти удосконаленню профілактичних, діагностичних та лікувальних заходів у педіатрії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Dudnyk V, Mantak H, Andrikevych I et al. (2019). Differential diagnosis of abdominal pain in children. *Sovremennaya pediatriya*.1(97): 75–81 [Дудник ВМ, Мантак ГІ, Андрікевич І та ін. (2019). Диференціальна діагностика синдрому абдомінального болю у дітей. *Современная педиатрия*.1(97): 75–81]. doi:10.15574/SP.2019.97.75.
- Moiseenko RA, Dudina EA, Goyda NG. (2017). Analysis of incidence and prevalence of diseases among children in Ukraine for the 2011–2015 period. *Sovremennaya pediatriya*.2(82): 17–27 [Моїсєєнко РО, Дудіна ОО, Гойда НГ. (2017). Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011–2015 роки. *Современная Педиатрия*.2(82): 17–27]. doi:10.15574/SP.2017.82.17
- Skirda Yu, Petishko OP, Zavgorodnyaya NYu. (2017). Epidemiological features of diseases of the digestive system in children and adolescents in Ukraine. *Gastroenterology*.4(51): 229–236 [Скирда ІО, Петішко ОП, Завгородня НЮ. (2017). Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення в дітей та підлітків в Україні. 4(51): 229–236].
- Drossman DA. (2016). Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*.150:m1262–79.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.032
- Edwards T, Friesen C, Schurman JV. (2018). Classification of pediatric functional gastrointestinal disorders related to abdominal pain using Rome III vs. Rome IV criteria. *BMC Gastroenterol*. 18(1): 41–47. doi:10.1186/s12876-018-0769-z
- Rutten JM, Korterink JJ, Venmans LMAJ et al. (2017). Guideline on functional abdominal pain in children. *Ned Tijdschr Geneesk*. 161: 781–789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28936932>
- Schurman JV, Karazsia BT, Friesen CA. (2017). Examination of competing diagnostic models of functional gastrointestinal disorders related to pain in children. *Neurogastroenterol Motil*. 29(11): 576–582. doi:10.1111/nmo.13126
- Shelby GD, Shirkey KC, Sherman AL et al. (2013). Functional abdominal pain in childhood and long-term vulnerability to anxiety disorders. *Pediatrics*.132(3): 475–482. doi:10.1542/peds.2012–219

Відомості про авторів:

Коноплицька Анастасія Петрівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <http://orcid.org/0000-0003-1192-1449>
Антоненко Валентина Андріївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
Руденко Геннадій Миколайович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
Ониськова Оксана Валеріївна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Чорнопищук Наталія Петрівна — асистент каф. Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Русак Світлана Олександрівна — медичний директор (з медичної частини) КНП ЖОДКЛ Житомирської обласної ради. Адреса: Житомирська область, с. Станишівка, Сквирське шосе, 6.

Маланіна Тетяна Леонідівна — зав. відділення педіатрії №2 КНП ВОДКЛ Вінницької обласної ради. Адреса: м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 108.

Ковальчук Катерина Петрівна — лікар-гастроентеролог дитячий відділення педіатрії №2 КНП ВОДКЛ Вінницької обласної ради. Адреса: м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 108.

Стаття надійшла до редакції 02.08.2019 р., прийнята до друку 09.12.2019 р.

УДК 616-002.195:616-002.197:576.08:616.071:616-022.7:616-00:616-094

Х.П. Клименко, О.Б. Надрага

Синдром тонзиліту у дітей з гострою Епштейн—Барр вірусною інфекцією

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):52-56; doi 10.15574/SP.2019.104.52

For citation: Klymenko Kh, Nadraga A. (2019). Tonsillitis syndrome in children with acute Epstein-Barr viral infection. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 52-56. doi 10.15574/SP.2019.104.52

Гостра Епштейн—Барр вірусна (ЕБВ) інфекція – інфекційний мононуклеоз (ІМ) — характеризується гарячкою, спленомегалією, збільшенням лімфатичних вузлів, гепатитом. У 85,8% пацієнтів з ІМ виявляється тонзиліт, етіологія і клінічне значення якого тривалий час дискутуються.

Мета: встановити клінічні і лабораторні особливості перебігу ІМ, спричиненого ЕБВ, що супроводжувався тонзилітом та колонізацією слизової піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами; з'ясувати чинники, пов'язані з цим процесом.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 67 дітей віком від 1 до 18 років з діагнозом ІМ. До групи 1 увійшло 43 дитини, у яких посів слизу із зів виявив патогенну факультативно аеробну мікрофлору; до групи 2 було включено 24 пацієнти, у яких результати бактеріологічних досліджень слизу зів були негативними або виявлено мікроорганізми, що відносять до резидентної нормофлори.

Результати. Перебіг ІМ у групі пацієнтів з гострим тонзилітом бактеріальної етіології був важчим, переважно внаслідок виразного гіпертермічного синдрому. Вміст у крові С-реактивного протеїну, антистрептолізину О та аланінамінотрансферази у цих пацієнтів був достовірно вищим. Статистичний аналіз підтвердив пріоритетний внесок у процес колонізації слизової оболонки піднебінних мигдаликів у пацієнтів з ІМ таких чинників, як жіноча стать, пора року, вік та перебіг хвороби з виразною гепатомегалією, гіпертермією та високим вмістом атипичних мононуклеарів у периферичній крові.

Висновки. Встановлено важчий перебіг ІМ у групі пацієнтів з гострим тонзилітом бактеріальної етіології. Чинниками, які пов'язані з колонізацією слизової оболонки піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами, є жіноча стать, пора року, вік, гепатомегалія, гіпертермія та високий вміст мононуклеарів у крові.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, Епштейн—Барр вірус, інфекційний мононуклеоз, синдром тонзиліту.

Tonsillitis syndrome in children with acute Epstein—Barr viral infection

Kh. Klymenko, A. Nadraga

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Objective. To study the clinical particularities of infectious mononucleosis (IM) in the children caused by Epstein—Barr virus with tonsillitis and with colonized pathogenic microorganisms mucous membranes of the tonsils.

Materials and methods. The medical records of 67 inpatient children up to 18 years of age who were treated with a diagnosis IM. Children were divided into 2 groups: with pathogenic microorganisms (group 1) and patients with negative results of bacteriological screening (group 2).

Results. A more severe course of the disease was observed in children with IM with colonized mucous membranes of the tonsils by pathogenic microorganisms. According to the results of a laboratory blood test, C-reactive protein, Antistreptolysin-O, Alaninaminotransferase levels were higher in the patients of group 1.

Conclusions. More severity of the disease was in the group of patients with acute tonsillitis of bacterial etiology. Factors associated with colonization of the tonsils by the pathogens are female sex, time of year, age, hepatomegaly, hyperthermia, and high levels of mononuclear cells in the blood.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, Epstein—Barr virus, infectious mononucleosis, tonsillitis.

Синдром тонзиллита у детей с острой Епштейн—Барр вирусной инфекцией

Х.П. Клименко, О.Б. Надрага

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Острая Епштейн—Барр вирусная (ЭБВ) инфекция — инфекционный мононуклеоз (ИМ) — характеризуется лихорадкой, спленомегалией, увеличением лимфатических узлов, гепатитом. У 85,8% пациентов с ИМ наблюдается тонзиллит, по поводу этиологии и клинического значения которого длительное время ведутся дискуссии.

Цель: установить клинические и лабораторные особенности течения ИМ у больных с колонизированной патогенными микроорганизмами слизистой небных миндалин; изучить факторы, которые связаны с этим процессом.

Материалы и методы. На стационарном лечении с диагнозом ИМ под наблюдением находились 67 детей в возрасте от года до 18 лет. В группу 1 вошли 43 ребенка, у которых посев слизи из зева выявил патогенную факультативно аеробную микрофлору; в группу 2 были включены 24 пациента, у которых результаты бактериологических исследований слизи зева были негативными или выявлены микроорганизмы, относящиеся к резидентной нормофлоре.

Результаты. Течение ИМ в группе пациентов с острым тонзиллитом бактериальной этиологии было тяжелее, в основном из-за выраженного гипертермического синдрома. По результатам лабораторных исследований установлено, что содержание в крови С-реактивного протеина, антистрептолизина О и аланинаминотрансферазы было достоверно выше у пациентов группы 1. Статистический анализ подтвердил приоритетный вклад в процесс колонизации слизистой оболочки небных миндалин у пациентов с ИМ таких факторов, как женский пол, время года, возраст и течение болезни с выраженной гепатомегалией, гипертермией и высоким содержанием атипичных мононуклеаров в периферической крови.

Выводы. Установлено, что более тяжелое течение ИМ наблюдалось в группе пациентов с острым тонзиллитом бактериальной этиологии. Факторами, которые связаны с колонизацией слизистой оболочки небных миндалин патогенными микроорганизмами, является женский пол, время года, возраст, гепатомегалия, гипертермия и высокий уровень атипичных мононуклеаров в крови.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, Епштейн—Барр вирус, инфекционный мононуклеоз, синдром тонзиллита.

Вступ

Інфікованість молодого населення планети герпесвірусною інфекцією сьогодні сягає 90% [3]. До найбільш поширених патогенів з цієї групи відносять вірус герпесу 4-го типу (Епштейн—Барр вірус, ЕБВ). Гостра ЕБВ-інфекція — інфекційний мононуклеоз (ІМ) — характеризується гарячкою, спленомегалією, збільшенням лімфатичних вузлів, гепатитом. У 85,8% пацієнтів з ІМ виявляється тонзиліт [4,5], щодо етіології і клінічного значення якого триває дискусія.

Тонзиліт при ІМ вперше був описаний у 1922 р. Schultz та Baader та отримав назву «мононуклеарна ангіна» [6]. Оскільки «вхідними воротами» при даній нозології є епітеліальні клітини верхніх дихальних шляхів, відповідно перша лінія захисту — це кільце Пирогова—Вальдер'єра, переважно піднебінні мигдалики та глотковий мигдалик. За рахунок приєднання вторинної мікробної флори виникає тонзиліт, що є об'єктивною скаргою при зверненні пацієнта до лікаря первинної ланки медичної допомоги. Оскільки у поєднанні з лімфаденопатією тонзиліт є єдиною видимою ознакою, саме це часто спричиняє помилки при встановленні первинного діагнозу та виборі тактики лікування. Мікробіом ротогортала може включати грампозитивні коки (стрептококи, пептострептококи, стафілококи) — 50%, грамнегативні коки (*Neisseria spp.*, *Veillonella spp.*) — 5–10%, грампозитивні паличкоподібні (дифтеріїди, лактобацили, *Actinomyces spp.*), грамнегативні паличкоподібні (*Pseudomonas*, коліморфні бактерії), *Spirochetes*, міцелярні та дріжджоподібні гриби, віруси, найпростіші [1,3].

Метою дослідження було встановити клінічні та лабораторні особливості перебігу ІМ із синдромом бактерійного тонзиліту та колонізацією слизової піднебінних мигдаликів патоген-

ними мікроорганізмами та з'ясувати чинники, які пов'язані з цим процесом.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 67 дітей віком від 1 до 18 років, що перебували на стаціонарному лікуванні з підтвердженим діагнозом ІМ. Хворих було розподілено на дві групи. До групи 1 увійшли 43 дитини, у яких посів слизу із зіву на момент госпіталізації виявив патогенну факультативно-аеробну мікрофлору з доведеною здатністю викликати запальні процеси в тканинах організму (*Str. pyogenes*, *Staf. aureus*, *Str. pneumoniae*) у концентрації, що перевищувала 4,0 Іг КУО/мл. До групи 2 було включено 24 пацієнти, у яких результати бактеріологічних досліджень слизу із зіву були негативними або виявлялись мікроорганізми, що належать до резидентної нормофлори слизових оболонок піднебінних мигдаликів, — коагулазонегативні стафілококи, стрептококи групи *viridans*, непатогенні нейсерії та інші.

Було проаналізовано симптоми хвороби, результати клінічних і лабораторних досліджень, бактеріологічних посівів.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету. На проведення досліджень була отримана поінформована згода пацієнтів, батьків дітей або їхніх опікунів.

Статистичний аналіз включав методи описової та порівняльної статистики, факторний аналіз, логістичну регресію і був проведений з використанням MS Excel 2007, IBM SPSS v.23.

Результати досліджень та їх обговорення

Діагноз ІМ встановлений за симптомами захворювання, їх динамікою, результатами лабо-

Таблиця 1

Клінічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей

Показник	Група 1 (n=43)			Група 2 (n=24)		
	М	-95% CI	+95% CI	М	-95% CI	+95% CI
Вік (міс).	76,34	58,42	94,26	72,41	52,83	91,99
Тривалість хвороби (вдома + стаціонар, дні)	15,41	9,22	17,39	15,17	11,30	17,81
Тривалість гарячки (дні)	8,54*	7,69	9,38	7,31	5,85	8,76
Частота симптомів						
Гіпертермія ($t > 38,5^{\circ}\text{C}$)	32 (71,4%)*			11 (49,8%)		
Утруднене носове дихання	27 (62,8%)			14 (53,8%)		
Ринолалія	38 (88,3%)			20 (83,3%)		
Наліт на мигдаликах	31 (70,1%)			18 (75,0%)		
Екзантема	7 (16,3%)			3 (12,5%)		

Примітка: * — $p < 0,05$.

раторних обстежень і підтверджений позитивними результатами дослідження крові на наявність IgM до антигенів ЕБВ. Приблизно у половини пацієнтів (у 42,3% з групи 1 і 56,5% з групи 2) спостерігалось одночасне виявлення IgM до ЕБВ і цитомегаловірусу, у цих хворих діагностували ІМ, зумовлений коінфекцією цих вірусів.

У дітей групи 1 переважали *Str. pneumoniae* (28 випадків, 65,1%), рідше виявлялися *Staf. aureus* (14 випадків, 32,6%), *Str. pyogenes* (10 випадків, 23,3%), *Klebsiella pneum.* (1 випадок 2,3%); у майже половини хворих цієї групи виявлено також гриби роду *Candida* (18 хворих, 44,9%).

Хворі обох груп достовірно не відрізнялись за віком (середній вік у групі 1 становив 6,3 року, у групі 2—6 років), тривалістю хвороби (в середньому 15,5 дня). Однак серед хворих групи 1 достовірно частіше відмічено перебіг хвороби з виразним гіпертермічним синдромом, ці діти гарячували більш тривало (у середньому 8,54 дня), а у 71,4% пацієнтів температура перевищувала $38,5^{\circ}\text{C}$ (табл.1).

Інші симптоми, що притаманні ІМ, — утруднене носове дихання, тонзиліт, висипання на шкірі — виявлялися практично з однаковою частотою у дітей обох груп.

Утруднене носове дихання та ринолалія зустрічались майже з однаковою частотою у дітей, у яких зі слизової мигдаликів було виділено патогенну мікрофлору, та у пацієнтів з колонізацією мигдаликів факультативною флорою. Нашарування на мигдаликах були виявлені у більшості дітей обох груп. Частота екзантеми теж була однаковою. Лімфаденопатію, за якої спостерігалось одночасне збільшення шийних і підщелепних лімфатичних вузлів, виявлено у 75,2% дітей групи 1 та 81,1% хворих групи 2. Інша закономірність виявлена при визначенні розмірів селезінки, яка була збільшена у середньому на 3,8 см у пацієнтів групи 2 та на 2,4 см у хворих групи 1.

Зміни гемограми хворих групи 1 в гострий період захворювання характеризувалися лейкоцитозом (у 77,6%), лімфоцитозом (у 33,3%), моноцитозом (у 27,2%), появою атипових мононуклеарів (у 48,5%), анемією (у 9,7%), прискороною ШОЕ (у 78,9%). Аналіз абсолютних показників показав статистично достовірно нижчий рівень гемоглобіну у дітей групи 1 порівняно з групою 2 (114,51 г/л [109,65–128,70]) та достовірно вищу загальну кількість лейкоцитів периферичної крові — $17,87 \times 10^9/\text{л}$ [9,97–25,78], однак відмінностей

Таблиця 2

Результати лабораторних досліджень крові дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз

Показник	Група 1 (n=33)			Група 2 (n=76)		
	М	-95% CI	+95% CI	М	-95% CI	+95% CI
Гемоглобін (г/л)	114,51*	109,65	128,70	123,88	120,05	129,22
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	17,87*	9,97	25,78	13,21	10,98	15,45
ШОЕ (мм/год)	13,61	10,84	16,37	14,39	8,99	19,79
Атипові мононуклеари (%)	10,92	5,82	16,01	11,67	5,71	17,62
С-реактивний протеїн (мг/л)	19,79*	7,94	31,65	9,41	4,71	14,11
Антистрептолізин О (МО/мл)	289,87*	174,55	405,19	192,50	88,79	296,21
АЛТ (Од/л)	40,27*	3,45	83,99	8,92	3,34	21,18

Примітка: * — $p < 0,05$.

Таблиця 3

Загальна дисперсія змінних			
Приципіальна компонента	Загальне значення	% Варіації	Кумулятивний %
1	3,036	33,733	33,733
2	2,133	13,704	47,437
3	1,608	7,868	55,305
4	1,042	5,577	60,882
5	0,540	4,996	65,878
6	0,358	3,972	69,850
7	0,196	2,183	72,032
8	0,087	0,967	73,000
9	0,030	0,001	73,001
Extraction Method: Principal Component Analysis.			

Таблиця 4

Фактори можливих ризиків у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом		
Компонента	Фактор 1	Фактор 2
Сезон	-0,794	-0,135
Вік	0,831	0,144
Стать	0,863	-0,277
Температура тіла на час госпіталізації	-0,290	0,800
Гіперплазія підщелепних лімфатичних вузлів	-0,003	0,590
Спленомегалія	0,572	0,188
Гепатомегалія	0,129	0,862
Мононуклеари у переферичній крові	0,017	0,745
ШОЕ	0,484	-0,017

щодо кількості атипичних мононуклеарів або ШОЕ між групами не виявлено (табл. 2).

Із біохімічних показників, що аналізували, наведено лише декілька, які відрізнялись у пацієнтів залежно від колонізації слизової мигдаликів зів, зокрема рівень антистрептолізину О (АСЛО) у групі 1 становив в середньому 289,87 МО/мл [174,55–405,19] і достовірно перевищував цей показник у дітей групи 2; підвищений рівень АСЛО виявлено у 38,5% дітей, які перебували під спостереженням. Вміст С-реактивного протеїну також був достовірно вищим у пацієнтів групи 1 – 19,79 мг/л [7,94–31,65] і у 49,4% хворих цієї групи перевищував вікову норму (табл. 2).

Синдром гепатиту, що супроводжувався виразною гепатомегалією та підвищеним рівнем амінотрансфераз, особливо аланінамінотрансферази (АЛТ), частіше спостерігався у пацієнтів 1 досліджуваної групи і становили в середньому 40,27 Од/л, що у 4,5 разів перевищували аналогічні показники у досліджуваній групі 2 (8,92 Од/л).

Щоб встановити чинники, які ймовірно пов'язані з колонізацією слизових оболонок піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами, було застосовано метод факторного аналізу. Підбір факторних комплексів здійсню-

но за допомогою кореляційної матриці Спірмена, методу ортогонального обертання Varimax. Також було визначено факторне навантаження показників, а значущими факторами вважали такі, у яких показник факторного навантаження перевищував 0,7. Міра адекватності вибірок була перевірена тестом Кайзера–Маєра–Олкіна (КМО) і виявилась досить високою – 0,117 (>0,5). Нульова гіпотеза не підтверджується, про що свідчить критерій сферичності Барлета, який становить 78,12 за 36 ступеня свободи, а значущість визначається на рівні 0,002. Отже, обрані дані підходять до проведення факторного аналізу. Методом головних компонент розраховували матриці факторних навантажень чинників колонізації слизових мигдаликів патогенною мікрофлорою (табл. 3,4).

Дані фактори описували 64,2% загальної дисперсії змінних, що вивчалися, причому перші три головні компоненти становили майже половину (55,3%) сумарного навантаження, що вказувало на те, що саме ці фактори детермінують основну частину предикторів хворих з ІМ, які перебували під спостереженням.

Згідно з отриманими даними, у колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів найбільшу значущість мав фактор 1, що описував 35,4% загальної дис-

Таблиця 5

Відношення шансів у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом

Показник	Вік	Температура тіла	Гепатомегалія	Мононуклеари у периферичній крові	Стать	Сезон
Odds ratio	1,10	1,63	1,27	1,05	2,15	0,93
-95% CI	0,99	0,43	0,32	0,93	0,67	0,31
+95% CI	1,15	6,24	1,82	1,07	6,90	1,90

персії і включав три компоненти з високим факторним навантаженням: пора року, у яку виникнуло захворювання (факторне навантаження 0,79), жіноча стать (факторне навантаження 0,86), вік (факторне навантаження 0,83). Умовно цей фактор був позначений «преморбідний». У структуру другого фактора, що був позначений як «особливості перебігу хвороби» і становив 32,5% загальної дисперсії, увійшли такі предиктори, як кількість атипичних мононуклеарів у крові (факторне навантаження 0,75) і наявність у пацієнтів гепатомегалії (факторне навантаження 0,86), гіпертермія на час госпіталізації (факторне навантаження 0,80) (табл. 4).

Відношення шансів (OR, odds ratio) дозволяє порівнювати вплив факторів ризику на стан колонізації слизових оболонок піднебінних мигдаликів патогенною мікрофлорою. Аналіз даних показав, що лише у компоненти «сезон захворювання» показник співвідношення шансів у дітей групи 1 є меншим від одиниці (OR=0,93). Згідно з отриманими даними, ризик колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів був вищим у дітей жіночої статі (OR=2,15), дітей

старших 10-річного віку (OR=1,1), у хворих з виразним гіпертермічним синдромом (OR=1,63), з гепатомегалією (OR=1,27) та у пацієнтів, у яких виявлено понад 10 мононуклеарів у мазку крові (OR=1,05) (табл. 5).

Висновки

1. Перебіг ІМ у групі пацієнтів з гострим тонзилітом бактеріальної етіології був важчим і характеризувався більш виразним гіпертермічним синдромом, лейкоцитозом, підвищеним рівнем гострофазових показників (С-реактивного протеїну, АСЛО), АЛТ.

2. Розвиток гострого бактерійного тонзиліту у дітей з ІМ відбувається в динамічній взаємодії цілої низки факторів.

3. Статистичним аналізом встановлено чинники, які пов'язані з колонізацією слизової оболонки піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами: жіноча стать, пора року, вік, а також перебіг хвороби з виразною гепатомегалією, гіпертермією та високим вмістом атипичних мононуклеарів у крові.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Deo PN, Deshmukh R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. Journal of oral and maxillofacial pathology. JOMFP.23(1): 122–128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18
- Fabrega-Ferrer M, Zhou D et al. (2019). Atomic structure of the Epstein–Barr virus portal. Nat Commun. 10: 3891. doi: 10.1038/s41467-019-11706-8
- Gomez A, Nelson KE. (2017). The Oral Microbiome of Children: Development, Disease, and Implications Beyond Oral Health. Microbial ecology. 73(2): 492–503. doi: 10.1007/s00248-016-0854-1
- Greydanus D, Merrick J. (2019). Infectious mononucleosis: be aware of its lethality! International Journal of Adolescent Medicine and Health. 31(1). doi: 10.1515/ijamh-2018-0284
- Klein R. (2019). Infections of the Oropharynx Matthew. Emerg Med Clin N Am. 37 (2019): 69–80. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.09.002>
- Rostgaard K, Balfour HH Jr, Jarrett R, Erikstrup C et al. (2019). Primary Epstein–Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. PLoS ONE 14(12): e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>

Відомості про авторів:

Клименко Христина Петрівна — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-4131-8720>
Надрага Олександр Богданович — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб Львівського НМУ імені Д. Галицького.
 Адреса: м. Львів, вул. Пекарська 69. <https://orcid.org/0000-0002-3688-6179>
 Стаття надійшла до редакції 29.07.2019 р., прийнята до друку 07.12.2019 р.

УДК 616.6-002-022-053.2

Т.В. Буднік

Мікробно-запальні захворювання органів сечової системи у дітей

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):57-70; doi 10.15574/SP.2019.104.57

For citation: Budnik TV. (2019). Microbial inflammatory diseases of the urinary system in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 57-70. doi 10.15574/SP.2019.104.57

Стаття є результатом компіляції сучасних вітчизняних та іноземних джерел стосовно визначальних аспектів мікробно-запальних захворювань сечовивідних шляхів у дітей: поширеність, етіологія, патогенез, діагностичні та терапевтичні алгоритми, рівень їх доказовості. Увагу також приділено питанням профілактики рецидивів інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), реабілітації та диспансеризації пацієнтів.

Відзначено, що ІСШ досить часто зустрічається у дитинстві: 8% дівчаток та 2% хлопчиків мають принаймні один епізод до семирічного віку. Пік віку ІСШ є бімодальним: один пік у грудному віці, а інший — у віці від 2 до 4 років (на момент навчання туалету).

Найпоширенішим збудником залишається кишкова паличка, яка становить приблизно 85% у структурі уропатогенів усіх вікових груп дітей.

Клінічні ознаки та симптоми ІСШ залежать від віку дитини, але всіх дітей із неясною лихоманкою віком від 2 до 24 місяців слід оцінювати на ІСШ. Оцінка дітей старшого віку може залежати від клінічної картини та лабораторних симптомів, як, наприклад, позитивна лейкоцитарна естераза та/або нітритний тест за результатами дипстик-тесту; піурія щонайменше 10 лейкоцитів у полі зору при мікроскопії; бактеріурія при культуральному дослідженні.

Фізіологічні механізми, що протистоять ІСШ, включають кислотність і вільний пасаж сечі, своєчасне спорожнення сечового міхура, неушкоджені сечостатевої та уретральні сфінктери, а також повноцінні імунологічні та слизові бар'єри. Порушення будь-якого з цих механізмів формує схильність до ІСШ.

Ниркові паренхіматозні дефекти діагностують у 3–15% дітей протягом одного-двох років від першої діагностованої ІСШ. Останнім часом більшість авторів схилиються думки, що рубцювання паренхіми наслідок ІСШ відбувається у пацієнтів із дисплазією ниркової тканини та на тлі міхурово-сечоводного рефлюксу (МСР).

Підвищена швидкість формування резистентності кишкової палички зробила амоксицилін неприйнятним для емпіричного лікування ІСШ у більшості дітей. Препаратами вибору на сьогодні є цефалоспорины та нітрофураны для нижніх відділів урологічного тракту.

Профілактичні курси антибіотиків не знижують ризик наступних епізодів ІСШ, навіть у дітей із легким та помірним МСР.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: мікробно-запальні захворювання, сечова система, діти.

Microbial inflammatory diseases of the urinary system in children

T.V. Budnik

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article is the result of a compilation of modern domestic and foreign sources regarding the determining aspects of microbial-inflammatory diseases of the urinary tract in children: prevalence, etiology, pathogenesis, diagnostic and therapeutic algorithms, their level of evidence. Attention is also drawn to the issues of prevention of recurrent urinary tract infection (UTI), rehabilitation and clinical examination of patients.

It is noted that UTI is quite common in childhood: 8% of girls and 2% of boys have at least one episode by the age of seven. Peak age is Bimodal, one peak at infancy and the other peak from 2 to 4 years (at the time of toilet training).

The most common pathogen is *E. coli*, which is approximately 85% in the structure of uropathogens of all age groups of children.

The clinical signs and symptoms of UTIs depend on the age of the child, but all children with an unclear fever between the ages of 2 and 24 months should be evaluated for UTIs.

Assessment of older children may depend on the clinical picture and laboratory symptoms. For example, positive leukocyte esterase and/or nitrite test according to the dipstick test; pyuria of at least 10 leukocytes in the field of view under microscopy and bacteriuria in culture.

Physiological mechanisms that counteract the UTI include acidity and free passage of urine, timely emptying of the bladder, intact urogenital and urethral sphincters, as well as complete immunological and mucosal barriers. The abnormality of any of these mechanisms shapes the predisposition to UTI.

Renal parenchymal defects are diagnosed in 3–15% of children within one to two years of the first diagnosed UTI. Recently, most authors think that parenchymal scarring due to coronary artery disease occurs in patients with renal dysplasia and with a background of Vesicoureteric Reflux (VUR).

The increased rate of *E. coli* resistance formation has made amoxicillin unacceptable for the empirical treatment of UTI in most children. So the drugs of choice today are cephalosporins and nitrofurans for the lower parts of the urological tract.

Preventive courses of antibiotics do not reduce the risk of subsequent episodes of UTI, even in children with mild and moderate VUR.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: microbial-inflammatory diseases, urinary system, children.

Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы у детей

Т.В. Будник

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

Статья является результатом компиляции современных отечественных и иностранных источников по определяющим аспектам микробно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у детей: распространенность, этиология, патогенез, диагностические и терапевтические алгоритмы, уровень их доказательности. Внимание также уделено вопросам профилактики рецидивов инфекции мочевыводящих путей (ИМП), реабилитации и диспансеризации пациентов.

Отмечено, что ИМП довольно часто встречается в детстве: 8% девочек и 2% мальчиков имеют по крайней мере один эпизод до семилетнего возраста. Пик возраста ИМП является бимодальным: первый пик регистрируется в грудном возрасте, второй — в возрасте от 2 до 4 лет (на момент обучения туалету).

Самым распространенным возбудителем остается кишечная палочка, которая составляет примерно 85% в структуре уропатогенов всех возрастных групп детей.

Клинические признаки и симптомы ИМП зависят от возраста ребенка, но всех детей с неясной лихорадкой в возрасте от 2 до 24 месяцев следует оценивать на предмет ИМП. Оценка детей старшего возраста может зависеть от клинической картины и лабораторных симптомов: например,

положительная лейкоцитарная эстераза и/или нитритный тест по результатам дипстик-теста; пиурия не менее 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии; бактериурия при культуральном исследовании.

Физиологические механизмы, противостоящие ИМП, включают кислотность и свободный пассаж мочи, своевременное опорожнение мочевого пузыря, неповрежденные мочеоловые и уретральные сфинктеры, а также полноценные иммунологические и слизистые барьеры. Нарушение любого из этих механизмов формирует склонность к ИМП.

Почечные паренхиматозные дефекты диагностируют у 3–15% детей в течение первых двух лет от впервые диагностированной ИМП. В последнее время большинство авторов склоняются к мысли, что рубцевание паренхимы вследствие ИМП происходит у пациентов с дисплазией почечной ткани и на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР).

Повышенная скорость формирования резистентности кишечной палочки сделала амоксициллин неприемлемым для эмпирического лечения ИМП у большинства детей. Препаратами выбора на сегодня являются цефалоспорины и нитрофураны для нижних отделов урологического тракта.

Профилактические курсы антибиотиков не снижают риск последующих эпизодов ИМП, даже у детей с легкой и умеренной степенью ПМР.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: микробно-воспалительные заболевания, мочевиная система, дети.

Вступ

Сечовидільна система — одна із найчастіших локацій микробно-запального процесу у дітей різного віку (рівень доказовості 2a) [1,31]. У медичній літературі широко використовується термін «інфекція сечовивідних шляхів» (ІСШ), під яким розуміють микробно-запальний процес у сечових шляхах (мисці, сечоводі, сечовому міхурі, уретрі) без залучення паренхіми нирок [32].

Статистика показує, що на першому році життя частіше від ІСШ потерпають хлопчики, співвідношення хлопчиків до дівчаток становить 1,5:1,0 [9], з другого року життя і протягом усього дитинства дівчатка страждають на це захворювання частіше (табл. 1). У структурі загальної захворюваності дітей ІСШ займає 2–3 місце, поступаючись інфекціям верхніх дихальних шляхів та кишковим інфекціям. Поширеність ІСШ у структурі дитячої нефрологічної захворюваності становить близько 80% [23].

У клінічній практиці проблема ІСШ не втрачає своєї актуальності і гостроти через складність діагностики, дискусабельність терапевтичної тактики та вторинної профілактики. Ці питання досить часто викликають певні труднощі у практикуючих лікарів. Останніми роками міжнародними товариствами неодноразово переглядалися рекомендації в нефро-урології, у тому числі дитячій. Нашу увагу привернув британський протокол ведення дітей із ІСШ — NICE 2018, у якому спостерігається досить персоніфікований підхід до пацієнта ще на амбулаторному етапі з урахуванням віку,

статі, попередньої терапії, стратифікації факторів ризику [22].

На сьогодні відомо, що рекурентний перебіг ІСШ призводить до формування різного характеру ускладнень у пацієнта із розвитком хронічного захворювання нирок (ХЗН) та становленням хронічної ниркової недостатності (ХНН). Прогресування ІСШ із розвитком склерозу може відбуватись на тлі дисплазії ниркової тканини і рефлюксу, призводити до розвитку артеріальної гіпертензії та необхідності в нирковозамісній терапії (рівень доказовості 2) [27].

Отже, узгоджений міждисциплінарний підхід є основою для своєчасної діагностики і лікування ІСШ у дітей.

Термінологія

Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) — микробно-запальне ураження органів сечової системи без уточнення топічного рівня ураження. Треба уникати такої трактовки стану, якщо дозволяють діагностичні дані пацієнта. Як діагноз ІСШ може існувати лише перший епізод, надалі треба докласти всіх можливих діагностичних зусиль, щоб визначитись із локалізацією микробно-запального процесу.

Пієлонефрит (ПН) — неспецифічне микробне запалення нирки з переважним вогнищевим ушкодженням тубулоінтерстиційної тканини, чашечок та миски.

Цистит — неспецифічне микробне запалення слизової оболонки сечового міхура.

Безсимтомна бактеріурія (ББ) — бактеріурія без клінічної маніфестації, зазвичай перебігає приховано, є випадковою знахідкою при диспансерному огляді дітей, не потребує антибактеріальної санації [1].

Рекурентна ІСШ — передбачає повторні епізоди інфекції:

- 2 або більше епізодів ІСШ з гострим пієлонефритом / інфекцією верхніх сечових шляхів, або
- 1 епізод ІСШ з гострим пієлонефритом / інфекцією верхніх сечових шляхів плюс

Таблиця 1
Частота ІСШ у дітей в різні вікові періоди та залежно від статі

Вік	Частота, %	Стать (хл./дівч.)
Новонароджені недоношені	3,0	1,5:1,0
Новонароджені доношені	1,0	1,5:1,0
Дошкільний	1,5–3,0	1:10
Шкільний	1,2–2,5	1:10–30
Юність	3,0–5,0	1:30–50

- один або більше епізодів ІСШ з циститом / інфекцією нижніх сечових шляхів, або
- 3 чи більше епізодів ІСШ з циститом / інфекцією нижніх сечових шляхів [10,22].

Атипова ІСШ — інфекція сечових шляхів із наявністю наступних ознак та їх комбінації:

- III ступінь активності (що відповідає важкому перебігу) у дитини менше 5 років;
- поганий відтік сечі;
- збільшення об'єму живота або сечового міхура;
- підвищений креатинін;
- септицемія;
- відсутність клінічної відповіді на лікування антибіотиками протягом 48 годин;
- етіологічним чинником є інший патоген, не кишкова паличка [22].

Епідеміологія

Як уже зазначалося, захворюваність ІСШ у дітей залежить від статі і віку. На першому році життя, переважно в перші 3 міс., ІСШ частіше розвиваються у хлопчиків (3,7%), ніж у дівчаток (2%); надалі ці показники змінюються і становлять 3% у дівчаток і 1,1% у хлопчиків [9].

ІСШ є найчастішою причиною лихоманки неясного генезу у хлопчиків у віці до 3-х років. Клінічні прояви ІСШ у грудних дітей та раннього віку можуть варіювати від лихоманки до симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також симптомів з боку верхніх і нижніх відділів сечових шляхів (СШ).

Ризик ІСШ протягом перших 10 років життя становить 1% для хлопчиків і 3% для дівчаток [23]. У шкільному віці приблизно 5% дівчаток і до 0,5% хлопчиків мають, як мінімум, один епізод ІСШ.

Частота ББ становить 0,7–3,4% у новонароджених, 0,7–1,3% у дітей до 3-х міс. і 0,2–0,8% у хлопчиків і дівчаток дошкільного віку [9]. Поширеність бактеріурії, що супроводжується клінічними симптомами (симптомна бактеріурія), становить 0,14% у новонароджених і потім збільшується до 0,7% у хлопчиків і до 2,8% у дівчаток у віці до 6 місяців. Загальна частота рецидивів ІСШ в неонатальному періоді становить 25% [23].

Етіологія

Найчастіше збудниками ІСШ у дітей є грам-негативні бактерії, головним чином кишкової групи. Із них *E. coli* (кишкова паличка) відповідальна за розвиток 90% усіх епізодів ІСШ [12,29]. Грампозитивні мікроорганізми (зокре-

ма ентерококи і стафілококи) виділяються у 5–7% випадків. Нозокоміальні інфекції характеризуються широким спектром агресивних збудників, таких як *Klebsiella*, *Serratia* і *Pseudomonas spp.* Стрептококи груп А і В відносно часто зустрічаються серед збудників ІСШ у новонароджених. Зараз спостерігається тенденція до більш частого виділення *S. saprophyticus* при ІСШ у дітей, хоча роль цього мікроорганізму залишається дискусійною [35].

Патогенез і фактори ризику

Сучасні уявлення стосовно стерильності СШ спростовані та протилежні тим, що були ще 5–7 років тому. Сечові шляхи у здорової дитини нестерильні, доведено існування уробіома та визначальна роль його захисної функції в ініціації запального процесу в урологічному тракті та його хронізації [24].

Найчастішим механізмом розвитку інфекції є ретроградний висхідний шлях проникнення збудників з іншого біотопа, як правило із ШКТ [15]. Нозокоміальне інфікування і залучення СШ у процес у результаті системної інфекції зустрічаються рідше [15].

Найбільш частими причинами ІСШ у дітей є обструкція і функціональні порушення СШ. Сінехії у дівчаток, фімоз у хлопчиків сприяють розвитку ІСШ [20] (рівень доказовості 2 а). Ентеробактерії кишкової флори колонізують препуціальний мішок, поверхню залоз і дистальний відділ уретри. Серед них є патогенні штами *E. coli*, що експресують Р-фімбрії, за допомогою яких бактерії прикріплюються до внутрішнього шару шкіри крайньої плоти і клітин уроепітеліа [21].

Розвитку ІСШ може сприяти широкий спектр вроджених аномалій, що призводять до обструкції СШ, таких як клапани уретри, обструкції мисково-сечоводного сегмента або необструктивного застою сечі (наприклад, при синдромі «сливового живота», міхурово-сечоводного рефлюксу (МСР)). Не менш значущою причиною ІСШ є зрощення статевих губ і хронічний запор [17].

Функціональні порушення сечовипускання у практично здорових дітей можуть супроводжуватися рідкісним випорожненням сечового міхура, якому сприяють такі звичні дії, як сидіння зі схрещеними ногами і сидіння навпочіпки [30]. Нейрогенна дисфункція сечового міхура (при *spina bifida*, дисінергії сфінктера сечового міхура тощо) може сприяти скупченню залишкової сечі у сечовому міхурі та вторинному МСР [32].

Молекулярний патогенез розвитку та персистенції ІСШ

ІСШ починається тоді, коли *E.coli*, ймовірно, колонізувавши періуретральну зону флорою шлунково-кишкового тракту [5], піднімається до сечовипускального каналу за невизначеним механізмом. Діставшись до сечового міхура, *E.coli* зв'язується з поверхневими епітеліальними (фасетними) клітинами типу 1, що залежить також від наявності пілі [12]. Певна кількість прилеглих бактерій потім інтерналізується у фасетні клітини [29]. Динаміка процесу, ймовірно, залежить від нормального кругообігу апікальних мембранних сегментів у цих клітинах [4]. Протидіючи цій ключовій патогенній активності, клітини епітелію сечового міхура проводять активне вигнання інтерналізованих *E.coli*. Останні дані показують, що *E.coli* здатні нейтралізувати лізосому, і що цю нейтралізацію відчуває білок лізосомальної мембрани, який називається муколіпіном TRP-каналу 3 (TRPML3), який здатен спрямовувати екзоцитоз ліпосом із *E.coli* [18]. Через чіткий механізм активації Toll-подібного рецептора 4 (TLR4) за допомогою інтерналізованої *E.coli* відбувається специфічна активація рецептор-асоційованого фактора TNF 3 (TRAF3). Це забезпечує його взаємодію з гуанін-нуклеотидним фактором обміну, який спрямовує активність комплексу екзоцити на вигнання внутрішньоклітинних бактерій [19].

Використовуючи не повністю визначені стратегії, *E.coli* може отримати доступ до цито-

плазми епітеліальної клітини сечового міхура, після чого розвиваються клональні, подібні до біоплівки, маси, що називаються внутрішньоклітинними бактеріальними спільнотами (ВБС) [25]. Як частина відповіді господаря, поверхневі фасетні клітини значною мірою відшаровуються [14], вивільняючи ВБС в сечу та виводячи з організму тисячі бактерій. Клітини, що містять ВБС, спостерігалися у сечі інфікованих жінок та дітей, що підтверджує їх клінічну значущість [26].

В експерименті на мишачих моделях було показано, що через 16–24 год. від ініціалізації інфекції деякі штами *E.coli* у складі ВБС набувають резистентної до нейтрофілів ниткоподібної морфології та виходять з ВБС, згодом повторно проникаючи в епітеліальні клітини сечового міхура [15]. Деякі з цих бактерій продовжуватимуть заражати епітелій сечового міхура, утворюючи неактивні внутрішньоклітинні резервуари, які уникають імунного кліренсу та протистоять системному лікуванню антибіотиками [20,21,28]. Ці стійкі ВБС можуть активуватись на не визначені в даний час сигнали і викликати клінічно поширений цистит.

Зв'язок між ураженням паренхіми нирок та ІСШ є суперечливим. Механізм розвитку ІСШ при обструктивній нефропатії очевидний, однак більш стійкі зміни в нирках розвиваються за наявності МСР [11].

Для склерозу нирок необхідні такі компоненти, як МСР, внутрішньонирковий рефлюкс та ІСШ. Усі ці фактори повинні впливати одночасно в ранньому дитячому віці, коли зростаюча нирка особливо чутлива до інфекції паренхіми. У більш пізньому віці наявність бактеріурії, мабуть, не має відношення до прогресування існуючих або появи нових склеротичних змін у нирках. Ще одним сприяючим чинником є «ниркові рубці», що являють собою дисплазію ниркової тканини, яка розвивається ще у внутрішньоутробному періоді [17,21].

Класифікація

Робочою класифікацією ІСШ для українських лікарів є та, що була переглянута та затверджена на II Національному з'їзді нефрологів України (Харків, 2005) (рис. 1) [1].

ІСШ у дітей також можна класифікувати, як перший епізод, рецидив, або реінфекцію, а також за ступенем важкості (неважкі — I ступінь активності і важкі — II та III ступінь активності).

Рецидивні ІСШ підрозділяють на три групи [1,30]:

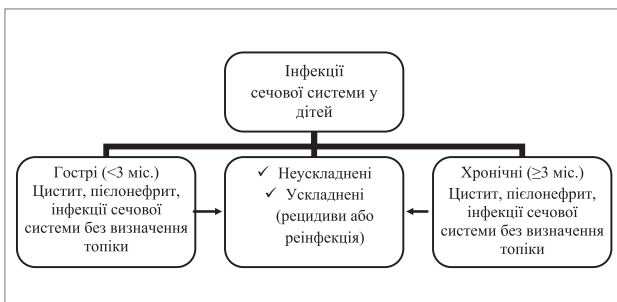


Рис. 1. Класифікація інфекції сечовивідних шляхів у дітей

Таблиця 2

Клінічна класифікація ІСШ у дітей

Важкі ІСШ	Неважкі ІСШ
Лихоманка >39°C	Невелике підвищення температури тіла
Неодноразова блювота	Збережена можливість прийому рідини всередину
Сепсис	Активна запальна процесу, обумовлена інфекцією
Виразна дегідратація	Незначна дегідратація
Низька комплаєнтність	Висока комплаєнтність

Таблиця 3

Класифікація пієлонефриту у дітей

Клінічна форма	Характер процесу	Активність	Стадія (за DMSA)	Стан функцій нирок
Необструктивний Обструктивний	Гострий Хронічний: — хвилеподібний — латентний	Активна стадія (I, II, III ступінь) Часткова клініко-лабораторна ремісія Повна клініко-лабораторна ремісія	Інфільтративна Склеротична	Без порушення функції нирок З порушенням функції нирок Хронічна ниркова недостатність

Таблиця 3

Класифікація ускладненого пієлонефриту у дітей

Форма	Перебіг	Активність	Функція нирок
Ускладнений (вторинний, обструктивний)	Гострий Хронічний а) рецидивний б) латентний	Активна стадія Часткова клініко-лабораторна ремісія Повна ремісія	Збережена Порушена Хронічна ниркова недостатність

- **недозволена інфекція:** субоптимальні дози антибіотиків, недотримання режиму лікування, синдром мальабсорбції, резистентні збудники;
- **персистування збудника:** може бути обумовлене формуванням вогнища персистуючої інфекції у сечових шляхах; може знадобитися хірургічне втручання або медикаментозне лікування для усунення порушеної функції;
- **реінфекція:** кожен епізод являє собою нове інфікування представниками мікрофлори періуретрального простору, промежини або прямої кишки.

З клінічної точки зору ІСШ слід розподіляти на неважкі і важкі, оскільки важкість симптомів до певної міри визначає терміновість і обсяг необхідного обстеження та лікування (табл. 2).

Важкі ІСШ

Важкі ІСШ характеризують наявність лихоманки ($>39^{\circ}\text{C}$), погане загальне самопочуття,

невпинне блювання і помірна або виразна дегідратація [11,22].

Неважкі ІСШ

У пацієнта з неважкою ІСШ може спостерігатися тільки незначне підвищення температури тіла, при цьому він може пити і приймати ліки всередину. Дегідратація відсутня або виражена незначно. Дитина готова дотримуватися режиму лікування. При передбачуваній низькій комплаєнтності пацієнта слід вести так, як з важкою ІСШ [22].

Класифікації пієлонефриту (ПН) (табл. 3) та ускладненого пієлонефриту (табл. 4) у дітей були запропоновані О.Ф. Возіановим, В.Г. Майданником, І.В. Багдасаровою та затверджені на XI з'їзді педіатрів України в 2004 році.

ПН вважається гострим при тривалості його перебігу до трьох місяців. При хронічному ПН можливий розвиток хронічної ниркової недо-

Таблиця 5

Критерії постановки діагнозу ІСШ

Нозологія	Клінічний симптом	Лабораторні дані
Гострий цистит	Дизурія, часті болючі сечовипускання за відсутності проявів протягом останнього місяця	Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ Кількість колоніє-утворюючих одиниць (КУО) $\geq 10^{3-4}/\text{мл}$
Гострий неускладнений пієлонефрит	Лихоманка, біль у животі або попереку за відсутності інших діагнозів та вад розвитку	Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ КУО $\geq 10^4/\text{мл}$
Ускладнені ІСШ	Різноманітні комбінації вищенаведених симптомів за наявності факторів ризику	Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ КУО $\geq 10^{4-5}/\text{мл}$
Безсимптомна бактеріурія	Немає клінічних симптомів	Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ КУО $\geq 10^5/\text{мл}$ у 2-х культурах, взятих з інтервалом у 24 години
Рекурентна ІСШ	Як мінімум, 3 епізоди неускладненої ІСШ, що підтверджені посівами протягом останніх 12 місяців. Тільки для дівчаток, що не мають структурних або функціональних порушень	Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ КУО $\geq 10^4/\text{мл}$

статності, тому в діагнозі вказується стадія хронічного захворювання нирок (ХЗН) [10].

Рецидив ПН документується за наявності клініко-лабораторних симптомів захворювання, того самого етіологічного збудника, що й при попередньому епізоді, і трактується як незакінчена інфекція (унаслідок нераціонального лікування, резистентного до антибіотика збудника) або як персистенція (відокремлене вогнище бактеріовиділення). Виявлення іншого етіологічного чинника при бактеріологічному дослідженні сечі свідчить про реінфекцію [1,11].

Діагностичні критерії

Критерії постановки діагнозу ІСШ запропоновані ЕАУ у 2008 р. й зберігають свою клініко-діагностичну актуальність (рівень доказовості 1, 2) (табл. 5) [10].

Отже верифікація **цистити** відбувається (рівень доказовості 1) за наявності клінічних критеріїв — біль при сечовипусканні, дизурія та лабораторних критеріїв — бактеріурія $\geq 10^{3-4}$ КУО/мл, лейкоцитурія ≥ 10 в 1 мкл, еритроцитурія (у тому числі термінальна) [1].

Верифікація **пієлонефриту** відбувається (рівні доказовості 1, 2) за наявності клінічних критеріїв: підвищення температури тіла ($\geq 37,2^\circ\text{C}$), інтоксикація (блідість шкіри, періорбітальний ціаноз, нудота, блювота), біль у животі або попереку та лабораторних критеріїв:

- у сечі: у середній порції ранкової сечі бактеріурія $\geq 10^4$ КУО/мл, лейкоцитурія ≥ 10 в 1 мкл, позитивний тест на естеразу лейкоцитів (при визначенні лейкоцитів тест-смужкою), рН сечі $> 6,5$, мікропротеїнурія (хибна — за рахунок лейкоцитурії і справжня — за рахунок протеїну Тамма—Хорсфалла), позитивний тест на нітроти (окрім процесу, викликаного ентерококом і стафілококом), підвищення N-ацетил- β -глюкозамінідази;
- у крові: підвищення ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення рівня С-реактивного білка понад 20 мкг/мл (або вище, відповідно до методики дослідження).

Швидкість діагнозу ІСШ пов'язана з труднощами одержання зразків сечі без контамінації. Чим молодша дитина, тим вищий ризик забруднення сечі. У дітей першого року проводять збір сечі в пакет-сумку (bag collection) чи ловлять струмінь сечі в контейнер (clean-catch). У старших дітей можуть бути отримані зразки середнього струменя сечі без контамінації (як у дорослих).

Верифікація **ББ** відбувається за відсутності клінічних проявів захворювання: бактеріурія $\geq 10^5$ КУО/мл без лейкоцитурії (рівень доказовості 2) із лейкоцитурією ≥ 10 в 1 мкл (рівень доказовості 1) [1,22]. ББ часто виникає на тлі преморбідного фону: цукровий діабет, тривала імуносупресія, вагітність, інструментальні втручання на органах сечової системи, ІСШ в анамнезі.

Прояви і симптоми ІСШ

Симптоми ІСШ у дітей неспецифічні і можуть відрізнятися залежно від віку та ступеня важкості захворювання. Епідидімоорхіт зустрічається рідко. За наявності у хлопчика болю та ознак запалення у калитці слід запідозрити перекут яєчка [35].

Симптоми ІСШ у новонароджених вкрай неспецифічні, без чіткої локалізації. У маленьких дітей ІСШ можуть проявлятися симптомами з боку ШКТ, такими як блювота і діарея. У перші кілька тижнів життя у 13,6% дітей з лихоманкою має місце ІСШ [24,27]. Дуже рідко ІСШ може проявлятися септичним шоком. З другого року життя у дитини з ІСШ з'являються ознаки прискороного сечовипускання, дизурія, біль у надлобковій ділянці, животі або спині з/без підвищення температури тіла.

Малоймовірно, що скринінг немовлят на ББ сприятиме запобіганню склеротичних змін у нирках, пов'язаних насамперед з нирковою дисплазією [29]. Майже третина дітей з ІСШ має супутні урологічні порушення, які ускладнюють прогноз захворювання. Отже, бажано вже після другого епізоду ІСШ у дівчаток і першого епізоду у хлопчиків проводити комплексне нефрологічне обстеження, у т.ч. із залученням інвазивних інструментальних досліджень без контрастування та із контрастуванням, в окремих випадках [8]. Метою обстеження є виключення обструкції сечовідних шляхів (СВШ), МСР і функціональних порушень сечовипускання — нейрогенний сечовий міхур (НСМ). Проте це не стосується випадків ББ [8,24]. Необхідність проведення сканування з ДТПА чи МАГ-3 визначається результатами УЗД, зокрема за підозри на наявність обструкції.

Склерозування нирки внаслідок хронічного пієлонефриту у дітей розвивається дуже рано у разі поєднання ІСШ із внутрішньонирковим рефлюксом, або із МСР. Іноді склерозування нирки починається ще внутрішньоутробно і обумовлено її дисплазією [17]. Незважаючи на

Таблиця 6

Клініко-лабораторні критерії активності пієлонефриту у дітей

Ознака	Ступінь активності		
	I	II	III
Температура тіла	нормальна чи субфебрильна	< 38,5°C	> 38,5°C
Симптоми інтоксикації	відсутні чи незначно виражені	помірно виражені	значно виражені
Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л	<10	11-14	>15
ШОЕ, мм/год	<15	16-24	>25
С-реактивний білок	-/+	++	+++/++++

рідкість цього стану, воно призводить до важких віддалених наслідків, таких як артеріальна гіпертензія та хронічна ниркова недостатність.

Важкість стану документується за наявності гіпертермії (понад 39°C), блювоти, важкої дегідратації або неготовності дитини виконувати призначення в повному обсязі. Критерії ступеня активності мікробно-запального процесу при пієлонефриті показано в табл. 6.

Діагностика ІСШ

• Фізикальне обстеження

Необхідно провести обстеження на предмет виявлення фімозу, зрощення статевих губ, ознак пієлонефриту, епідидимоорхіту і *spina bifida* (наприклад, пігментна пляма з волоссям у ділянці крижів). Відсутність лихоманки не виключає наявності інфекційного процесу.

• Лабораторні тести

Для підтвердження діагнозу ІСШ у дітей необхідне отримання позитивного результату культурального дослідження сечі [1,22]. Для бактеріологічного дослідження зразок сечі слід збирати з дотриманням відповідних умов [35]. Позитивним результатом вважається наявність у сечі уропатогенів у концентрації >10⁵ КУО/мл. У дітей віком до 3-х років збір сечі може виявитися невдалим, тому, враховуючи наявність високого ризику контамінації зразка, пропонуються різні методи забору матеріалу [33].

• Збір сечі

Надлобкова пункція сечового міхура

Надлобкова пункція сечового міхура є найчутливішим методом, навіть незважаючи на те, що сеча може бути отримана в 23–99% випадків [33].

Катетеризація сечового міхура

Катетеризація сечового міхура також є методом з високою чутливістю, навіть незважаючи на існуючий ризик інфікування нозокоміальними мікроорганізмами [24].

Поліетиленовий пакет, що прикріплюється до статевих органів

У проспективних дослідженнях була виявлена висока частота хибнопозитивних результатів при цьому методі збору сечі (85–99%)

[33]. Метод може бути корисним при негативному результаті культурального дослідження, при цьому прогностична цінність позитивного результату становить 15% [24]. Найкращими, для об'єктивності результату, способами отримання зразка сечі у дітей до 2-х років, але з певними ризиками ускладнень та низько комплаєнтними з боку батьків, є надлобкова пункція і катетеризація сечового міхура. Оптимальним є метод вільного уловлювання струменя сечі. У дітей старшого віку, які здатні контролювати роботу зовнішнього сфінктера, можливим і надійним способом отримання матеріалу для культурального дослідження є середня порція сечі [1,10].

• Кількісна оцінка бактеріурії

Кінцева кількість бактерій у сечі прямо залежить від методу її збору, діурезу, умов зберігання і транспортування зразка. Клінічно значущою бактеріурією вважається кількість уропатогенів >10⁵ КУО/мл і залежить від клінічної ситуації [1,11].

Наявність піурії (>10 лейкоцитів у полі зору) і бактеріурії у свіжому зразку вільного сечовипускання надійно підтверджує клінічний діагноз ІСШ [22].

У хлопчиків при отриманні зразка сечі за допомогою катетеризації сечового міхура позитивним результатом культурального дослідження вважається кількість уропатогенів >10⁴ КУО/мл. У таких випадках доцільно повторно провести бактеріологічне дослідження сечі або оцінити наявність інших ознак ІСШ, таких як піурія, нітри в сечі або інші біохімічні маркери [10]. Виділення уропатогенів у концентрації >10⁵ КУО/мл із зразка вільного сечовипускання або поліетиленового пакету вважається позитивним результатом бактеріологічного дослідження [33] (табл. 7).

Інші біохімічні маркери

Наявність деяких біохімічних маркерів у зразку сечі дозволяє встановити діагноз ІСШ [15]. Найбільш часто використовуваними маркерами є нітри та естераза лейкоцитів, які зазвичай визначаються разом за допомогою тест-смужок.

Таблиця 7

**Діагностична кількість патогенів
при культуральному дослідженні залежно
від методу отримання зразка, КУО/мл**

Надлобкова пункція сечового міхура	Катетеризація сечового міхура	Середня порція сечі при вільному сечопуску
Будь-яка кількість колоній	Мінімум 10 ідентичних колоній, або >10 ³ КУО/мл	>10 ⁴ КУО/мл за наявності клінічних симптомів >10 ⁵ КУО/мл за відсутності клінічних симптомів

• Нітрити

Нітрити є продуктом руйнування нітратів у результаті метаболізму бактерій, зокрема грамнегативних мікроорганізмів. При ІСШ, викликаних грампозитивними бактеріями, цей тест може бути негативним [6,22]. Тест на визначення нітритів має наступні обмеження:

- не всі уропатогени відновлюють нітрати до нітритів (наприклад, *P. aeruginosa*, ентерококи);
- навіть за наявності нітритпродукуючих мікроорганізмів результати тесту можуть бути негативними через короткий час перебування сечі в сечовому міхурі при високому діурезі і розведенні сечі (наприклад, у новонароджених).

Тест на визначення в сечі нітритів має невелику чутливість — лише 45–60%, але при цьому характеризується високою специфічністю — 85–98% [6,22].

• Лейкоцитарна естераза

Естераза лейкоцитів виробляється лейкоцитами. Тест на визначення естерази лейкоцитів має чутливість 48–86% і специфічність 17–93% [1,6,10].

Комбінація тестів на визначення нітритів й естерази лейкоцитів підвищує чутливість і специфічність, проте пов'язана з ризиком отримання хибнопозитивних результатів [6]. Аналіз сечі за допомогою тест-смужок дозволяє швидко і надійно виключити ІСШ за умови негативних результатів визначення нітритів й естерази лейкоцитів. При позитивних результатах останніх, їх краще підтвердити в поєднанні з клінічними симптомами і даними мікроскопії сечі та культурального дослідження [22].

Бактеріурія без піурії може виявлятися в таких випадках:

- бактеріальна контамінація;
- колонізація (безсимптомна бактеріурія);
- отримання зразка сечі ще до розвитку запальної реакції.

У таких випадках з метою уточнення ситуації рекомендується повторити аналіз сечі через 24 години. Навіть у дітей з лихоманкою і позитивними результатами культурального дослідження сечі відсутність піурії може поставити під сумнів діагноз ІСШ. У таких випадках слід припустити ББ на тлі супутнього вогнища інфекції, що обумовлює лихоманку. Бактеріурія без піурії виявляється приблизно в 0,5% зразків сечі. Цей показник дуже чітко відповідає передбачуваній частоті ББ у дітей (рівень доказовості 2a) [1,11].

Піурія без бактеріурії може бути обумовлена:

- неадекватною антимікробною терапією ІСШ;
- уролітіазом або стороннім тілом;
- інфекціями, викликаними *Mycobacterium tuberculosis* або уrogenітальними мікроорганізмами, наприклад *Chlamydia trachomatis*.

Таким чином, ні бактеріурія, ні піурія не можуть вважатися надійними показниками для встановлення діагнозу ІСШ або його виключення. На їх інтерпретацію можуть впливати інші фактори, такі як ступінь зневоднення, метод збору сечі, спосіб центрифугування, об'єм для розчинення клітинного осаду та суб'єктивність оцінки [11]. Проте, за даними Landau та співавт. [22], піурія у дітей з лихоманкою є ознакою гострого пієлонефриту.

Враховуючи всі ці обставини, у дітей раннього віку кожний із зазначених тестів окремо (піурія, бактеріурія або тест на визначення нітритів) має невелике діагностичне значення для ІСШ [11,16] (рівень доказовості 3).

Натомість діагностична цінність позитивного результату мікроскопії, пофарбованого за Грамом мазка, у поєднанні з піурією становить 85% (рівень доказовості 2b) [1,16]. У дітей старшого віку піурія в поєднанні з позитивним тестом на визначення нітритів служить більш надійним показником для діагностики ІСШ. При цьому діагностична цінність позитивного результату становить 98%. Виявлення >10 лейкоцитів/мм³ та >5x10⁴ КУО/мл патогенів у катетеризованому зразку сечі має діагностичне значення для ІСШ у дітей із лихоманкою і дозволяє провести диференціальну діагностику між інфекцією і контамінацією [35].

С-реактивний білок

Незважаючи на неспецифічність визначення С-реактивного білка у дітей із лихоманкою і бактеріурією, цей показник допомагає прове-

сти диференціальну діагностику між пієлонефритом та іншими причинами бактеріурії. Клінічно значущим вважається підвищення рівня цього показника >20 мкг/мл.

***N*-ацетил- β -глюкозамінідаза сечі**

Даний показник є маркером ушкодження ниркових каналців. Рівень *N*-ацетил- β -глюкозамінідази підвищується при ІСШ, що супроводжується лихоманкою, і може бути надійним тестом для діагностики, незважаючи на те, що він також підвищується і при МСР [1,17].

Методи візуалізації сечовивідних шляхів

Метод візуалізації в нефро-урології, так званий «золотий стандарт», повинен бути економічно виправданим, безболісним, безпечним, з мінімальним рівнем або без опромінення і здатним виявляти будь-які значущі структурні аномалії. Існуючі методи візуалізації не відповідають усім зазначеним вимогам.

• Ультразвукове дослідження

Завдяки своїй безпеці, швидкості проведення і високій точності УЗД широко використовується у дітей для виявлення структури і розмірів паренхіми і збиральної системи нирок. Цей метод дослідження є суб'єктивним, не дає інформації про функції нирок. Проте УЗД інколи дозволяє виявляти склеротичні зміни в нирках, хоча і не так добре, як сканування з технецієм 99m DMSA (рівень доказовості 2a) [1,10]. Екскреторна урографія повинна бути методом «резерву» і застосовуватися тільки в тих випадках, коли отримані при УЗД знімки вимагають уточнень структури (рівень доказовості 2a) [8].

• Радіонуклідні дослідження

Технецій 99m DMSA являє собою радіофармпрепарат, який зв'язується з базальною мембраною клітин проксимальних ниркових каналців, при цьому половина введеної дози визначається в корковому шарі нирок через 6 годин. Цей метод дозволяє виявити функціонуючу ниркову тканину і поставити точний діагноз склерозу коркового шару (ділянки зниженого накопичення радіофармпрепаратів вкажуть на втрату функції). ІСШ впливає на захоплення технецію 99m DMSA клітинами проксимальних ниркових каналців, що виглядає як вогнищеві дефекти накопичення в нирковій паренхімі. Дефекти накопичення у формі зірки в паренхімі нирок можуть вказувати на гострий пієлонефрит. Вогнищеві дефекти накопичення в корковій речовині зазвичай говорять про хронічне ураження або ділянку склерозу (рівень доказовості 2a) [1,8]. Вогнища склерозу

або рівномірне зниження накопичення технеція 99m DMSA (зменшення ниркової паренхіми) прийнято вважати ознакою рефлюкс-нефропатії (РН) [35]. Проте деякі автори [32] стверджують, що виразні склеротичні зміни в нирках можуть розвиватися незалежно від наявності/відсутності РН. За іншими даними [32,35], сканування з технецієм 99m DMSA має 100% специфічність і 80% чутливість при виявленні вогнищ склерозу.

Сканування з технецієм 99m DMSA може допомагати в ранній діагностиці гострого пієлонефриту. На першому тижні захворювання характерні зміни виявляються приблизно у 50–85% дітей. Мінімальні дефекти накопичення в паренхімі, тобто вогнища незначно зниженої функціональної активності ниркової тканини, можуть зникати після проведення антимікробної терапії. Однак дефекти накопичення, що зберігаються понад 5 місяців, слід вважати вогнищами склерозу (рівень доказовості 2a) [1,10].

Сканування з технецієм 99m DMSA вважається більш чутливим методом виявлення склеротичних змін у нирках, ніж екскреторна урографія або УЗД, однак вимагає опромінення дитини.

Цистографія

• Традиційна мікційна цистографія

Мікційна цистографія (МЦ) є найбільш широко застосовуваним методом рентгенологічного дослідження нижніх відділів СШ, особливо за наявності МСР. Цей метод вважається обов'язковим для дітей першого року життя, що перенесли ІСШ. Основними недоліками МЦ є ризик інфікування, необхідність ретроградного заповнення сечового міхура і можливий несприятливий вплив променевого навантаження на дитину [1,24].

МЦ є обов'язковим методом дослідження у дітей з ІСШ і лихоманкою, навіть за відсутності змін на УЗД. МЦ слід проводити тільки після атаки пієлонефриту у період ремісії, при повторній плановій госпіталізації. У 23% таких дітей виявляють МСР [27].

• Ультразвукове дослідження сечового міхура із контрастуванням

УЗД сечового міхура з використанням контрастних речовин, що проводиться під час сечовипускання, було запропоновано як метод діагностики МСР, що не супроводжується променевим навантаженням [1]. Для визначення ролі цього нового методу в діагностиці ІСШ необхідне проведення додаткових досліджень.

• Додаткові методи візуалізації

Екскреторна урографія залишається цінним методом оцінки стану СШ у дітей, однак її застосування при ІСШ залишається спірним, крім окремих випадків. Основними недоліками цього методу у дітей є ризик розвитку небажаних лікарських реакцій, пов'язаних із застосуванням контрастної речовини, і променеве навантаження [10]. По мірі технічного удосконалення МРТ роль екскреторної урографії знижується [22].

• Уродинамічне дослідження

При підозрі на порушення сечовипускання (наприклад, нетримання сечі, наявність залишкової сечі, потовщення стінок сечового міхура) слід розглянути питання про проведення уродинамічного дослідження з урофлоуметрією, відеоцистометрією, включаючи дослідження з вимірюванням тиску потоку та електроміографією.

Консультації суміжних спеціалістів: гінеколога, уролога, оториноларинголога, невролога та інших фахівців показані у конкретному випадку за необхідністю.

Отже, в діагностиці ІСШ корисним є наступний алгоритм обстеження (рис. 2) [12].

Лікування ІСШ у дітей має чотири основні мети:

1. Усунення симптомів захворювання та ерадикація збудника при гострому епізоді.
2. Профілактика склеротичних змін у нирках.
3. Профілактика рецидивів ІСШ.
4. Корекція супутніх урологічних порушень.

Основним принципом лікування є індивідуальний підхід [7].

Режим фізичного навантаження

Активна стадія — ліжковий режим до зменшення симптомів інтоксикації, надалі — кімнатний режим, поступове включення лікувальної фізкультури.

Період ремісії — загальний режим за віком, з обмеженням тривалого ортостатичного навантаження, виключенням переохолодження.

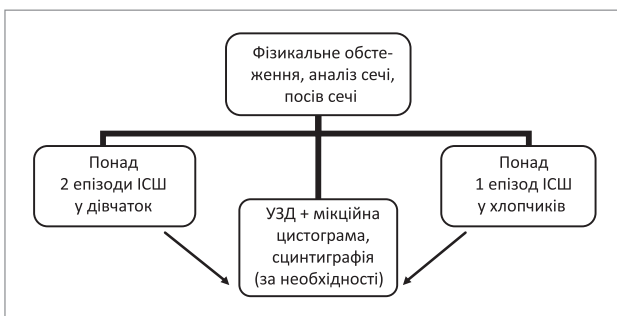


Рис. 2. Алгоритм обстеження дітей при ІСШ

Дієтоterapia

- Лікувальне харчування: стіл 5, при порушенні функції нирок — стіл 7а, 7.

Обмеження солі — за наявності порушення функції нирок / артеріальної гіпертензії.

- Обмеження м'яса — при порушенні функції нирок.

Вживання рідини

- Рекомендоване водне навантаження з розрахунку 25–50 мл/кг/добу (достатність питного режиму оцінюється за величиною вікового діурезу) під контролем своєчасного опорожнення сечового міхура (не рідше 1 разу на 2–3 години).

- Прийом рідини обмежується при порушенні функції нирок, гіпертензії, обструктивних уропатіях.

- Питний режим включає неміцний чай, лужну мінеральну воду, чисту воду, компоти (із сухофруктів), молочні продукти, фітотерапію. При лужній реакції сечі показано збільшення кислих валентностей — морси, напої з журавлини, брусниці, тощо [24].

Антибактеріальна терапія

Лікування першого епізоду циститу у дітей:

- протимікробна терапія за даними локальної чутливості 5 діб: препарати першого вибору — цефалоспорины 2–3 генерації, нітрофурані (вік за інструкцією), сульфаметаксозол/триметоприм (лише за результатами чутливості);
- гострий цистит слід лікувати, щоб уникнути можливих ускладнень;
- парентеральне введення препаратів та антибіотикопрофілактика повторних епізодів є невиправданими [2,13].

При рецидиві циститу:

- консультація гінеколога або уролога;
- мікційна цистограма;
- уретроцистоскопія;
- визначення урогенітальних збудників (IgG до *Ureapl. urealiticum*, *Chlamid. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *hominis*, *Trichom. vaginalis*);
- лікування тривалістю 7 діб (ротація антибактеріального засобу) + урологічна вакцинація;
- у разі підтвердження урогенітального чинника препаратами антибактеріального вибору можуть бути: в лікуванні *Ureapl. urealiticum* — рокситромицин, кларитромицин протягом 7–10 діб; *Chlamid. trachomatis* — азитромицин — 7 діб; *Mycoplasma*

genitalium (hominis) — кларитромицин 7 діб; *Trichom. vaginalis* — орнідазол або наксоджин 5–7 діб [1,22].

Лікування безсимптомної бактеріурії: проводиться лише вагітним та пацієнтам, що готуються до оперативного втручання на урогенітальному тракці.

Вагітним дозволено застосування фосфоміцину 3 г одноразово протягом 1–3 днів, азитромицин — одноразово, амоксицилін/клавуланат (при коковій флорі) — 7 днів, або цефалексин 125 або 250 мг — 7 діб із культуральним контролем після закінчення курсу [11].

Лікування ІСШ без визначення топіки (рівень доказовості А):

- 7 днів цефалоспориної 2–3 генерації;
- обструкція та дисфункція сечового міхура повинні бути діагностовані (виключені) спеціалістом;
- за наявності енурезу показано призначення антидіуретичного гормону [1,24].

Лікування пієлонефриту (рівень доказовості 1,2):

- Стартова емпірична терапія триває 10–14 діб.
- За відсутності результатів посіву сечі та антибіотикограми слід пам'ятати, що препарат емпіричної терапії повинен:
 - діяти на збудника, що найчастіше зустрічається;
 - не бути нефротоксичним;
 - мати переважно бактеріцидний ефект;
 - забезпечувати терапевтичні концентрації у нирковій паренхімі та сечі [22,24].
- Препаратами першого ряду є цефалоспориної переважно III покоління (цефуроксим, цефтріаксон (бажано із сульбактамом), цефотаксим, цефтазидім, цефоперазон, цефіксим, цефтібутен) [11].
- Антибактеріальні препарати першого вибору для ступінчастої терапії однієї групи: цефотаксим, цефтріаксон, цефоперазон, цефтазидім 3–4 дні і потім цефуроксим або цефексим 7–10 діб (за наявності вагітності — всього 14 діб) [2].
- «Захищені пеніциліни» (амоксицилін/клавуланат, амоксицилін/сульбактам) лише за даними індивідуальної чутливості та у пацієнтів з можливим Gr+ агентом (діти раннього віку). Альтернативою у цьому випадку можуть стати аміноглікозиди в комбінації з ампіциліном або амоксициліном/клавуланатом (рівень доказовості 2a) [22].
- Антибактеріальна терапія проводиться ступінчастим методом у стаціонарі (паренте-

ально із переходом на пероральний прийом препаратів, можливо — в межах однієї групи, через 1–2 доби після нормалізації температури), через рот — при амбулаторному лікуванні (із 2-го місяця життя).

- Застосовуються вікові дози з відповідною корекцією за наявності порушення функції нирок.
- При збереженні інтоксикації, гіпертермії, сечового синдрому понад три доби проводять заміну препарату (з урахуванням чутливості).
- До альтернативних препаратів відносять цефалоспориної IV покоління.
- Комбіновані препарати — цефтріаксон/сульбактам (сульбактомакс), цефоперазон/сульбактам.
- Аміноглікозиди (нетроміцин, амікацин, гентаміцин, тобраміцин).
- Окрім того, виділяють антибактеріальні препарати резерву — карбапенеми, уреїдопеніциліни, глікопептиди.
- При супутній урогенітальній інфекції використовуються відповідні препарати — орнідазол, нітроїмідазоли, макроліди.
- Комбінована антибактеріальна терапія призначається:
 - при септичному перебігу захворювання;
 - для розширення діапазону антимікробної дії, особливо за відсутності можливості визначення збудника;
 - при пієлонефриті, викликаному резистентними мікробними асоціаціями або урогенітальними інфекціями;
 - полірезистентності збудника [30].

При лікуванні ІСШ у дітей не рекомендується застосовувати короткі курси антибактеріальної терапії, тому її тривалість зазвичай становить 5–7 днів при циститі і більше при пієлонефриті (ступінь рекомендацій А). У важких випадках, що супроводжуються блювотою і дегідратацією, показана госпіталізація дитини

Таблиця 7

**Критерії предсепсису у дітей
(Ю.Ф. Ісаков, Н.В. Белобородова, 2001)**

Ознака	Параметр ознаки
Температура тіла	>37,2°C або <35,2°C
Такіпноє	>вікової норми
Такікардія	>вікової норми
Гіпервентиляція	p CO ₂ <32 мм рт.ст.
Лейкоцити периферичної крові	>12,0x10 ⁹ /л або <4,0x10 ⁹ /л
Нейтрофіли периферичної крові	>10%

і проведення стартової парентеральної антибактеріальної (ступінь рекомендацій А) разом із адекватною інфузійною терапією [1,2,22].

За наявності ознак предсепсису, антибактеріальна терапія першої доби проводиться у половинній дозі з метою профілактики інфекційно-токсичного шоку [1,10]. Предсепсис у дітей встановлюється за наявності двох або більше діагностичних ознак запалення та відсутності вогнища бактеріовиділення (табл. 7).

Критерії ефективності лікування

Циститу: ліквідація клінічних проявів (2–3 доба), нормалізація аналізів сечі (3–4 доба), відсутність бактеріурії (2–3 доба).

Пієлонефриту: покращання клінічного стану (2–3 доба), відсутність бактеріурії (3–4 доба), нормалізація аналізів сечі (4–5 доба).

Критерії ефективності антибактеріальної терапії: відсутність рецидивів, переходу гострого пієлонефриту в хронічний, розвитку хронічної ниркової недостатності, збереження функції нирок, тривалість та якість життя [1,35].

Профілактика повторних епізодів ІСШ

Найчастіше рецидиви захворювання спостерігаються в перші місяці після закінчення лікування. У таких дітей є високий ризик рубцювання нирок, особливо за наявності МСР [14].

Існує небагато прагматичних стратегій для зменшення ризику рецидиву ІСШ у дітей. Обрізання знижує ризик ІСШ у хлопчиків, але включає хірургічне втручання. Немає достатніх доказів для підтримки профілактики журавлиною у дітей або пробіотиками. Профілактика антибіотиками має незначні переваги, але підвищує стійкість до антибіотиків та не показана після першого чи другого епізоду ІСШ у здорових дітей [34]. У дітей з уродженими аномаліями розвитку антибіотикопрофілактика зменшує рецидиви, але не знижує ризик рубців на паренхімі [13].

Проста гігієна, наприклад, протирання у дівчаток промежини у напрямку спереду назад, може сприяти уникненню потрапляння бактерій у отвір уретри [14]. Режим спорожнення сечового міхура кожні 2–3 години та уникнення запорів важливі для запобігання функціональної дисфункції сечового міхура та кишечника [17,22].

Профілактичне застосування антибіотиків не знижує ризик подальших ІСШ навіть у дітей з легким або помірним МСР [35]. Натомість перспективним напрямком у вторинній профілактиці ІСШ слід розглядати застосування повноцінних курсів урологічної вакцинації [13]. У рекомендаціях Європейської асоціації урологів (2018) розглядається можливість застосування

2-місячної антибіотикопрофілактики у пацієнтів після загострення пієлонефриту. У дітей оптимальними засобами для низькодозової антимікробної профілактики рецидивів є нітрофуран та триметоприм за умови збереженої чутливості [28].

Реабілітація та диспансеризація хворих, що перенесли ІСШ

При досягненні ремісії хворий обстежується в умовах нефрологічного стаціонару (кабінету) щорічно. Амбулаторно оглядається педіатром 1–2 рази на місяць в перший рік та щоквартально — надалі (за можливості — нефрологом не рідше 1 разу на 6 місяців) [1].

Під час огляду звертається увага на:

- регулярність обстеження у ЛОРа, стоматолога, гінеколога, уролога (бажано — 1 раз на 6 місяців);
- дотримання рекомендацій стаціонару;
- загальний стан та фізичний розвиток дитини;
- адекватність питного режиму;
- артеріальний тиск;
- наявність сечового синдрому;
- функціональний стан нирок;
- виникнення побічних ефектів та ускладнень терапії;
- усунення чинників, що провокують погіршення стану (хронічні вогнища інфекції, інсоляції, ГРВІ, стреси, переохолодження);
- психологічну реабілітацію, профорієнтацію підлітків;
- профілактику небажаних статевих контактів підлітків.

Після завершення програми лікування розширюється режим — дозволяється відвідання школи (при хронічному пієлонефриті — у міжепідемічний період та при сприятливій метеоситуації) зі звільненням від фізкультури або обмеженням занять на снарядах, на вулиці в холодну пору року.

Дошкільнятам не рекомендується постійне відвідання дитячих колективів у зв'язку з ризиком приєднання дитячих та вірусних інфекцій, що можуть спровокувати рецидив пієлонефриту [24,35].

Можливе лікування в умовах місцевих нефрологічних санаторіїв у період ремісії (загальнозміцнюючий ефект).

За необхідності лікування інфекцій, соматичної патології слід пам'ятати про нефротоксичність препаратів і обмежуватися необхідним мінімумом медикаментів.

Планова вакцинація проводиться за графіком профілактичних щеплень [1], але не раніше, ніж

через місяць від початку ремісії, з обов'язковим попереднім обстеженням (аналіз крові клінічний та біохімічний, аналіз сечі), на фоні гіпоалергенної дієти та, в деяких випадках, в умовах стаціонару. Реакція Манту проводиться за графіком. Збереження стійкої ремісії протягом року після перенесеного циститу, трьох років після епізоду гострого пієлонефриту і п'ятих років після останнього загострення хронічного пієлонефриту (при виключенні рубцювання за результатами DMSA) дозволяє констатувати одужання [22].

Висновки

Мікробно-запальні захворювання сечовидних шляхів поширені в дитинстві.

Клінічна діагностика ІСШ ненадійна, мікроскопія зразка сечі є необхідною, натомість збір сечі без котаминації є складною процедурою для дітей, особливо раннього віку.

Застосування скринінгових тест-смужок на визначення лейкоцитарної естерази та нітриту може бути інформативним до отримання культурального результату дослідження.

Своєчасне лікування ІСШ може запобігти ускладненням, як у ранніх термінах (сепсис), так і у віддаленій перспективі (рубцювання нирок). Останні дані вказують на сприятливий прогноз у випадку неускладненої інфекції.

Поширеність антибактеріальної резистентності зростає, що ускладнює емпіричний вибір антибактеріального засобу та прогноз захворювання, вимагає моніторингу локальної чутливості та швидкої точності у діагностиці ІСШ.

Міжнародні керівництва не мають однозначних рекомендацій відносно методів збору сечі, тривалості антибактеріальної терапії, візуалізуючих критеріїв ушкодження нирки.

Необхідні цілеспрямовані дослідження для відповіді на відкриті запитання задля забезпечення клінічно й економічно ефективного ведення дітей з ІСШ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. MOZ Ukrainy (2008). Pro zatverdzhennia protokolu likuvannia ditei z infektsiaymi sechovoi systemy i tubulointerstytialnym nefritom. Nakaz No 627 vid 03.11.2008 <http://www.moz.ua> [МОЗ України (2008). Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом. Наказ №627 від 3.11.2008. <http://www.moz.ua>].
2. Pyrih LA, Ivanov DD, Kushnirenko SV. (2011). Stupinchata terapiia pielonefrytu. Inf. lyst MOZ Ukrainy z problemy Pediatrii. 2;246 [Піріх ЛА, Іванов ДД, Кушніренко СВ. (2011). Ступінчаста терапія пієлонефриту. Інф. лист МОЗ України з проблеми Педіатрії. 2;246].
3. Anderson GG et al. (2003). Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*.301: 105–107.
4. Bishop BL et al. (2007). Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat Med*.13: 625–630.
5. Chen SL et al. (2013). Genomic diversity and fitness of *E. coli* strains recovered from the intestinal and urinary tracts of women with recurrent urinary tract infection. *Sci Transl Med*. 5: 184ra160.
6. Cyriac J, Holden K, Tullus K. (2017). How to use urine dipsticks. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*.102: 148–54. doi:10.1136/archdischild-2015-309083
7. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL et al. (2013). Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*.190: 222–7. doi:10.1016/j.juro.2013.01.069
8. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Chakraborty T et al. (2016). Modern diagnostic methods for urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*.14: 1047–63. doi:10.1080/14787210.2016.1236685
9. Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz AM et al. (2014). The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 33: 595–9. doi:10.1097/INF.0000000000000225
10. Guidelines on the Management Urinary and Male Genital Tract Infections European Association of Urology (2008, March): 116.
11. Guidelines on the Management Urinary Tract Infections European Association of Urology. (2018, March).
12. Hannan TJ et al. (2012). Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev*.36: 616–648
13. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W et al. (2017). Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection-related renal scarring: a systematic review. *Pediatrics*. 139: e20163145. doi:10.1542/peds.2016-3145
14. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK et al. (2014). Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 370: 2367–76. doi: 10.1056/NEJMoa.1401811
15. Justice SS et al. (2004). Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*.101: 1333–1338
16. Kaufman J, Knight AJ, Bryant PA et al. (2019). Liquid gold: the cost-effectiveness of urine sample collection methods for young precontinent children. *Arch Dis Child*. doi:10.1136/archdischild-2019-317561
17. Keren R, Shaikh N, Pohl H et al. (2015). Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics*.136: e13–21. doi:10.1542/peds.2015-0409
18. Miao Y et al. (2015). A TRP channel senses lysosome neutralization by pathogens to trigger their expulsion. *Cell*.161: 1306–1319.
19. Miao Y et al. (2016). Ubiquitination of innate immune regulator TRAF3 orchestrates expulsion of intracellular bacteria by exocyst complex. *Immunity*.45: 94–105
20. Mulvey MA et al. (2001). Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun*.69: 4572–4579
21. Mysorekar IU, Hultgren SJ. (2006). Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA*.103: 14170–14175
22. NICE Resource impact report: Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management (CG54): National Institute for Health and Care Excellence. 2018

23. O'Brien K, Edwards A, Hood K et al. (2013). Prevalence of urinary tract infection in acutely unwell children in general practice: a prospective study with systematic urine sampling. *Br J Gen Pract.* 63:e156–64. doi:10.3399/bjgp13X663127
24. Okarska-Napierala M, Wasilewska A, Kuchar E. (2017). Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol.* 13: 567–73. doi:10.1016/j.jpurol.2017.07.018
25. Robino L et al. (2014). Intracellular bacteria in the pathogenesis of Escherichia coli urinary tract infection in children. *Clin Infect Dis.* 59: e158–e164.
26. Rosen DA et al. (2007). Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med.* 4: e329.
27. Salo J, Ikaheimo R, Tapiainen T et al. (2011). Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics.* 128: 840–7. doi:10.1542/peds.2010-3520
28. Schilling JD et al. (2002). Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on recurrent bacteriuria and bacterial persistence in mice infected with uropathogenic Escherichia coli. *Infect Immun.* 70: 7042–7049
29. Schwartz DJ et al. (2011). Population dynamics and niche distribution of uropathogenic Escherichia coli during acute and chronic urinary tract infection. *Infect Immun.* 79: 4250–4259.
30. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM et al (2014). Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr.* 168: 893–900. doi:10.1001/jama.pediatrics.2014.637
31. Shaikh N, Morone NE, Bost JE et al. (2008). Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 270: 302–8. doi:10.1097/INF.0b013e31815e4122
32. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management, clinical guideline CG54. United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence. 2017.
33. Vaillancourt S, McGillivray D, Zhang X et al. (2007). To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics.* 119: e1288–93. doi:10.1542/peds.2006-2392
34. Williams G, Craig JC. (2011). Cochrane Kidney and Transplant Group Long-Term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 39(1). doi:10.1002/14651858.CD001534.pub3
35. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. (2005). Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* 18: 417–22. doi:10.1128/CMR.18.2.417-422.2005

Відомості про авторів:

Буднік Тетяна Василівна — к. мед. н, доц. каф. нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>
Стаття надійшла до редакції 16.08.2019 р., прийнята до друку 01.12.2019 р.



Dear Colleagues,

We are glad to inform you about the upcoming Pediatric Event entitled **19th World Congress on Clinical Pediatrics** in April 27-28, 2020 at Prague, Czech Republic

This event aims to provide participants working in Pediatric medicine with a venue in maintaining cutting-edge knowledge and skills in their fields including Pediatrics, Neonatology, Autism, Pediatric Cardiology, Clinical Pediatrics, Breast Feeding, Pediatric Oncology and Pediatric Nursing and other related disciplines. More importantly, we aim to promote Pediatric medicine, its practice and advancement in the region.

Abstracts are invited and are accepted in either oral or poster presentation formats. In this conference, we will have online submissions and online registrations, managed by a professional company. Please check the website for abstract submission details, including deadline for submissions.

Clinical Pediatrics Congress will also include scientific exhibition, where leading companies will display state-of-the-art products that have found clinical acceptance with particular relevance to the delivery of quality patient care.

For more information please visit <https://clinicalpediatrics.pediatricconferences.com/>

УДК 616.428-002-053.2-07-08

**О.І. Дорош^{1,2,3}, М.В. Стегніцька^{1,4}, О.А. Петрончак^{2,6}, О.О. Селезньов⁷,
А.М. Мих^{1,8}, І.П. Мелько^{1,9}, Н.М. Скалецька², Л.П. Середич^{1,10}**

Хвороба Кікучі—Фуджимото: особливості діагностики та клінічного перебігу

¹КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Клініка гематології «Doctor Smart», м. Львів, Україна

⁴Дитячий центр здоров'я імені Анни Мазуренко, м. Львів, Україна

⁵КЗ Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро», Україна

⁶ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

⁷Патоморфологічна лабораторія «CSD Health Care», м. Київ, Україна

⁸Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

⁹Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

¹⁰Приватний медичний центр «МініПоліклініка», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):71-82; doi 10.15574/SP.2019.104.71

For citation: Dorosh OI, Stignitsky MV, Petronchak OA, Seleznyov AA et al. (2019). Kikuchi-Fujimoto disease: features of diagnosis and clinical course. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 71-82. doi 10.15574/SP.2019.104.71

У статті повідомляється про випадок хвороби Кікучі—Фуджимото (ХКФ) в Україні, індукованої Епштейн—Барр вірусом (EBV), у однорічної дівчинки із розповсюдженим лімфопроліферативним синдромом (ЛПС), ентеропатією, запальними проявами ЛОР-органів, гіпертермією, лейкопенією із нейтропенією та тромбоцитопенією, з високими маркерами запалення, із вторинним транзитним гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом (ГФЛГ). Емпірично розпочата терапія антибіотиками широкого спектра виявилася неефективною. Проводилася диференціація із гострою лейкемією (ГЛ), мієлодиспластичним синдромом (МДС), інфекційним процесом та лімфомою. Виконувалися аспіраційна, трепанаційна біопсія кісткового мозку (КМ), молекулярно-генетичні дослідження КМ та крові. Діагноз ХКФ верифікований у двох незалежних гістологічних лабораторіях із проведенням гістологічного дослідження та ІГХД ЛВ. У відбитках ЛВ виявлено помірну кількість атипичних лімфоїдних клітин переважно великого розміру з інтенсивно-базофільною вакуолізованою цитоплазмою та великим поліморфним ядром, схожих на клітини Годжкіна, двоядерні клітини, схожі на клітини Ріда—Штемберга, макрофаги, півмісячні гістіоцити. У гістологічних препаратах ЛВ виявлялася значна кількість макрофагів, ознаки виразного каріорексису та значні некрози без присутності нейтрофільних гранулоцитів, дуже характерні для некротизуючого лімфаденіту. За результатами ІГХД клітини з морфологією імунобластів виявилися позитивними на CD20, PAX-5. Між клітинами пухлини виявлялася велика кількість Т-лімфоцитів (CD3+) та макрофагів (CD163, CD68). Також ці клітини були гетерогенно позитивними до CD30, bcl-2, негативними до CD15, CD10, tdt, CD38, CD246, bcl-6, c-myc. У клітинах пухлини виявлена експресія CD44, MUM1 та CD43. При молекулярному дослідженні більшість імунобластоподібних клітин, особливо великих атипичних, була позитивною до вірусних білків EBER EBV. При забарвленні на Ki-67 позитивною була більшість цих клітин та майже всі великі атипичні клітини. При забарвленні на p53 виявлено «дикий» тип експресії. За результатами КТ у дитини виявлялися вогнища некрозу у частині ЛВ та в паренхімі селезінки. Позитивного клінічного ефекту (регресія ЛПС, нормалізація гемограми, відсутність лабораторних критеріїв запалення) досягнуто через місяць від початку застосування у лікуванні кортикостероїдів (КС). Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Кікучі—Фуджимото, Епштейн—Барр вірусна інфекція, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, діти.

Kikuchi—Fujimoto disease: features of diagnosis and clinical course

O.I. Dorosh^{1,2,3}, M.V. Stignitsky^{1,4}, O.A. Petronchak^{2,6}, A.A. Seleznyov⁷, A.M. Mykh^{1,8}, I.P. Melko^{1,9}, N.M. Skaletska², L.P. Seredych^{1,10}

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

²Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Ukraine

³«Doctor Smart» Hematology Clinic, Lviv, Ukraine

⁴Anna Mazurenko Children's Health Center, Lviv, Ukraine

⁵Municipal institution of Lviv regional council «Lviv regional pathoanatomical bureau», Ukraine

⁶Private limited company «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

⁷Pathomorphological Laboratory «CSD Health Care», Kyiv, Ukraine

⁸Center of Medical Innovations «NOVO», Lviv, Ukraine

⁹Medical Center of St. Paraskeva, Lviv, Ukraine

¹⁰Private Medical Center «Minipoliklinika», Lviv, Ukraine

This article describes a case of Kikuchi—Fujimoto disease (KFD) in Ukraine induced by Virus Epstein—Barr (VEB) in a one year old girl with lymphoproliferative syndrome (LPS), enteropathy, inflammatory manifestations of ENT organs, hyperthermia, leukopenia with neutropenia and thrombocytopenia, high levels of inflammatory markers, secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (SHLH). Empiric antibiotic therapy had no effect. Differentiation diagnosis was used to eliminate acute leukemia (AL), Myelodysplastic syndrome (MDS), infectious process and lymphoma. Bone marrow biopsy and bone marrow aspiration as well as genetic and molecular tests on bone marrow and blood were performed. The diagnosis of KFD was verified by two independent histological laboratories after histology and immunohistochemical testing on LN. A moderate amount of lymphoid cells mostly of a larger size with intensely basophilic vacuolated cytoplasm and large polymorph nucleus similar to Hodgkin cells, binucleate cell similar to Reed—Sternberg cells, macrophages, crescent shaped histiocytes were detected in the LN smears. Histology slides of LN showed a high amount of macrophages, signs of karyorrhexis and severe necrosis with absence of neutrophils, which are common in cases of necrotizing lymphadenitis. Immunohistochemical testing showed that cells with immunoblast morphology were CD20, PAX-5 positive. Between the cells of the tumor a large amount of T-lymphocytes (CD3+) and macrophages (CD163, CD68) was detected. These cells were heterogeneously CD30-, bcl-2-positive and CD15-, CD10-, tdt-, CD38-, CD246-, bcl-6-, c-myc-negative. Expression of CD44, MUM1 та CD43 was detected in the cells of the tumor. Molecular analysis detected that most of the immunoblast cells, especially large atypical ones, were EBER EBV positive. Ki67 test

showed the positivity of most of these cells and almost all of the large atypical ones. The p53 test showed the wild-type expression. The CT detected hotbeds of necrosis in a part of a lymph node and in the parenchyma of the spleen. Positive clinical effect (regression of lymphoproliferative syndrome, normalization of the hemogram, absence of laboratory signs of inflammation) was achieved after 1 month of corticosteroid treatment.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all participating institution. The informed consent of the child's parents was obtained from the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Kikuchi—Fujimoto Disease, Viral infection Epstein—Barr, hemophagocytic lymphohistiocytosis, children.

Болезнь Кикучи—Фуджимото: особенности диагностики и клинического течения

О.И. Дорош^{1,2,3}, М.В. Стегницька⁴, О.А. Петрончак^{5,6}, А.А. Селезнев⁷, А.М. Мых⁸, И.П. Мелько^{1,9}, Н.М. Скалецкая², Л.П. Середич^{1,10}

¹КНП Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

³Клиника гематологии «Doctor Smart», г. Львов, Украина

⁴Детский центр здоровья имени Анны Мазуренко, г. Львов, Украина

⁵КУ Львовского областного совета «Львовское областное патологоанатомическое бюро», Украина

⁶ООО «Западноукраинская гистологическая лаборатория», г. Львов, Украина

⁷Патоморфологическая лаборатория «CSD Health Care», г. Киев, Украина

⁸Медицинский центр Святой Параскевы, г. Львов, Украина

⁹Центр медицинских инноваций «NOVO», г. Львов, Украина

¹⁰Частный медицинский центр «МиниПоликлиника», г. Львов, Украина

В статье сообщается о случае болезни Кикучи—Фуджимото (БКФ) в Украине, индуцированной Эпштейн—Барр вирусом (EBV), у годовалой девочки с распространенным лимфопролиферативным синдромом (ЛПС), энтеропатией, воспалительным процессом ЛОР-органов, гипертермией, лейкопенией с нейтропенией и тромбоцитопенией, с высокими маркерами воспаления, с вторичным транзиторным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ). Эмпирически назначенная начатая терапия антибиотиками широкого спектра была неэффективной. Проводилась дифференциация с острой лейкемией (ОЛ), миелодиспластическим синдромом (МДС), инфекционным процессом и лимфомой. Выполнялись аспирационная, трепанационная биопсия костного мозга (КМ), молекулярно-генетические исследования КМ и крови. Диагноз БКФ верифицирован в двух независимых гистологических лабораториях вследствие проведения гистологического исследования и ИГХИ ЛУ. В отпечатках ЛУ выявлено умеренное количество атипичных лимфоидных клеток преимущественно большого размера с интенсивно-базофильной вакуолизированной цитоплазмой и большим полиморфным ядром, похожих на клетки Ходжкина, двухъядерные клетки, похожие на клетки Рида—Штемберга, макрофаги, полумесячные гистиоциты. В гистологических препаратах ЛУ оказалось значительное количество макрофагов, признаки выраженного кариорексиса и значительные некрозы без присутствия нейтрофилов, характерные для некротизирующего лимфаденита. По результатам ИГХИ клетки с морфологией иммунобластов были положительными на CD20, PAX-5, между клетками опухоли оказалось большое количество Т-лимфоцитов (CD3+) и макрофагов (CD163, CD68). Также эти клетки были гетерогенно положительными к CD30, bcl-2, негативными к CD15, CD10, tdt, CD38, CD246, bcl-6, c-myc. В клетках опухоли выявлена экспрессия CD44, MUM1 и CD43. При молекулярном исследовании большинство иммунобластоподобных клеток, особенно крупные атипичные, были положительными к вирусным белкам EBER EBV. При окраске на Ki-67 положительными были большинство этих клеток и почти все крупные атипичные клетки. При окраске на p53 обнаружено «дикий» тип экспрессии. По результатам КТ у ребенка выявлены очаги некроза в части ЛУ и в паренхиме селезенки. Положительный клинический эффект (регрессия ЛПС, нормализация гемограммы, отсутствие лабораторных критериев воспаления) достигнут через месяц от начала применения в лечении кортикостероидов (КС).

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: болезнь Кикучи—Фуджимото, Эпштейн—Барр вирусная инфекция, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, дети.

Вступ

Хвороба Кікучі—Фуджимото (ХКФ), також відома як гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт, є доброякісним процесом, що гістологічно характеризується некротичними вогнищами, оточеними гістіоцитарними агрегатами, та відсутністю нейтрофільних гранулоцитів. Хворобу вперше верифіковано в Японії у 1972 р. [25]. Найчастіше хворіють молоді жінки, проте захворювання зустрічається й у дітей різних вікових груп [22,41,48]. Багато дослідників доводять вірусну етіологію ХКФ, пов'язуючи її з вірусами EBV, простого герпесу людини 6-го типу, вітряної віспи, вірусом парагрипу, парвовірусом B19, цитомегаловірусом (CMV) та токсоплазмозом [31,32,50,51]. Ця хвороба проявляється лімфаденопатією і високою температурою та асоціюється із гепато- та спленомегалією

з порушеннями тестів функціонування печінки, артралгіями та втратою ваги, змінами у гемограмі [13,15,18,19,22,27,28,32,45,48,49, 53]. Може супроводжуватися ангіною, шлунково-кишковими симптомами або ураженням шкіри [7,27]. Хвороба має тенденцію до спонтанної ремісії із середньою тривалістю до трьох місяців. Деякі вчені виявили зв'язок між ХКФ і системним червоним вовчаком (СЧВ) [12, 34,40,43]. Оскільки ХКФ не має класичних клінічних особливостей та лабораторних характеристик, це може призвести до діагностичної плутанини та помилкового призначення лікування. Клінічна презентація ХКФ може імітувати різні захворювання, включаючи інфекції та лімфоми. Діагноз встановлюється гістологічно на підставі результатів ексцизійної біопсії лімфатичних вузлів (ЛВ) [4,7]. Верифікувати захворювання можна лише на підставі типових

морфологічних змін лімфатичного вузла, результатів додаткових імуногістохімічних досліджень (ІГХД) [3,25,29,37,45,46].

Це доволі рідкісна патологія, що частіше зустрічається в Азії, також зафіксовані поодинокі випадки в Америці, Африці та Європі [37], тому обізнаність про неї серед медиків мінімальна. Поінформованість про цю хворобу допомагає запобігти помилкам у встановленні діагнозу та неправильному лікуванню. Тому вважаємо за доцільне повідомити медичну спільноту про випадок ХКФ в Україні, індукований EBV, у однорічної дівчинки із розповсюдженим ЛПС, ентеропатією, запальними проявами ЛОР-органів, гіпертермією, лейкопенією із нейтропенією та тромбоцитопенією, з високими маркерами запалення, із вторинним транзиторним гемофагоцитарним лімфогістiocитозом (ГФЛГ), щоб підкреслити, що раннє розпізнавання захворювання має вирішальне значення у виборі правильної лікувальної тактики та подальший вплив на перебіг хвороби.

Клінічний випадок

Дівчинка віком 1 р. 1 міс. 10.07.2019 р. госпіталізована зі скаргами на: підвищення температури до високофебрильних показників впродовж 10-ти днів, млявість, відмову від їжі, несформовані випорожнення. Дитина захворіла за 14 днів до госпіталізації, коли з'явилося утруднене дихання через ніс зі слизовими виділеннями, через два дні підвищилася температура до фебрильних показників, доєдналися прояви стоматиту. Отоскопічно діагностовано двобічний середній катаральний отит, у загальному аналізі крові (ЗАК) зафіксовано лейкопенію ($3,6 \times 10^9/l$) з нейтропенією ($0,68 \times 10^9/l$), тромбоцитопенію ($60,0 \times 10^9/l$). У терапії амбулаторно отримувала аугментин ES, Фуцис Дт. Ознаки стоматиту регресували, добу не гарячувала. Через день з'явилися ознаки ентероколіту, в гемограмі утримувалася лейкопенія з нейтропенією, тромбоцитопенія. Аугментин ES змінено на сорцеф. Незважаючи на терапію, хвора продовжувала гарячувати до високофебрильних показників. Гарячка важко піддавалася корекції. 10.07.2019 при повторному амбулаторному візиті у дівчинки виявлено периферичну лімфаденопатію (побільшені пахові та аксиллярні ЛВ), гепатоспленомегалію. Для подальшої діагностики та лікування госпіталізована у педіатричне відділення КНП ЛОР «ЗУСДМЦ». З анамнезу життя відомо, що у віці 15 днів було діагностовано кір. У 3 мі-

сяці — фурункул сідниці. Тричі лікувалася з приводу катарального середнього отиту. Періодично в гемограмі фіксували нейтропенію. Об'єктивно при огляді: загальний стан важкий, зумовлений проявами загальної інтоксикації, свідомість збережена, млява, сонлива, відмовлялася від їжі. Температура тіла $38,7^\circ\text{C}$. Маса тіла 9,4 кг. М'язовий тонус значно знижений. Шкіра бліда, суха, тепла на дотик, на шкірі обличчя, тулуба та верхніх кінцівок плямистий висип, подекуди зливного характеру, без ознак свербіння. Слизові оболонки блідо-рожеві, сухі, чисті. Губи сухі. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Зів без ознак запалення. Підшкірно-жирова клітковина розвинена добре. Пальпувалися шийні, аксиллярні та пахові ЛВ до 1,5–2,0 см в діаметрі, щільної консистенції. Периферичні набряки відсутні. Дихання через ніс утруднене. Аускультативно: над легеньми жорстке дихання, хрипи відсутні. Тони серця ослаблені, ритмічні, частота серцевих скорочень 110 уд/хв. Живіт значно збільшений в обсязі за рахунок гепатоспленомегалії: печінка збільшена +4 см, селезінка +4 см з-під краю реберної дуги. Аускультативно: перистальтика посилена. Випорожнення несформовані, до 5–6 разів на добу. Темп діурезу знижений. Вогнищевої неврологічної симптоматики не виявлено. ЗАК: еритроцити (Er) — $4,11 \times 10^{12}/l$, гемоглобін (Гб) — 105 g/dl, лейкоцити (Le) — $3,4 \times 10^9/l$, базофільні (базо) — 1%, еозинофільні (е) — 1%, паличкоядерні (п) — 3%, сегментоядерні (с) — 3%, лімфоцити (л) — 68%, моноцити (м) — 21%, тромбоцити (Tr) — $35 \times 10^9/l$, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 30 mm/h. Ультразвукове дослідження (УЗД) від 10.07.2019: збільшення печінки, селезінки (розмір 83×29 мм), ЛВ: перипортальні до 20 мм, у проекції воріт селезінки до 11 мм, мезентеріальні до 10 мм з виразним підсиленням кровотоку, відсутність вільної рідини у черевній порожнині та плевральних синусах. Запідозрено ГЛ. Проведено пункцію кісткового мозку (КМ). Мієлограма від 11.07.2019: пунктат гіпоклітинний, представлений усіма паростками гемопоезу, бластів 6,2%. Подразнений гранулоцитарний паросток, мінімальні ознаки мієлодисплазії: мікроформи мієлоцитів, гіпогранулярність. Ознак, притаманних ГЛ, не виявлено. Молекулярно-генетичне дослідження: $t(3;3)(q21;q26)$, онкоген MDS EV11; $t(8;21)(q22;q22)$, моносомію 7; делецію 7q-та зміни кількості статевих хромосом не виявлено. Картина гібридизації нук-

Таблиця 1

Загальний аналіз крові

Дата	Ер, 1x10 ¹² /л	Гб, g/dl	Ле, 1x10 ⁹ /л	базо %	е, %	п, %	с, %	л, %	м, %	Тр, 1x10 ⁹ /л	ШОЕ, mm/h	атипові мононуклеари, %	мета- мієлоцити, %
10/07	4,63	11,7	3,1	—	—	—	—	—	—	29	30	—	—
12/07	4,17	10,6	2,99	—	0	4	8	70	11	45	42	7	—
15/07	3,87	9,7	2,32	—	0	6	18	65	10	48	45	1	—
17/07	3,55	8,9	3,08	—	—	14	12	48	22	33	42	4	—
18/07	3,56	8,7	3,19	—	0	6	17	70	5	58	45	1	1
19/07	3,56	8,7	3,19	—	0	6	17	70	5	58	45	1	1
22/07	3,47	8,7	3,12	—	0	12	18	52	18	44	62	—	—
23/07	5,33	13,3	3,27	0	0	18	29	38	10	27	57	3	2
26/07	5,09	13,0	5,5	—	—	—	—	—	—	35	34	—	—
31/07	5,12	12,6	3,42	—	1	5	34	39	21	34	51	—	—
02/08	5,26	13,1	5,25	0	0	6	39	31	24	78	43		
09/08	5,19	12,9	4,2	0	1	5	36	36	22	307	14		
14/08	5,41	13,4	6,71	0	1	3	58	24	14	253	10		
23/09	5,06	12,6	7,87	0	2	1	24	62	11	218	8		

ish8q21.3(RUNX1T1x2)21q22(RUNX1[2])[100] та nuc ish (DXZ1[2])[100]. Рентгенографія органів грудної клітки (КТГ ОГК), ехокардіографія (ЕхоКГ) без патологічних змін.

На другу добу перебування у стаціонарі наростали ознаки загальної інтоксикації, гепатоспленомегалія, у біохімічному аналізі крові (БАК): гіпертрансфераземія, з'явилась екзантема (макуло-папульозна висипка), утримувалася злоякісна гіпертермія, у ЗАК двопаросткова цитопенія, атипові мононуклеари (табл. 1).

Такі клініко-лабораторні зміни дали підстави вважати, що у дитини наявний активний інфекційний процес, найбільш імовірно викликаний EBV. Клітинний та гуморальний імунітет відповідали віковій нормі, ВІЛ (СНІД), CMV, парвовірус В19 — не виявлено, позитивний результат на EBV (4,7 Lg/10⁵ вірусних копій). Стан дитини не покращувався, спостерігалися нічна пітливість, загальна м'язова гіпотонія, анорексія, дитина відмовлялася сидати, перестала ходити. У результатах аналізів утримувалася тромбоцитопенія (27,0x10⁹/л), зросла ШОЕ — 58–62 mm/h, поглиблювалася анемія (Гб — 8,7 g/dl), лейкопенія. У пацієнтки були наявні такі клініко-лабораторні ознаки ГФЛГ: спленомегалія, панцитопенія, гіпертрансфераземія, гіпертригліцеридемія, гіперферитинемія, гіпофібриногенемія (табл. 2) [11,14,23,26,31,33,36,50].

Призначено метилпреднізолон (у дозі 2 мг/кг). Оскільки у дитини спостерігалось блювання як реакція на медикамент, через три доби його замінено на преднізолон. Клінічно утримувалася високофебрильна гарячка, виразна пітливість, наростав ЛПС: задньостийні та підщелепні ЛВ до 3,0 см з обох боків,

аксиллярні — до 2,0 см, підключичні — до 1,0 см з обох сторін, пахові — 2,0–3,0 см, парастернально справа у 2–3 міжребер'ї структура подібна до ЛВ 9x8x4 мм, за даними УЗД констатовано наростання гепатомегалії (права частка +35 мм, ліва +80 мм) та спленомегалії (102x33 мм), лімфаденопатія: перипортальна до 25 мм, по ходу портальної вени до 10 мм, у воротах селезінки до 14 мм, парапанкреатично до 20 мм, зліва паравертебрально на рівні 4–5-го грудних хребців у товщі грудної стінки вузлоподібні структури до 6 мм. У лівому плевральному синусі незначна кількість акустично прозорої рідини до 10 мм. ЕхоКГ: надлишкова рідина в перикарді по передньому контуру до 4 мм, по задньому — до 3 мм. Електрокардіограма (ЕКГ): відносно здовження А-В провідності, функціональне перевантаження малого кола кровообігу. Комп'ютерна томографія голови, грудної клітки, порожнини тазу і черевної порожнини від 20.07.2019: поширений ЛПС зі збільшенням шийних, очеревинних, заочеревинних, параортальних, клубових, пахових ЛВ, гепатоспленомегалія, у частині ЛВ та в паренхімі селезінки виявлялися вогнища некрозу (рис. 1–6). Запідозрено лімфому.

Починаючи з 5-ї доби терапії КС: зростання числа нейтрофільних гранулоцитів (0,96x10⁹/л–1,48x10⁹/л), проте утримувалася цитопенія. На 11-у добу (23.07.2019) виконано відкриту біопсію пахових ЛВ, пункційну та трепанаційну біопсію КМ. У відбитках ЛВ виявлено помірну кількість атипових лімфоїдних клітин переважно великого розміру з інтенсивно-базофільною вакуолізованою цитоплазмою та великим поліморфним ядром, деякі клітини схожі на клітини Годжкіна

Таблиця 2

Біохімічний аналіз крові

Параметри	Дата	10.07	12.07	17.07	18.07	26.07	30.07	7.08	19.08	23.09	13.11	Норми
Загальний білок, г/л		64,0	65,0	73,0	68,6	72,9	87,0	84,	74,0	72,0	74,0	65,0–86,0
Альбумін, (г/л)		41,0	—	—	31,8	—	40,0	43,7	45,0	—	49,0	35,0–50,0
Сечовина, мМоль/л		4,1	1,3	—	2,8	3,7	—	5,4	4,0	2,1	5,9	2,0–7,0
Креатинін, мкМоль/л		55,0	40,0	—	58,9	48,5	—	35,0	35,0	36,0	35,0	44,0–88,0
Білірубін загальний, мкМоль/л		4,9	—	—	15,3	—	11,2	6,3	6,0	—	—	1,7–20,0
АЛТ, МО/л		32,0	145,0	349,0	630,0	448,0	128,0	48,0	34,0	22,0	54,0	8,9–57,8
АСТ, МО/л		68,0	388,0	560,0	906,0	404,0	63,0	30,0	27,0	52,0	62,0	13,0–52,0
Гамма-ГТ, МО/л		—	—	550,0	—	945,0	1345,0	410,0	92,0	10,0	—	0–130,0
Лужна фосфатаза, МО/л		333,0	—	990,0	1377,0	1882,0	—	371,0	207,0	370,0	471,0	100,0–600,0
ЛДГ, МО/л		—	—	550,0	670,0	513,0	197,0	188,0	234,0	350,0	290,0	0,0–248,0
Сечова кислота, мкМоль/л		358,0	—	—	250	—	—	—	—	—	—	155,0–357,0
Тригліцериди, мМоль/л		—	1,7	2,5	3,5	7,9	4,6	2,2	2,0	3,8	1,6	0,5–1,7
Холестерин, мМоль/л		—	2,1	—	2,4	—	—	—	—	—	—	3,6–6,48
Сироваткове залізо, мкМоль/л		—	—	3,7	—	—	—	—	—	10,3	—	6,1–27,0
Фібриноген, г/л		—	2,13	2,0	1,27	2,8	2,3	2,5	—	3,0	—	2,0–4,0
Глюкоза, мкМоль/л		4,2	—	—	—	—	—	—	—	4,6	—	3,3–5,8
Кальцій, мМоль/л		—	—	2,18	—	—	—	—	—	2,56	2,42	2,0–2,6
Калій, мМоль/л		—	—	4,4	—	4,8	4,4	5,0	4,4	4,4	—	3,4–5,0
Натрій, мМоль/л		—	124,0	131,0	2,21	132	136,0	134,0	137,0	137,0	—	130,0–156,0
Феритин, нг/мл		—	—	540,0	788,0	—	—	—	—	50,0	—	13,0–150,0
Прокальцитонін (нг/мл)		—	—	—	0,10 ⁵	—	—	—	—	0,0	—	—
ANA, IFT-метод, титр		—	—	—	—	—	—	—	—	<1:100	—	<1:100
EBV, ПЛР кількість вірусних копій, Lg/10 ⁵		—	—	4,7	—	—	—	—	—	2,21	—	—
ДНК копій		—	—	5,06x10 ⁴	—	—	—	—	—	1,64x10 ²	—	—

(рис. 7 а, б), двоядерні клітини, які схожі на клітини Ріда—Штемберга (рис. 8 а, б), макрофаги (рис. 9), півмісячні гістіоцити (рис. 10 а, б).

У цитологічних препаратах КМ при зниженій кількості клітинних елементів виявлено атипові клітини переважно великого розміру з інтенсивно-базальною вакуолізованою цитоплазмою та великим поліморфним ядром (7,2%). Гранулоцитарний паросток збережений, еритроїдний — розширений, з ознаками диспоезу. Мегакаріоцитарний паросток дещо звужений. Відносна кількість бластних клітин — 2,0%.

Гістологічне дослідження: у ЛВ виявилося значне порушення будови, лімфоїдні фолікули відсутні, вся площа зайнята паракортикальною зоною, представленою малими лімфоцитами, великою кількістю макрофагів, скупченням клітин типу імунобластів. Також зустрічалися клітини, які дуже схожі на клітини Годжкіна, але типових клітин Рід—Штернберга не виявлено. Виявляються великі поля некрозу, які зливаються між собою. У некротичних масах виявляються каріоректичні базофільні маси. Навколо вогнищ некрозу відсутній чіткий вал з макрофагів (рис. 11–13).

Для верифікації діагнозу проведено ІГХД у двох гістологічних лабораторіях. ІГХД

№1 CD20cy (Clone L26) вогнищева позитивна реакція в частині клітин збереженої клітинної популяції. CD 30 Ab-1 (Clone Ber-H2) — позитивна реакція в клітинах типу імунобластів; CD3 (CloneSP7) — позитивна реакція в малих лімфоцитах. CD4 (Clone4B12) — позитивна реакція в незначній кількості малих лімфоцитів; CD8 (cloneSP16) — позитивна реакція в переважній частині малих лімфоцитів; CD68 (Clone Ab-4) — позитивна реакція в гістіоцитах; Myeloperoxidase (MPO) Ab-1 — позитивна реакція в гістіоцитах; Kappa light chain ab-2(Rabbit polyclonal. Thermo scientific) — позитивна реакція в поодиноких плазматичних клітинах; Lambda light chain ab-2 (Rabbit polyclonal. Thermo scientific) — позитивна реакція в поодиноких плазматичних клітинах.

ІГХД №2 (рис. 14–18): CD3 (DAKO, поліклональні) — негативна реакція в імунобластоподібних клітинах, позитивна реакція в малих лімфоцитах; CD20 (DAKO, клон L26) — позитивна реакція в клітинах; CD30 (DAKO, клон Ber-H2) — гетерогенна позитивна реакція в клітинах пухлини, переважно в клітинах з імунобластною морфологією; В-клітинспецифічний активаційний протеїн (BSAP, PAX-5) (DAKO, клон DAK-Pax5) — сильна позитивна реакція в клітинах пухлини; CD15 (DAKO,



Рис. 1. Комп'ютерна томографія: збільшені клубові та пахові ЛВ, паховий вузол зліва з центральним некрозом.



Рис. 2. Комп'ютерна томографія: вогнищеве ураження селезінки

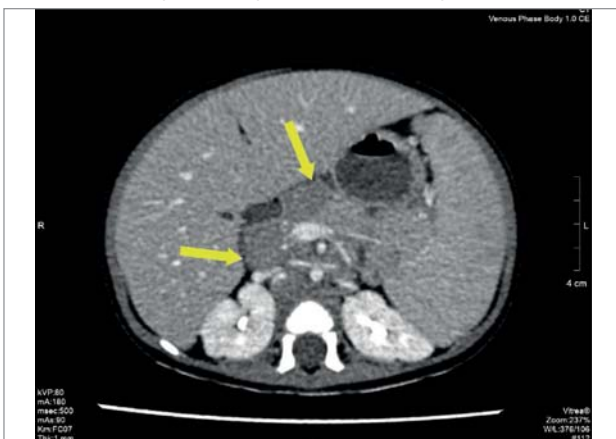


Рис. 3. Комп'ютерна томографія: очеревинна, заочеревинна лімфаденопатія



Рис. 4. Комп'ютерна томографія: збільшені пахові ЛВ, лівий з некрозом

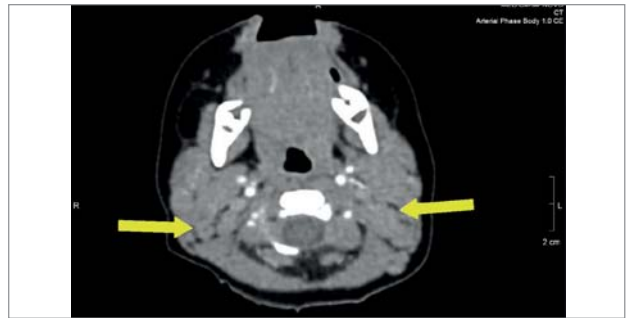


Рис. 5. Комп'ютерна томографія: шийна лімфаденопатія

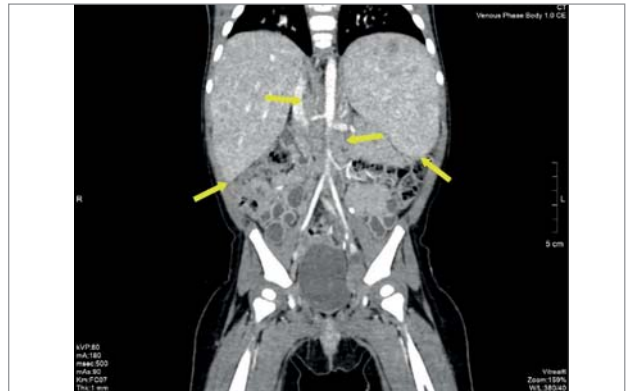


Рис. 6. Комп'ютерна томографія: гепатоспленомегалія, вогнищеве ураження селезінки, парааортальна лімфаденопатія

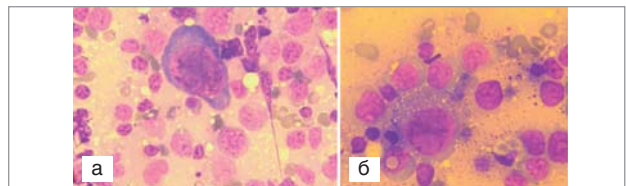


Рис. 7. У цитологічному препараті відбитків пахового ЛВ на фоні лімфоцитів зустрічаються клітини з інтенсивно забарвленою базofilною цитоплазмою із перинуклеарною реакцією, схожі на клітини Годжкіна

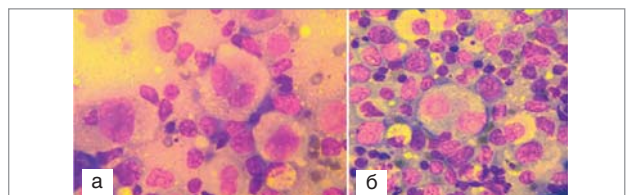


Рис. 8. У препараті відбитків ЛВ зустрічаються двоядерні клітини, схожі на клітини Ріда—Штемберга

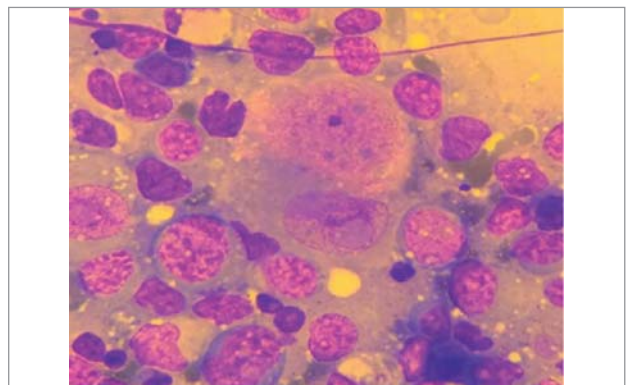


Рис. 9. У препараті відбитків ЛВ лімфоцити та макрофаги

клон Carb-3) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в нейтрофілах, вогнищах некрозу; p53 (DAKO, клон DO-7) — гетерогенна реакція в клітинах з морфологією імунобластів — «дикий тип забарвлення»; CD163 (Cell Marque, клон MRQ-26) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція у великій кількості клітин між пухлинними клітинами; CD68 (DAKO, клон KP1) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція у великій кількості клітин між пухлинними клітинами; bcl-2 (DAKO, клон 124) — гетерогенна експресія в клітинах пухлини від негативної до сильної позитивної; більшість великих клітин позитивні; c-myc (Cell Marque, клон EP121) — позитивна реакція приблизно в 20% клітин пухлини — статус негативний; CD44 (Cell Marque, клон MRQ-13) — позитивна реакція в клітинах пухлини; CD43 (DAKO, клон DF-T1) — позитивна реакція в клітинах пухлини та в малих лімфоцитах; CD38 (Cell Marque, клон SP149) — негативна реакція; CD10 (DAKO, клон 56C6) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в нейтрофілах, вогнищах некрозу; термінальна дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (tdt) (DAKO, клон EP266) — негативна реакція; CD20 (DAKO, клон L26) — позитивна реакція в збільшеній кількості клітин, які розташовуються дрібними вогнищами навколо судин та поодинокими в інтерстиціумі; MUM1 (DAKO, клон MUM1p) — позитивна реакція в клітинах пухлини; CD246 (ALK-протеїн) (DAKO, клон ALK1) — негативна реакція; bcl-6 (Diagnostic Biosystems, клон LN22) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в поодиноких малих лімфоцитах; Ki-67 (DAKO, клон MIB-1) — позитивна реакція приблизно в 60% клітин пухлини, більшість великих клітин — позитивні.

Молекулярні дослідження: дослідження експресії РНК вірусних білків EBER-1 і EBER-2 вірусу Епштейн—Барр (набір реактивів: ZytoVision ZytoFast® EBV-CISH System) (рис. 19). При молекулярному дослідженні більшість імунобластоподібних клітин, особливо великі атипичні, позитивні на вірусні білки EBER вірусу Епштейн—Барр. Дані імуногістохімічного і молекулярного дослідження відповідають некротизуючому лімфаденіту. Наявність експресії білків EBV підтвердила етіологічний чинник EBV-інфекції.

Враховуючи обтяжений інфекційний анамнез та лабораторні ознаки ГФЛГ, виключено

спадковий ГФЛГ молекулярно-генетичним дослідженням у американській молекулярно-генетичній лабораторії «Invitae» з виконанням діагностичного тесту з оцінкою 21-го гена, властивого цій патології (ген / транскрипт: ADA / NM_000022.2; AP3B1 / NM_003664.4; BLOC1S6 / NM_012388.3; BTK / NM_000061.2; CD27 / NM_001242.4; IL2RA / NM_000417.2; IL2RG / NM_000206.2; ITK / NM_005546.3; LYST / NM_000081.3; MAGT1 / NM_032121.5; MVK / NM_000431.3; PNP / NM_000270.3; PRF1 / NM_001083116.1; RAB27A / NM_004580.4; SH2D1A / NM_002351.4; SLC7A7 / NM_001126106.2; STX11 / NM_003764.3; STXBP2 / NM_006949.3; UNC13D / NM_199242.2; WAS / NM_000377.2; XIAP / NM_001167.3).

Дівчинка отримувала антибактеріальну (цефтріаксон, амікацин, ціпрофлоксацин, меропенем) та антимикотичну (дифлюкан) терапію, трансфузії тромбоконцентрату №2 та еритромаси №1. Терапія преднізолоном у дозі 2 мг/кг тривала 28 днів, з подальшою поступовою відміною медикаменту.

Динаміка стану на тлі терапії КС: тривало високофебрильно гарячувала, лише на 14-й день було одноразове підвищення температури до фебрильних цифр, з 16-ї доби температура тіла нормалізувалася, периферична лімфаденопатія регресувала, зменшилися в розмірах печінка та селезінка (печінка +2,5 см та селезінка + 2 см з-під краю реберної дуги), відновився апетит, активність, тонус м'язів покращився. ЗАК: Ер — $5,17 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб — $12,7 \text{ g/dl}$, Ле — $6,6 \times 10^9/\text{л}$, Тр — $79 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 48 mm/h . Через місяць регресія ЛПС: нормалізація розмірів селезінки, залишкова перипортальна лімфаденопатія (до 13 мм), відзначено нормалізацію показників гемограми та БАК (табл. 2). Враховуючи дані наукових досліджень щодо зв'язку ХКФ та СЧВ [12,35,41,44], лабораторно виключено СЧВ (ANA IFT-методом — негативні). Дитина перебуває під постійним спостереженням педіатра та гематолога.

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

Обговорення

ХКФ є відносно рідкісною патологією, що характеризується підгострим некротизуючим

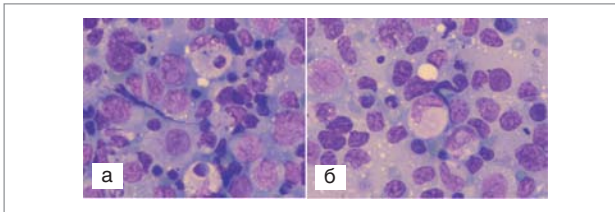


Рис. 10. У препараті відбитків ЛВ лімфоцити, гістіоцити із ядром у вигляді півмісяця, зустрічаються поодинокі макрофаги

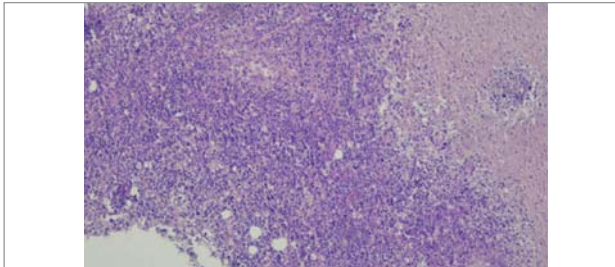


Рис. 11. Лімфовузол з великою ділянкою некрозу з чіткими межами, але без формування капсули або валу з макрофагів. Забарвлення гематоксином та еозином, x 100

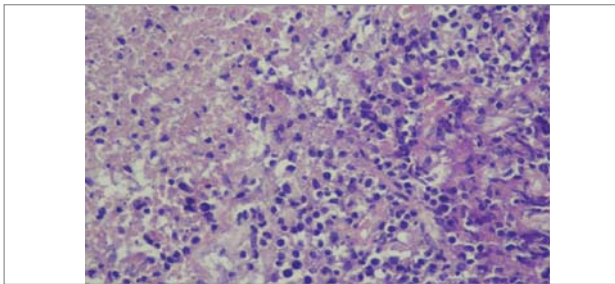


Рис. 12. Межа ділянки некрозу. Наявність ознак каріорексису, відсутність валу з макрофагів. Забарвлення гематоксином та еозином, x 400

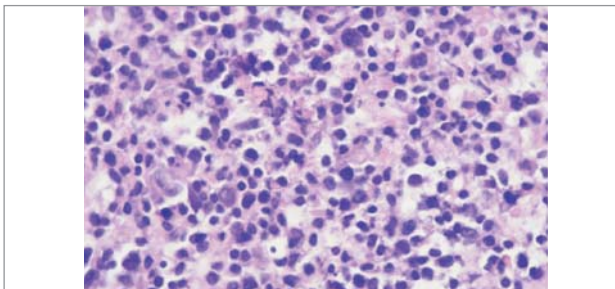


Рис. 13. Лімфойдна тканина складається з малих лімфоцитів, імунобластів, макрофагів з напівмісячними ядрами, плазмоцитоподібних клітин. В інфільтраті відсутні нейтрофіли. Забарвлення гематоксином та еозином, x 600

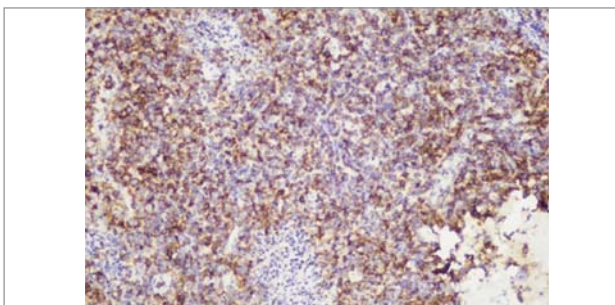


Рис. 14. В інфільтраті наявна помірна кількість Т-лімфоцитів малого і середнього розміру. Імуногістохімічне забарвлення з антитілами до CD3, x 200

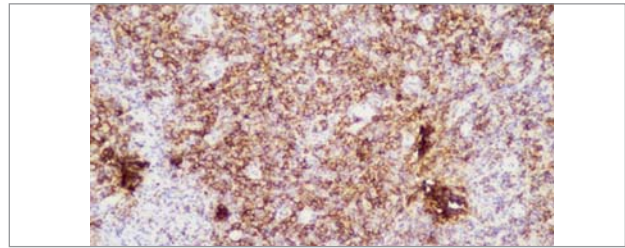


Рис. 15. В інфільтраті наявна помірна кількість В-лімфоцитів малого, середнього розміру, поодинокі імунобласти великого розміру. Імуногістохімічне забарвлення з антитілами до CD20, x 200

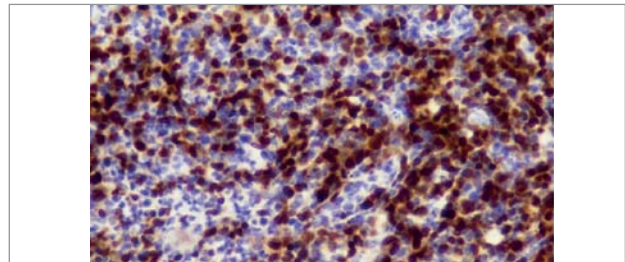


Рис. 16. В інфільтраті наявна помірна кількість В-лімфоцитів малого, середнього розміру, поодинокі імунобласти великого розміру. Усі В-лімфоцити сильно експресують PAX-5. Імуногістохімічне забарвлення з антитілами до PAX-5, 400

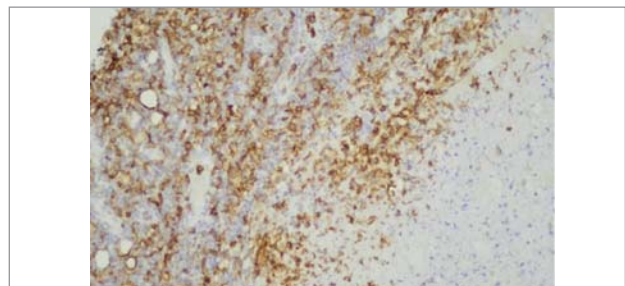


Рис. 17. В інфільтраті наявна велика кількість макрофагів. Імуногістохімічне забарвлення з антитілами до CD163, 200

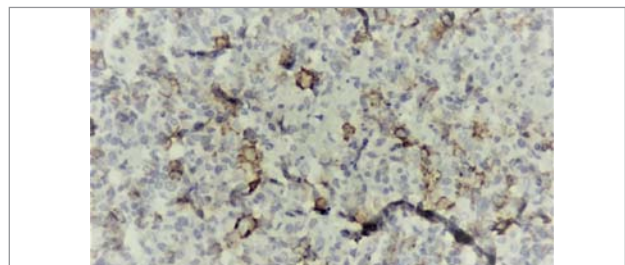


Рис. 18. В інфільтраті наявна помірна кількість імунобластів, позитивних до CD30. Імуногістохімічне забарвлення з антитілами до CD30, 400

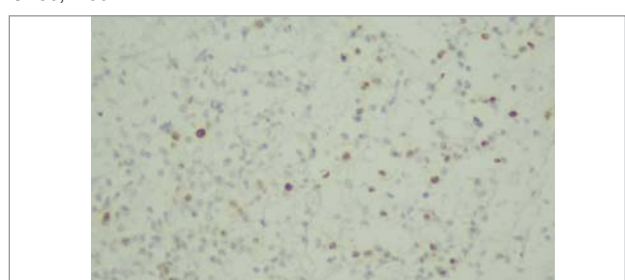


Рис. 19. Експресія в деяких імунобластах мРНК білків EBEB-1 і EBEB-2 вірусу Епштейн—Барр. Хромогенна гібридизація *in situ* (CISH) на мРНК вірусних білків EBEB-1 і EBEB-2 вірусу Епштейн—Барр

регіонарним лімфаденопатією. Найпоширенішим клінічним проявом хвороби є шийна лімфаденопатія, що супроводжується гіпертермією, міалгією, нейтропенією та висипом у третині випадків [1,7,12,17,21,31,41]. Захворювання зустрічається по всьому світу за різними етнічними ознаками, частіше в країнах Азії [7,17,37,38,48,49,54]. За більшістю повідомлень, жінки страждають удвічі частіше, ніж чоловіки [22,41,48]. Окремі вчені виявляли суттєву перевагу ХКФ у жінок у співвідношенні 4:1 [13,35]. Деякі дослідження з азіатських країн звітують про однакову частоту патології, незалежно від статі (1:1) [29,32]. ХКФ може виникати в будь-якій віковій групі, вражає широкий віковий діапазон від 10 місяців до 75 років, із середнім віком пацієнтів до 30 років [21]. У пацієнтів найчастіше виявляється задньощийна лімфаденопатія (60–90% випадків), часто із супутнім ураженням пахвових [2,6,12,16] та/або надключичних ЛВ; рідше спостерігається генералізоване збільшення ЛВ (у 1–22% випадків) [38]. Лімфаденопатія, зазвичай, асоціюється із гіпертермією (35–77% випадків). У пацієнтів з ХКФ спостерігають втрату ваги, нудоту та блювання, діарею, слабкість, цефалгію, артралгію, нічну пітливість, симптоми ураження верхніх дихальних шляхів та біль у горлі [37]. Неврологічні прояви зустрічаються рідко, але у деяких осіб можуть розвиватися асептичний менінгіт, гостра мозочкова атаксія, енцефаліт. В.Ф. Khishfe та співавт. (2014) повідомляють, що хворих на ХКФ з асептичним менінгітом турбує головний біль, але вони не мають характерних менінгеальних симптомів: ригідності потиличних м'язів або позитивних симптомів Керніга [24]. Можливе залучення екстранодальних ділянок [9]. У деяких пацієнтів можуть уражатись наступні екстранодальні ділянки: КМ, міокард, судинна оболонка очного яблука, щитоподібна і привушні залози, суглоби: як прояв — симетричний поліартрит, ентезит і дактиліт пальців ніг [42]. Гепатомегалія та спленомегалія трапляються рідко (менше ніж у 5% випадків) [27]. Із екстранодальних проявів найчастіше зустрічається ураження шкіри (у 5–30% пацієнтів) [7,28,46]. Здебільшого вражається шкіра обличчя та верхня частина тіла і проявляється поліморфними висипами: нодулярними, еритематозними папулами, мультиформною еритемою та еритематозними макулопапульозними [3,7,27,37,44,51,52]. У нашої пацієнтки окрім ЛПС зафіксовані: тривала гіпертермія, анорек-

сія з втратою ваги, виразна пітливість, особливо вночі, ентеропатія, на шкірі обличчя, тулуба та верхніх кінцівках спочатку висип плямистий, місцями зливного характеру, без ознак свербіння, згодом — макуло-папульозний.

Лабораторно у частини осіб, хворих на ХКФ, спостерігаються легка анемія, лейкопенія, нейтропенія, лімфоцитоз, тромбоцитопенія та підвищені значення ШОЕ та С-реактивного протеїну [40]. Лейкопенія реєструється у 25,5–58,3% [32] (особливо гранулоцитопенія — у 20–58% випадках) [30]. У 2–5% осіб можливий лейкоцитоз, у третини пацієнтів повідомляється про наявність у периферичній крові атипових лімфоцитів (мононуклеарів) [4,5,10,12,15,19,45]. Частина вчених вважає, що тромбоцитопенія при ХКФ є рідкістю [12,54]. Серед інших лабораторних порушень у частини пацієнтів виявляють підвищення сироваткової лактатдегідрогенази (ЛДГ) та амінотрансфераз [12]. Хоча деякі автори повідомляють, що підвищення печінкових ферментів зустрічається нечасто [16]. У нашої хворої зі згаданих змін у аналізах виявлялися трипаросткова цитопенія, включно з нейтропенією, атипові мононуклеари, гіпертрансфераземія та підвищене значення ЛДГ.

На думку Н.У. Lee (2010), поєднання ХКФ та ГФЛГ у дітей спостерігається рідко [31]. ГФЛГ є доброякісною проліферацією гемофагоцитарних клітин моноцитомакрофагогістiocитарної лінії, яка призводить до неконтрольованого фагоцитозу нормальних кровотворних клітин, що може бути спровоковано різноманітними агентами (бактеріями, вірусами тощо). Встановлення діагнозу ГФЛГ вимагає дотримання п'ятих із восьми клінічних та лабораторних критеріїв, які включають: гарячку, спленомегалію, цитопенію щонайменше двох клітинних ліній, гіпертригліцеридемію або гіпофібриногенемію, підвищення рівня феритину (≥ 500 нг/мл), рецепторів інтерлейкіну-2 (IL-2) ($sCD25 \geq 2400$ ОД/мл), зниження або відсутність активності NK-клітин у сироватці крові та наявність гемофагоцитів у КМ, спинномозковій рідині чи ЛВ [11,14,23,26,31,33,36,50]. У наведеному випадку лабораторні дані та результати біопсії ЛВ сумісні з діагнозом ХКФ та також виявлені: лейкопенія з нейтропенією, тромбоцитопенія, анемія, гемофагоцитоз у КМ, гіпертригліцеридемія, підвищення феритину та спленомегалія, що відповідали критеріям ХЛГ. Ми не визначали рівень рецепторів IL-2 та актив-

ність НК-клітин у сироватці крові. За допомогою ПЛР у крові та за наявності експресії білків EBV на гістологічних препаратах ЛВ нами встановлено етіологічний чинник ХКФ та ГФЛГ — EBV (рис. 19). Хвороба мала доброякісний перебіг із регресією ЛПС при застосуванні КС. Наш випадок свідчить, що первинна інфекція EBV з ХКФ може перейти до ГФЛГ, і прогноз при цьому не є поганим.

ХКФ може клінічно та гістологічно імітувати хворобу Годжкіна або іншу високозлоякісну лімфому. Диференційний діагноз ХКФ включає також інфекційний лімфаденіт різної етіології, аутоімунну лімфаденопатію, системний червоний вовчак (СКВ) [12]. При перегляді цитоморфологічних препаратів відбитків ЛВ до отримання результатів гістологічного та ІГХД досліджень нами припускалася ймовірність лімфоми Годжкіна або великклітинної лімфоми. З метою визначення поширеності хвороби нами застосовувалися різні методи візуалізації — РТГ ОГК, УЗД та КТ [30,41]. КТ імітувала лімфому. У дитини виявлено поширений ЛПС по обидва боки діафрагми: збільшення шийних, очеревинних, заочеревинних, параортальних, клубових, пахових ЛВ, гепатоспленомегалію, у частині ЛВ та в паренхімі селезінки виявлялися вогнища некрозу. Розміри ЛВ були різними, але не перевищували 3,0 см у найбільшому розмірі, більшість вузлів була в діапазоні від 1,0 до 2,0 см (рис. 1–6), а також цитологічне і гістологічне дослідження ЛВ, КМ виявило характерні при ХКФ цитологічні прояви, включно із наявністю серповидних гістіоцитів, плазмоцитів (рис. 10 а, б) [44].

ХКФ також описана у поєднанні з низкою системних захворювань, найчастіше аутоімунних станів, таких як СКВ, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, хвороба Стілла тощо [38,44]. У дослідженні Dumas та співавт. (2014), яке включало 91 пацієнта із КФД, 11(12%) осіб мали в анамнезі СКВ [13]. М. Іматуга та співавт. [18] припускали, що ХКФ може являти собою обмежене, СЧВ-подібне аутоімунне порушення, спровоковане вірусами та іншими інфекційними агентами. На відміну від хворих на СКВ, в осіб із ХКФ серологічні тести (такі як ревматоїдний фактор, антиядерні антитіла та антитіла до дволанцюгових ДНК) є стабільно негативними [8,17,37]. Слід зазначити, що у нашому клінічному випадку ANA-антитіла були негативними. Незважаючи на негативну серологію при ХКФ, існує певний ступінь клінічного та морфологічного пере-

криття між ХКФ та СЧВ, що потребує особливої уваги.

Оскільки специфічних лабораторних тестів на ХКФ немає, діагноз встановлюється виключно за допомогою біопсії ЛВ. Це захворювання гістопатологічно має три фази розвитку: проліферативну, некротизуючу та ксантоматозну із специфічними імуногістохімічними особливостями [7,44]. У даному клінічному випадку у гістологічних препаратах ЛВ виявлялись значна кількість макрофагів, ознаки виразного каріорексису та значні некрози без наявності нейтрофільних гранулоцитів. За результатами ІГХД клітини з морфологією імунобластів виявилися позитивними до CD20, PAX-5, між клітинами пухлини виявлялася велика кількість Т-лімфоцитів (CD3+) та макрофагів (CD163, CD68). Ці клітини були гетерогенно позитивними до CD30, bcl-2, негативними до CD15, CD10, tdt, CD38, CD246, bcl-6, c-myc. У клітинах пухлини виявлена експресія CD44, MUM1 та CD43. Описані нами патоморфологічні зміни (рис. 11–13) та результати ІГХД (рис. 14–18) відповідають змінам при ХКФ, описаним у світових дослідженнях [29,37,46].

Лікування ХКФ спрямоване на полегшення больового та гіпертермічного синдромів із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП). Призначення КС (преднізолон) рекомендується при важкій екстранодальній або генералізованій ХКФ, при неврологічному ураженні (асептичний менінгіт, мозкова атаксія), ураженні печінки, підвищенні рівня ЛДГ та при синдромі СЧВ (за наявності позитивних титрів антиядерних антитіл (ANA)) [4,43]. J.S. Chen та його колеги (2000) рекомендували розширити показання до застосування КС у менш важких випадках перебігу хвороби [11]. Вони вводили преднізолон пацієнтам із гарячкою, що тривала понад два тижні, незважаючи на терапію НПЗП, при рецидивному перебігу захворювання та пацієнтам, які бажали швидшого повернення до роботи. У випадках стероїдорезистентної та рецидивної ХКФ описують успішне застосування гідроксихлорохіну та внутрішньовенного імуноглобуліну [4].

ХКФ майже завжди має доброякісний перебіг та сприятливий прогноз, а також низький показник рецидиву (від 3% до 4%) [7,18,38]. Летальні випадки — рідкість. В осіб, у яких ХКФ розвинулася після трансплантації органів або трансформувалась у СЧВ, значно збіль-

шується ризик смерті [47]. Зазвичай, збільшення ЛВ регресує впродовж одного місяця після початку захворювання, хоча збільшені вузли можуть триматися довше. Застосування преднізолону у нашої пацієнтки було абсолютно виправдане клініко-лабораторною презентацією хвороби (тривала гіпертермія, симптомокомплекс ГФЛГ, генералізований ЛПС, екстранодальне ураження та виразні ознаки інтоксикації, неврологічні зміни — м'язова гіпотонія та інше). Через місяць з часу застосування КС ми спостерігали регресію ЛПС, при утриманні парапанкреатичних ЛВ, нормалізацію лабораторних тестів.

Висновки

Хвороба Кікучі—Фуджимото має значні діагностичні проблеми для клініцистів та патологів. З клінічної точки зору лікарі мають бути обізнаними з цим захворюванням, щоб уникнути неправильної діагностики, зокрема лімфоми, що може призвести до зайвої та агресивної терапії. Ексцизійна біопсія ЛВ є оптимальним методом для діагностики ХКФ, із гістологічним й ІГХД. Дана хвороба має доброякісний перебіг.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ade AS, Soares JM, de Sa Santos MH, Martins MP, Salles JM. (2010). Kikuchi-Fujimoto disease: three case reports. *Sao Paulo Med J*. 128(4): 232–235.
- Adhikari RC, Sayami G, Lee MC, Basnet RB, Shrestha PK, Shrestha HG. (2003). Kikuchi—Fujimoto disease in Nepal: a study of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 127: 1345–1348.
- Atwater AR, Longley BJ, Aughenbaugh WD. (2008). Kikuchi's disease: case report and systematic review of cutaneous and histopathologic presentations. *J Am Acad Dermatol*. 59(1): 130–136.
- Bagri PK, Beniwal S, Jakhar SL, Kapoor A. (2014). Kikuchi—Fujimoto disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Cancer Investig J*. 3: 254–256.
- Bakhshi GD, Shenoy SS, Jadhav KV, Tayade MB, Pawar DS, Tejaswini D, Singh AK. (2014). Kikuchi's disease: a case report. *IJMAS*. 3(1): 10–15.
- Baskota DK. (2006). Kikuchi—Fujimoto disease: a rare cause of cervical lymphadenopathy. *Nepal Med Coll J*. 8(1): 63–64.
- Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. (2004). Enigmatic Kikuchi—Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol*. 122: 141–152.
- Bosch X, Guilabert A. Kikuchi—Fujimoto disease. (2006). *Orphanet J Rare Dis*. 1:18.
- Dalugama C, Gawarammana IB. (2017). Fever with lymphadenopathy — Kikuchi Fujimoto disease, a great masquerader: a case report *J Med Case Rep*. 11: 349.
- Chatterjee SS, Sengupta K, Mukhopadhyay P, Bandyopadhyay D, Chaudhury SR. (2014). A case of Kikuchi—Fujimoto disease. *JACM*. 15(3–4): 224–226.
- Chen JS, Chang KC, Cheng CN. (2000). Childhood hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. *Haematologica*. 85: 998–1000.
- Cheng CY, Sheng WH, Lo YC, Chung CS, Chen YC, Chang SC. (2010). Clinical presentations, laboratory results and outcomes of patients with Kikuchi's disease: emphasis on the association between recurrent Kikuchi's disease and autoimmune diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 43(5): 366–371.
- Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L et al. (2014). Kikuchi—Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 93: 372–382.
- Fahmi YK, Morad NA, Fawzy Z. (2007). Kikuchi's disease associated with hemophagocytosis. *Chang Gung Med J*. 30: 370–373.
- Famularo G, Giustiniani MC, Marasco A, Minisola G, Nicotra GC, Simone CD. (2003). Kikuchi Fujimoto lymphadenitis: case report and literature review. *Am J Hematol*. 74: 60–63.
- Graham LE. (2002). Kikuchi—Fujimoto disease and peripheral arthritis: a first! *Ann Rheum Dis*. 61(5): 475.
- Hutchinson CB, Wang E. (2010). Kikuchi—Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med*. 134 (2): 289–293.
- Imamura M, Ueno H, Matsuura A, et al. (1982). An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol*. 107(3): 292–299.
- Ingle SB, Hinge CR, Chopra S. (2012). A rare case of Kikuchi's disease — case report. *Indian J Med Case Rep*. 1(1): 1–3.
- Jamal AB. (2012). Kikuchi—Fujimoto disease. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 5: 63–66.
- Kang HM, Kim JY, Choi EH, Lee HJ, Yun KW, Lee H. (2016). Clinical Characteristics of Severe Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis (Kikuchi—Fujimoto Disease) in Children. *J Pediatr*. 171: 208–212.e1.
- Kaur S, Mahajan R, Jain NP, Sood N, Chhabra S. (2014). Kikuchi's Disease — A Rare Cause of Lymphadenopathy and Fever. *J Assoc Physicians India*. 62(1): 54–57.
- Kelly J, Kelleher K, Khan MK. (2000). A case of hemophagocytic syndrome and Kikuchi—Fujimoto disease occurring concurrently in a 17-year-old female. *Int J Clin Pract*. 54: 547–549.
- Khishfe BF, Krass LM, Nordquist EK. (2014). Kikuchi disease presenting with aseptic meningitis. *Am J Emerg Med*. 32(10): 1298.e1–e2.
- Kikuchi M. (1972). Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi*. 35: 379–380.
- Kim YM, Lee YJ, Nam SO. (2003). Hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. *J Korean Med Sci*. 18: 592–594.
- Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E et al. (2007). Kikuchi—Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol*. 26(1): 50–54.
- Kuo TT. (1990). Cutaneous manifestation of Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Am J Surg Pathol*. 14(9): 872–876.
- Kuo TT. (1995). Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): a clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol*. 19(7): 798–809.
- Kwon SY, Kim TK, Kim YS, Lee KY, Lee NJ et al. (2004). CT findings in Kikuchi disease: analysis of 96 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 25: 1099–1102.
- Lee HY, Huang YC, Lin TY, Huang JL, Yang CP, Hsueh T, Wu CT, Hsia SH. (2010). Primary Epstein—Barr virus infection associated with Kikuchi's

- disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect.* 43(3): 253–257.
32. Lin HC, Su CY, Huang CC, Hwang CF, Chien CY. (2003). Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 128(5): 650–653.
 33. Mahadeva U, Allport T, Bain B. (2000). Haemophagocytic syndrome and histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi's disease). *J Clin Pathol.* 53: 636–638.
 34. Martins SS, Buscatti IM, Freire PS, Cavalcante EG, Sallum AM, Campos LM, Silva CA. (2014). Kikuchi–Fujimoto disease prior to childhood-systemic lupus erythematosus diagnosis. *Rev Bras Reumatol.* 54(5): 400–403.
 35. Masab M, Farooq H. (2017). Kikuchi Disease. *Clin Rheumatol.* 27(8): 1073–1075.
 36. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. (2003). Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 36: 306–312.
 37. Pepe F, Disma S, Teodoro C, Pepe P, Magro G. (2016). Kikuchi–Fujimoto disease: a clinicopathologic update. *Pathologica.* 108(3): 120–129.
 38. Perry AM, Choi SM. (2018). Kikuchi–Fujimoto Disease: A Review. *Arch Pathol Lab Med.* 142(11): 1341–1346.
 39. Ramanan AV, Wynn RF, Kelsey A. (2003). Systemic juvenile idiopathic arthritis, Kikuchi's disease and haemophagocytic lymphohistiocytosis: is there a link? Case report and literature review. *Rheumatology.* 42: 596–598.
 40. Ruaro B, Sulli A, Alessandri E, Fraternali–Orcioni G, Cutolo M. (2014). Kikuchi–Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: difficult case report and literature review. *Lupus.* 23(9): 939–944.
 41. Shim EJ, Lee KM, Kim EJ, Kim HG, Jang JH. (2017). CT pattern analysis of necrotizing and nonnecrotizing lymph nodes in Kikuchi disease. *PLoS One.* 12(7): e0181169.
 42. Singh YP, Agarwal V, Krishnani N, Misra R. (2008). Enthesitis–related arthritis in Kikuchi–Fujimoto disease. *Mod Rheumatol.* 18(5): 492–495.
 43. Sopena B, Rivera A, Chamorro A et al. (2017). Clinical association between Kikuchi's disease and systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 47(1): 46–52.
 44. Spies J, Foucar K, Thompson CT, LeBoit PE. (1999). The histopathology of cutaneous lesions of Kikuchi's disease (necrotizing lymphadenitis): a report of five cases. *Am J Surg Pathol.* 23(9): 1040–1047.
 45. Sudhakar MK, Sathyamurthy P, Indhumathi E, Rajendran A, Vivek B. (2011). Kikuchi's disease: a case report from South India. *IJCRI.* 2(2): 15–18.
 46. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, et al. (1992). Immunohistological study of skin involvement in Kikuchi's disease. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 62 (4): 263–269.
 47. Tsai MK, Huang HF, Hu RH et al. (1998). Fatal Kikuchi–Fujimoto disease in transplant recipients: a case report. *Transplant Proc.* 30(7): 3137–3138.
 48. Tycczynska A, Giza A, Kalicka A, Pikiel P, Kowalski J, Lesniewski–Kmak K et al. (2014). Kikuchi–Fujimoto disease: report of two new Polish cases and review of the current literature. *Acta Haematol Pol.* 45: 101–106.
 49. Viallard JF, Parrens M, Lazaro E, Caubet O, Pellegrin JL. (2007). Subacute necrotizing lymphadenitis or Kikuchi–Fujimoto disease. *Presse Med.* 36(11:2): 1683–1693.
 50. Wano Y, Ebata K, Masaki Y. (2000). Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi–Fujimoto's disease) accompanied by hemo-phagocytosis and salivary gland swelling in a patient with systemic lupus erythematosus. *Japan J Clin Hematol.* 41: 54–60.
 51. Yasukawa K, Matsumura T, Sato–Matsumura KC et al. (2001). Kikuchi's disease and the skin: case report and review of the literature. *Br J Dermatol.* 144(4): 885–889.
 52. Yen HR, Lin PY, Chuang WY, Chang ML, Chiu CH. (2004). Skin manifestations of Kikuchi–Fujimoto disease: case report and review. *Eur J Pediatr.* 163(4–5): 210–213.
 53. Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T. (1997). Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol.* 96: 868–871.
 54. Zou CC, Zhao ZY, Liang L. (2009). Childhood Kikuchi–Fujimoto disease. *Indian J Pediatr.* 76(9): 959–962.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії та відділення консультативної поліклініки КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; клініка гематології «Doctor Smart». Адреса: м. Львів, вул. Чупринки, 56; асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>; Scopus Author ID: 23027201900

Стегніцька Мар'яна Василівна — лікар-педіатр, дієтолог відділення педіатрії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; Дитячий центр здоров'я імені А. Мазуренко. Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9393-1207>

Петрончак Орест Атанасович — лікар-патологоанатом КЗ ЛОР «Львівське обласне патологоанатомічне бюро». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 52; ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77, корпус 38. <https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>

Селезньов Олексій Олександрович — к.мед.н., доц., лікар-патологоанатом патоморфологічної лабораторії «CSD Health Care». Адреса: м. Київ, вул. Васильківська, 45. <https://orcid.org/0000-0002-9950-9418>

Мих Ала Миколаївна — лікар-цитолог клінічної лабораторії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Медичний центр Святої Параскеви. Адреса: м. Львів, вул. Заводська, 7. <https://orcid.org/0000-0002-2720-8480>

Мелько Ірина Петрівна — лікар-радіолог відділення променевої діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; Центр медичних інновацій «NOVO». Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-6836-9849>

Скалецька Наталія Михайлівна — к.мед.н., асистент каф. радіології та радіаційної медицини Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-2382-6262>; Researcher ID G-2040-2019; Scopus Author ID: 57200088326

Середич Ліля Петрівна — лікар-цитолог клінічної лабораторії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; гол. лікар, педіатр приватного медичного центру «МініПоліклініка». Адреса: м. Львів, вул. Пасічна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2586-2518>

Стаття надійшла до редакції 13.08.2019 р., прийнята до друку 24.11.2019 р.

УДК 616.155.3-097.35-07-053.32

**Н.Г. Чумаченко, Т.Л. Марушко, О.В. Головченко,
В.М. Фисун, Р.В. Марушко**

Рецидивний перихондрит як дебютна «маска» гострого лімфобластного лейкозу у дитини раннього віку (клінічний випадок)

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):83-88; doi 10.15574/SP.2019.104.83

For citation: Chumachenko NG, Marushko TL, Golovchenko OV, Fisun VN, Marushko RV. (2019). Recurrent perichondritis as a debut «mask» of acute lymphoblastic leukemia in a young child (clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 83-88. doi 10.15574/SP.2019.104.83

У статті наведено опис клінічного випадку гострого лімфобластного лейкозу у дворічної дитини, що перебігав під «маскою» рецидивного перихондриту вушної раковини. Показано особливості даного випадку. Єдиним клінічним проявом захворювання був гіперпластичний синдром: протягом перших 3-х місяців — тільки рецидивний перихондрит, з 4-го місяця хвороби — гіперплазія лімфовузлів, з 5-го місяця — лейкеміди шкіри, артрит, ураження другої вушної раковини. Протягом перших 3-х місяців показники периферичної крові були в межах вікової норми, з 4-го місяця захворювання дитина мала помірний лейкоцитоз, без анемії, тромбоцитопенії та змін з боку лейкоцитарної формули. Гіперлейкоцитоз та бластні форми лейкоцитів були виявлені на 6-му місяці захворювання.

Повільне прогресування хвороби, недостатня настороженість лікарів у зв'язку з нетиповим перебігом захворювання та відсутністю ефекту від лікування призвели до пізнього встановлення діагнозу та значного відтермінування початку лікування.

Наголошується на важливості настороженості як лікарів загального профілю, так і вузьких спеціалістів щодо онкогематологічних захворювань з метою забезпечення максимально ранньої діагностики та призначення адекватної терапії.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гострий лімфобластний лейкоз, діти раннього віку, рецидивний перихондрит, діагностика.

Recurrent perichondritis as a debut «mask» of acute lymphoblastic leukemia in a young child (clinical case)

N.G. Chumachenko, T.L. Marushko, O.V. Golovchenko, V.N. Fisun, R.V. Marushko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

The article provides a description of the clinical case of acute lymphoblastic leukemia in a 2-year-old child, which proceeded under the guise of a recurrent auricle perichondritis. The features of this case have been determined. The only clinical manifestation of this disease from the beginning was hyperplastic syndrome: during the first 3 months — only recurrent perichondritis, since 4th month of the sickness — lymph node hyperplasia, since 5th month — skin leukemids, arthritis, and damage of the second auricle. During the first 3 months of the disease, peripheral blood count was found within the age normal values, from 4th month the child had moderate leukocytosis, without anemia, thrombocytopenia, changes in the leukocyte formula. Hyperleukocytosis blast forms of leukocytes were detected on 6th month of the disease.

Slow progression of the disease, insufficient alertness of doctors due to the atypical course of the disease and a lack of treatment effectiveness resulted in late diagnosis and significant delay in starting treatment.

The importance of alertness of general practitioners and specialists in terms of hematologic diseases was emphasized in order to ensure the earliest possible diagnosis and prescription of the adequate therapy.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of an institution. The patient's parents gave informed consent to the study.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, young children, recurrent perichondritis, diagnosis

Рецидивирующий перихондрит как дебютная «маска» острого лимфобластного лейкоза у ребенка раннего возраста (клинический случай)

Н.Г. Чумаченко, Т.Л. Марушко, О.В. Головченко, В.Н. Фисун, Р.В. Марушко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

В статье представлено описание клинического случая острого лимфобластного лейкоза у двухлетнего ребенка, протекавшего под «маской» рецидивирующего перихондрита ушной раковины. Определены особенности данного случая. Единственным клиническим проявлением заболевания был гиперпластический синдром: в течение первых 3-х месяцев — только рецидивирующий перихондрит, с 4-го месяца болезни — гиперплазия лимфоузлов, с 5-го месяца — лейкемиды кожи, артрит, поражение второй ушной раковины. В течение первых 3-х месяцев заболевания показатели периферической крови были в пределах возрастной нормы, с 4-го месяца у ребенка был умеренный лейкоцитоз, без анемии, тромбоцитопении, изменений лейкоцитарной формулы. Гиперлейкоцитоз, бластные формы лейкоцитов были выявлены на 6-м месяце заболевания. Медленное прогрессирование болезни, недостаточная настороженность врачей в связи с нетипичным течением заболевания и отсутствием эффекта от лечения привели к позднему установлению диагноза и значительной отсрочки начала лечения.

Подчеркивается важность настороженности врачей общего профиля и узких специалистов относительно онкогематологических заболеваний с целью обеспечения максимально ранней диагностики и назначения адекватной терапии.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

острый лимфобластный лейкоз, дети раннего возраста, рецидивирующий перихондрит, диагностика.

Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) — група гетерогенних гематологічних злоякісних захворювань, морфологічним субстратом яких є попередники лімфоцитів (лімфобласти), які уражають кістковий мозок, витісняють нормальні клітинні елементи та розповсюджуються не тільки по органам кровотворення, але й в інші органи та системи, у тому числі ЦНС.

Гострий лімфобластний лейкоз є найбільш розповсюдженою формою лейкозів у дитячому та підлітковому віці [3,7,9]. Пік захворюваності припадає на вік від 1 до 6 років. Ще 15–20 років тому цей діагноз був практично вироком для дитини. Але тепер, завдяки впровадженню сучасних програм, досягти успіху у лікуванні вдається у приблизно 70% дітей з ГЛЛ. Ефективність лікування та довготривалий прогноз для пацієнта багато в чому залежать від своєчасності встановлення діагнозу та максимально раннього призначення адекватної терапії [7]. Водночас початковий період гострого лейкозу, у тому числі ГЛЛ, характеризується різноманітними та неспецифічними клінічними проявами, а також неспецифічними змінами в периферичній крові [5,12,13]. Це створює значні труднощі ранньої діагностики та відтерміновує початок лікування.

На ранніх етапах захворювання клінічними проявами ГЛЛ найчастіше (у понад 75% дітей) є гіперпластичний синдром, який обумовлений лейкемічною інфільтрацією тканин [7,13]. Спостерігається збільшення периферичних лімфовузлів, печінки, селезінки, мигдаликів. Можливі значне збільшення лімфовузлів середостіння та бластна інфільтрація легенів і міокарда, що імітує клінічну картину затяжної пневмонії, бронхіту і навіть може стати причиною дихальної або серцевої недостатності. Досить часто першими симптомами захворювання може бути біль та ломота в кістках, які виникають внаслідок лейкемічної інфільтрації окістя та суглобової капсули, а також пухлинного збільшення кісткового мозку. Одним із проявів гіперпластичного синдрому є гіперплазія ясен із розвитком важкого виразково-некротичного стоматиту або одонтогенного остеомієліту [1]. Можлива також лейкемічна інфільтрація шкіри (лейкеміди шкіри), що проявляється вузлуватими елементами або інфільтратами на гладких поверхнях шкіри. У хлопчиків досить часто (до 30% випадків первинного лімфобластного лейкозу) виявляється збільшення яєчок — це безболісні, щільні, одно- або двобічні інфільтрати [6].

До 60% дітей на ранніх етапах ГЛЛ мають специфічну непластичну лихоманку, для якої характерні майже щоденні підйоми температури тіла до 38,5° С та вище, протягом більше двох тижнів, відсутність проявів інфекції, відсутність позитивної реакції на антибактеріальну та протівірусну терапію, позитивний ефект від нестероїдних протизапальних препаратів [8,9].

Дебютом захворювання можуть бути також катаральні явища з боку ЛОР-органів та патологія органів дихання із клінічною картиною ангіни, фарингіту, пневмонії, бронхіту. Багато дітей у дебюті захворювання мають виразний інтоксикаційний синдром, клінічними проявами якого є слабкість, пітливість, блідість шкіри, зниження апетиту, нудота та блювання, діарея, втрата ваги, головний біль, болі в м'язах. На початку захворювання у значної частини дітей з'являється та поступово посилюється анемія. Виразну блідість шкірних покривів (за рахунок інтоксикації та анемії) вже на ранніх етапах захворювання відмічають майже у 80% пацієнтів з ГЛЛ [2,5]. Приблизно у 10% дітей захворювання починається з виразного геморагічного синдрому, що проявляється крововиливами в шкіру та слизові оболонки, носовими кровотечами, кровоточивістю слизових ротової порожнини, меленою.

У клінічному аналізі крові в дебюті захворювання виявляються тільки неспецифічні зміни, а саме двох- або трьохпаросткова цитопенія (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія), рідше — тільки анемія, лейкопенія або лейкоцитоз [3,7]. Формула крові при цьому залишається незміненою. Тільки поступово зменшується кількість зрілих нейтрофілів, зникають еозинофіли та базофіли, збільшується ШОЕ. Бластні клітини в периферичній крові з'являються на більш пізніх етапах розвитку хвороби. Вважають, що так званий «прорив» бластних клітин із кісткового мозку в кров'яне русло відбувається при накопиченні в ньому понад 1 кг пухлинної маси. Поява бластних клітин у периферичній крові є маркером маніфестації та швидкого прогресування лейкемії. Тому на ранніх етапах захворювання єдиним методом діагностики ГЛЛ є стерильна пункція із наступним морфологічним та цитохімічним дослідженням кісткового мозку. Це зумовлює необхідність постійної настороженості в плані онкогематологічної патології не тільки педіатрів та інфекціоністів, але й лікарів будь-яких вузьких спеціальностей.

На жаль, у зв'язку з відсутністю специфічних клінічних симптомів та специфічних змін периферичної крові, переважна частина дітей на початкових етапах захворювання лікується амбулаторно або в педіатричних стаціонарах від різноманітної патології, втрачаючи дорогоцінний час [5,6,14]. За висновками гематологів, дебютними «масками» гострого лейкозу найчастіше стають ГРВІ, пневмонія, гострий або хронічний тонзиліт, ангіна, отит, інфекційний моноклеоз, паротит, лімфаденіт, артрит [3,6,15]. Рідше дебютними «масками» лейкемії виступають гострий або рецидивний гінгівіт, стоматит, захворювання гепатобіліарної системи (гепатит та холецистохолангіт), пухлини шкіри, кісток, яєчок. У літературі є також повідомлення про такі рідкісні форми дебютних «масок» гострого лейкозу в педіатричній практиці, як ревматизм, гострий апендицит, остеохондродистрофія, менінгококцемія [4,8]. Описані гіркі випадки лікарських помилок, коли діти з гострим лейкозом були прооперовані з приводу лейкемічної інфільтрації шкіри, апендициту, орхіту. Нерідко на початку захворювання вони отримують зігріваючі або фізіотерапевтичні процедури на гіперплазовані лімфовузли, ЛОР-органи або суглоби, що погіршує перебіг ГЛЛ або взагалі має трагічні наслідки.

Наводимо власне спостереження **клінічного випадку** ГЛЛ, дебютною «маскою» якого був рецидивний перихондрит вушної раковини. Дитина та її батьки пройшли складний і тривалий шлях до встановлення діагнозу.

У лютому 2019 р. у педіатричне інфекційно-боксоване відділення для дітей молодшого віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» була госпіталізована дитина *Софія П.*, віком 2,5 роки, мешканка Кіровоградської області, зі скаргами на запалення правої вушної раковини, збільшені лімфовузли навколо цього вуха та в ділянці шиї справа, ділянки ущільнення та потовщення шкіри, набряк та біль у ділянці лівого гомілковостопного суглоба. Крім того, у дівчинки відмічався субфебрилітет, підвищена втомлюваність, дратівливість.

З анамнезу відомо, що дитина від другої неускладненої вагітності, других фізіологічних пологів. Протягом перших двох років росла і розвивалась відповідно до віку, жодних відхилень у стані здоров'я не відмічено, декілька разів хворіла ГРВІ, інших захворювань не було. Вакцинована за календарем.

У вересні 2018 р. (у віці двох років) на тлі повного благополуччя раптово з'явився набряк та гіперемія правої вушної раковини. Зі слів батьків, ці зміни з'явилися після того, як дівчинка вдарила вухом об двері. Жодних змін з боку інших органів на той час не було. У клінічному аналізі крові всі показники були в межах вікової норми.

Дитині був поставлений діагноз «Гострий перихондрит правої вушної раковини», і вона лікувалась спочатку амбулаторно, потім двічі (вересень та жовтень-листопад 2018 р.) у ЛОР-відділенні обласної лікарні. Отримала декілька курсів антибактеріальної терапії, але ефекту від лікування не було. Перебіг захворювання мав хвилюподібний характер, і незалежно від лікування процес то трохи стихав, то знову розвивався. При опитуванні привернула увагу відсутність больового синдрому (від початку захворювання дівчинка спокійно спала на стороні ураження) та запального процесу — вушна раковина ніколи не була гаряча на дотик. Ці два моменти дозволили нам сумніватись у запальному характері процесу від початку захворювання.

На третьому місяці захворювання у дівчинки з'явилися періоди субфебрилітету, вона стала більше втомлюватись, у клінічному аналізі крові з'явився помірний лейкоцитоз (збільшення рівня лейкоцитів до 15–18 тис.). Лейкоцитарна формула, ШОЕ, гемоглобін, рівень тромбоцитів — завжди залишались у межах норми.

У зв'язку з неефективністю терапії дівчинка була направлена в ЛОР-відділення НСДЛ «ОХМАТДИТ» з діагнозом «Рецидивуючий перихондрит правої вушної раковини». У цьому відділенні дитина проходила лікування двічі — у грудні 2018 р. та в січні 2019 року. У цей період відмічалось поступове прогресування хвороби — у грудні відмічено збільшення лімфовузлів на ураженій стороні (навколо вуха та в ділянці шиї), при цьому лімфовузли були безболісними, а шкіра над ними — не змінена. Поступово кількість та розміри лімфовузлів збільшувались. При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) шийних лімфовузлів були виявлені множинні лімфовузли (більше справа) розмірами до 10–15 мм звичайної ехогенності. Процес було розцінено як двобічний реактивний шийний лімфаденіт.

На початку січня 2019 р. у дівчинки в різних ділянках тіла з'явилися елементи потовщення та ущільнення шкіри, кількість та розміри яких



Рис. 1. Ураження правої вушної раковини



Рис. 2. Ураження лівої вушної раковини



Рис. 3. Лейкеміди шкіри



Рис. 4. Пакет гіперплазованих шийних лімфовузлів



Рис. 5. Ультразвукова картина шийних лімфовузлів

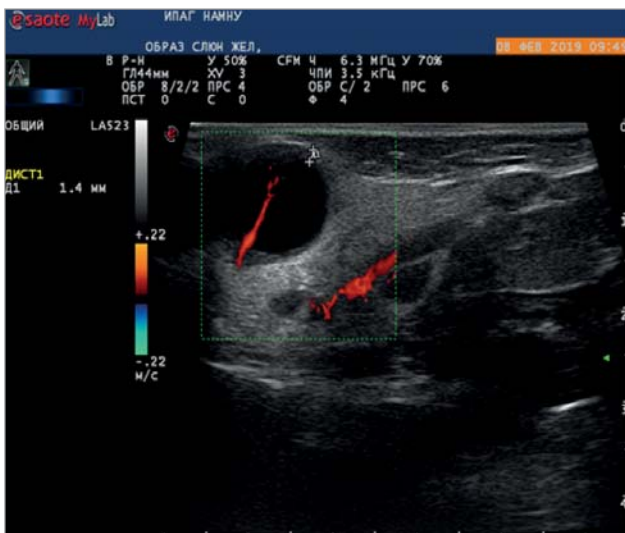


Рис. 6. Ультразвукова картина шийних лімфовузлів (кольорове картування)



Рис. 7. Ультразвукова картина лейкеміду шкіри

поступово збільшувались. Більш виразним став лейкоцитоз у периферичній крові (до 20–24 тис.). При цьому лейкоцитарна формула, показники еритроцитарної та тромбоцитарної ланки продовжували залишатись у межах норми. Дитина була оглянута спеціалістами (інфекціоністом, алергологом, фтизіатром, онкологом), які виключили свою патоло-

гію. Консультацій гематолога упродовж всього періоду хвороби не було.

Після проведення в стаціонарі декількох курсів антибактеріальної терапії, в/в імунотерапії, місцевого лікування дівчинка була виписана для продовження лікування амбулаторно за місцем проживання з діагнозом: «Рецидивуючий перихондрит правої вушної раковини».

Реактивний шийний лімфаденіт. Вузловата еритема».

Наприкінці січня батьки відмітили прогресування хвороби та появу нових симптомів захворювання — у дівчинки з'явилися зміни лівої вушної раковини (обмежена ділянка набряку, ущільнення тканин та гіперемія), а також набряк та біль у ділянці лівого гомілковостопного суглоба. При УЗД суглоба виявлено запалення ахілового сухожилля, з приводу якого було призначено нурофен та компреси на суглоб.

7 лютого 2019 р. батьки самостійно звернулись у консультативну поліклініку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», і дитина була госпіталізована у педіатричний стаціонар для обстеження з метою уточнення діагнозу.

При первинному огляді: дівчинка помірно інтоксикована, шкіра бліда із сіруватим відтінком, «синці» під очима, температура тіла субфебрильна. Апетит нормальний, гіпотрофії немає. Маса тіла 14 кг. Насамперед привертав увагу стан вушних раковин. Права вушна раковина мала виразний набряк та ущільнення тканин, шкіра помірно гіперемована з ціанотичним відтінком, визначалась ділянка некрозу 10х8 мм. При пальпації вушна раковина безболісна (рис. 1). Патологічні зміни лівої вушної раковини були менш виразними, але вона також була набряклою, ущільненою та гіперемованою (рис. 2). На шкірі обличчя, передпліч, живота та спини дівчинка мала до 10 вузловатих новоутворень діаметром від 20 до 40 мм. Вони були щільними, безболісними, гіперемованими (рис. 3).

При дослідженні стану лімфоїдної системи у зоні правого вуха та шиї було виявлено великий пакет збільшених (до 15–30 мм), щільних та безболісних лімфовузлів (рис. 4). Крім того, пальпаторно визначалась помірна кількість збільшених лімфовузлів (до 10 мм) у ділянці лівого вуха та шиї, а також у пахвовій та паховій зонах з обох боків.

Бронхолегенева система та серце — без особливостей. Живіт м'який, безболісний, печінка помірно збільшена до 2,5 см, селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення в нормі.

На підставі результатів огляду, даних анамнезу та медичної документації, яку надали батьки, було вирішено проводити диференційну діагностику між такими захворюваннями: рецидивний поліхондрит (дуже рідкісне ревматологічне захворювання з аутоімунним ура-

женням хрящових тканин) [10,11], онкогематологічне захворювання, онкологічна патологія, первинний імунodefіцит, септичний процес, гранулематозна хвороба.

Насамперед привертав увагу лімфопроліферативний синдром у плані високої ймовірності онкогематологічної патології. Було проведено УЗД навколоушних та шийних лімфовузлів, органів черевної порожнини та заочеревинного простору, м'яких тканин (інфільтратів шкіри). При УЗД навколоушних лімфовузлів привертало увагу зміни структури та форми: з обох боків візуалізувались конгломерати круглих лімфовузлів, які були спаяні з навколишніми тканинами, вони мали каменисту щільність та нееластичність при компресії датчиком, зниження ехогенності, відсутність диференціації шарів та перевагу товщини над довжиною (рис. 5). При кольоровому картуванні відзначався активний кровотік (рис. 6). Вражала безболісність збільшених та запалених лімфовузлів при компресії датчиком. Також візуалізувались збільшені та змінені передньо- і задньошийні, підщелепні, надключичні та підключичні лімфовузли. При УЗД органів черевної порожнини також були виявлені збільшені мезентеріальні, паракавальні та парааортальні лімфовузли зі збереженою структурою. При кольоровому картуванні кровотоку у них був посиленіс. Збільшення печінки та селезінки не відзначалось. При обстеженні високочастотним датчиком м'яких тканин (шкірних інфільтратів) підшкірно на глибині 0,8 мм були виявлені округлі утворення з чіткими рівними контурами, розмірами від 4 до 8 мм, аваскулярні (рис. 7).

Дані УЗД наштовхнули на думку про лімфопроліферативне захворювання, незважаючи на попередні заперечні висновки онкологів.

Особливості клінічного перебігу захворювання та результати УЗД були відразу обговорені з гематологом, вирішено терміново робити дитині стерильну пункцію. У цей час були отримані результати загального аналізу крові: гемоглобін 124 г/л, еритроцити $4,33 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити $42,61 \times 10^9$ /л, тромбоцити 298×10^9 /л, ШОЕ 10 мм/год; лейкоцитарна формула: паличкаядерні — 15%, сегментоядерні — 26%, моноцити — 17%, лімфоцити — 29%, мієлоцити — 2%, еозінофіли — 1%, бласти — 10%. У зв'язку із виявленням в периферичній крові гіперлейкоцитозу та бластних форм лейкоцитів дитину з діагнозом «Гострий лейкоз» було переведено до відділення онкогематології, де і

було встановлено діагноз ГЛЛ та призначено відповідну полівалентну хіміотерапію.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Аналізуючи даний клінічний випадок, слід зазначити такі його особливості:

1. Єдиним клінічним проявом захворювання був гіперпластичний синдром (протягом перших трьох місяців) — рецидивний перихондрит. У доступній літературі ми не знайшли повідомлень про рецидивний перихондрит як дебютну «маску» гострого лейкозу у дітей. Тільки на червертому місяці хвороби у дитини з'явилася гіперплазія лімфовузлів (спочатку незначна, потім більш виразна), на п'ятому місяці — лейкеміди шкіри та артрит.

2. Тривалий час патологічних змін у клінічному аналізі крові не було, на третьому місяці

захворювання виявлено тільки помірний лейкоцитоз, без анемії, тромбоцитопенії та змін з боку лейкоцитарної формули. Гіперлейкоцитоз та баластні форми лейкоцитів були виявлені на шостому місяці захворювання.

3. Досить повільне прогресування хвороби. Зазвичай від початку захворювання до манифестації гострого лейкозу проходить від одного до трьох місяців, а в даному випадку цей термін становив понад п'ять місяців.

Від появи перших клінічних проявів до встановлення діагнозу та початку лікування минуло досить багато часу (понад п'ять місяців), однак дитина жодного разу не була оглянута гематологом. Це вимагає від лікарів, у тому числі вузьких спеціалістів, більшої настороженості щодо онкогематологічних захворювань з метою забезпечення максимально ранньої діагностики та початку лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Vilchevskaya EV, Kolomenskaya SA, Marchenko EN. (2014). Osteomyelitis maska debuta ostrogo limfoblastnogo lejkoza u rebenka. *Zdorove rebenka*. 6(57): 107–109 [Вильчевская ЕВ, Коломенская СА, Марченко ЕН. (2014). Остеомиелитная маска дебюта острого лимфобластного лейкоза у ребенка. *Здоровье ребенка*. 6(57): 107–109].
- Vinnitska OA. (2019). Suchasniy stan problemi ta osoblivosti prognostichnih kriteriyiv gostrih leykemiy u ditey. *Zb. Innovatsiyni prioriteti rozvitku naukovih znan*. Kyiv: 84–87 [Винницька ОА. (2019). Сучасний стан проблеми та особливості прогностичних критеріїв гострих лейкемій у дітей. *Зб. Інноваційні пріоритети розвитку наукових знань*. Київ: 84–87].
- Maschan MA, Myakova NV. (2006). Ostrij limfoblastnyj lejkoz u detej. *Onkogematologiya*. 1–2: 50–63 [Масчан МА, Мякова НВ. (2006). Острый лимфобластный лейкоз у детей. *Онкогематология*. 1–2: 50–63].
- Molotkova SA, Molotkov AO, Litvinova IA et al. (2017). Revmatologicheskie proyavleniya ostrogo mieloblastnogo lejkoza: sluchaj iz praktiki. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj akademii*. 16(1) [Молоткова СА, Молотков АО, Литвинова ИА и др. (2017). Ревматологические проявления острого миелобластного лейкоза: случай из практики. *Вестник Смоленской государственной академии*. 16(1)].
- Nagornaya NV, Vilchevskaya EV, Marchenko EN et al. (2012). Analiz prichin pozdnej diagnostiki ostrogo lejkoza u detej. *Zdorove rebenka*. 1(36). [Нагорная НВ, Вильчевская ЕВ, Марченко ЕН и др. (2012). Анализ причин поздней диагностики острого лейкоза у детей. *Здоровье ребенка*. 1(36)].
- Odinec YuV, Panfilova EA, Panfilov KV. (2008). Debyutnye maski ostriy lejkozov u detej. 3: 37–41 [Одинец ЮВ, Панфилова ЕА, Панфилов КВ. (2008). Дебютные маски острых лейкозов у детей. *Здоровье ребенка*. 3: 37–41].
- Protokoli likuvannya ditey z gostrimi leykozami. Nakaz MOZ Ukraini vid 20.07.2005 No 364: 52 [Протоколи лікування дітей з гострими лейкозами. Наказ МОЗ України від 20.07.2005 р. №364: 52].
- Sergienko EN, Romanov ON, Artemchik TA et al. (2018). Lejkoz u rebenka pod maskoj mononukleozopodobnogo sindroma. *Meditsinskiy zhurnal*. 2: 149–152 [Сергиенко ЕН, Романов ОН, Артемчик ТА и др. (2018). Лейкоз у ребенка под маской мононуклеозоподобного синдрома. *Медицинский журнал*. 2: 149–152].
- Bas Suarez MP, Lopez Brito J, Santana Reyes C et al. (2011 Apr). Congenital acute lymphoblastic leukemia: a two-case report and a review of the literature. *Eur J Pediatr*. 170(4): 531–534.
- Edrees A. (2011). Relapsing polychondritis: a description of a case and review article. *Rheumatology International*. 31(6): 707–713.
- Lahmer T, Treiber M, von Werder A et al. (2010). Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces. *Autoimmunity Reviews*. 9(8): 540–546.
- Landmann E, Burkhardt B, Zimmermann M. (2017). Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. *Haematologica*. 102(12): 2086–2096.
- Prahlad Neupane et al. (2015). A case report on acute lymphoblastic leukemia in a 10 days old neonate. *Amer J of Medical Case Reports*. 3(4): 95–97.
- Shrivastava JP, Magnani KK, Tripathi L, Mangal KS. (2016). Congenital acute myeloid leukemia: A rare diagnostic enigma case report with review of literature. *South Asian J Cancer*. 5(4): 212–213.
- Tewari V, Mehta R, Tewari K. (2017). Congenital Acute Leukemia: A Rare Hematological Malignancy. *J Neonatal Biol*. 6(3): 265.

Відомості про авторів:

Чумаченко Ніна Григорівна — к.мед.н., заст. гол. лікаря ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-11.

Марушко Тетяна Лемарівна — к.мед.н., с.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-51. <https://orcid.org/0000-0001-5139-882X>

Головченко Олена Володимирівна — к.мед.н., зав. відділення функціональної діагностики ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-14-46.

Фисун Валентина Миколаївна — засл. лікар України, зав. педіатричного інфекційно-токсичного відділення для дітей молодшого віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-51.

Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., керівник відділення медико-інформаційних технологій в педіатрії, акушерстві та гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71. <https://orcid.org/0000-0001-7855-1679>

Стаття надійшла до редакції 28.08.2019 р., прийнята до друку 14.12.2019 р.

УДК 616.61-008.6-053.32

Л.М. Булат, О.В. Лисунець, Н.В. Дідик

Клінічний випадок ниркового ускладнення інфекції верхніх дихальних шляхів у передчасно народженої дитини грудного віку

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):89-93; doi 10.15574/SP.2019.104.89

For citation: Bulat Leonid, Lysunets Oksana, Didyk Natalia. (2019). The kidney complication of upper respiratory tract infection in preterm child of breast-feeding age (case report). Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 89-93. doi 10.15574/SP.2019.104.89

Причини дитячої захворюваності та віддалені наслідки є важливим питанням сучасної педіатричної науки. Зважаючи на анатомічні та функціональні особливості недоношених немовлят, вони потребують мультидисциплінарного підходу до догляду та лікування. Діти, народжені передчасно або маловагові щодо терміну гестації, мають зростаючий ризик ураження нирок у наступні періоди життя, оскільки отримують лікарські засоби, що здатні потенціювати пошкодження ниркових тканин.

У статті описаний клінічний випадок хвороби сечовидільної системи у 8-місячної дитини, народженої в терміні гестації 32–33 тижні з малою масою тіла. Період новонародженості у неї асоціювався із розвитком характерних ниркових транзиторних станів, короткостроковим природним вигодовуванням, також вона потребувала респіраторної підтримки та теплого захисту на етапі постнатальної реанімаційної допомоги. Фізичний розвиток за кривими зростання Фентона до 50 тижнів скорегованого віку коливався в межах 10-го та 90-го перцентилів. У віці 8-ми місяців, після перенесеної інфекції верхніх дихальних шляхів, у дитини з'явилися блювання, лихоманка, порушення харчування, олігурія. При об'єктивному обстеженні було виявлено стигми дизембріогенезу, затримку психомоторного та порушення фізичного розвитку. Дані лабораторно-інструментальних досліджень засвідчили наявність анемії першого ступеня, лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, дизелектролітні зміни у крові; порушень первинного та вторинного гемостазу не виявлено. У загальному аналізі сечі були зміни мікроскопії осаду та фізико-хімічних властивостей. За даними ультразвукового дослідження нирок у дитини діагностовано збільшення розмірів лівої нирки та підвищення ехогенності ниркової тканини, також у дитини виявлено гіперплазію тимусу. Сукупність клінічних та додаткових досліджень дала можливість діагностувати інфекцію сечовивідних шляхів — гострий пієлонефрит, з приводу чого дитина отримувала лікування.

З метою скорочення термінів верифікації клінічного діагнозу сімейними лікарями у недоношених дітей слід акцентувати увагу на наявність стигм дизембріогенезу, порушень фізичного та психомоторного розвитку, особливості перебігу неонатального та грудного періодів життя, клінічні симптоми та дані додаткових методів досліджень.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: недоношена дитина, грудний вік, ниркові пошкодження.

The kidney complication of upper respiratory tract infection in preterm child of breast-feeding age

Leonid Bulat, Oksana Lysunets, Natalia Didyk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The causes of children's morbidity and remote consequences are an important issue of the modern pediatric science. Taking into account the anatomical and functional features of premature infants, they need of a multidisciplinary approach in order to care and treat them. We suggest that the spreading of the clinical experience is helpful for the pediatric community to improve the practical skills and theoretical knowledge of the physicians.

On the other hand, renal diseases are important causes of morbidity and mortality in children worldwide. Children born early or who are small for date newborns have relatively increased risk for the development of kidney injury later in life. They are often treated with medicines potentially inducing renal tissue injury. In this paper, we have reported a case in which 8-month-old child presented with a renal violations. The child had renal borderline states in the newborn period of the life. The breast-feeding was short. The respiratory support and warm protection were needed after birth. The physical development was estimated according to the Fenton chart due to 50 weeks of adjusted age of newborn. It was in the borders from 10 to 90 percentile. Fever, vomiting, dehydration and loss of bodyweight and oliguria appeared in the 8-months-old baby after the upper respiratory tract infection. General examine of patient showed the stigmas, delaying of neuropsychological growth, physical growth violations. Tests of blood identified anemia of the first stage and rapidly increasing of the level of white blood cells with the shift on the left the leukocyte formula and dyselectrolyte disorders in the blood. The laboratory tests of primary and secondary hemostasis were normal. The urine test showed a lot of changes of physical and chemical and also microscopic urine's properties. The sonography investigation diagnosed changes of renal tissue too and hyperplasia of the thymus. According to the data of patient's investigation acute urine tract infection — acute pielonephritis — was diagnosed and treated. That is why, physicians should focus attention on the stigmas, delaying of neuropsychological growth, physical growth violations and particulars of run neonatal and breast-feeding period of life, clinical signs and the results of additional investigations in order to get timely diagnosis.

Investigations were made according to the Declaration of Helsinki. The report of investigation was approved by the Local ethical committee (LEC) of the institution. Informed consent was received from parents in order to make investigations.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: kidney disorders, preterm child of breast-feeding age.

Клинический случай почечного осложнения инфекции верхних дыхательных путей у преждевременно родившегося ребенка грудного возраста

Л.М. Булат, О.В. Лисунец, Н.В. Дидик

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, Украина

Причины детской заболеваемости и отдаленные последствия являются важным вопросом современной педиатрической науки. Ввиду анатомических и функциональных особенностей недоношенных детей, они нуждаются в мультидисциплинарном подходе к лечению и уходу. Дети, рожденные

преждевременно или маловесные к сроку гестации, имеют возрастающий риск поражения почек в последующие периоды жизни, поскольку получают лекарственные средства, способные усиливать повреждения почечных тканей. В статье описан клинический случай болезни мочевыделительной системы у 8-месячного ребенка, рожденного в сроке гестации 32–33 недели с низкой массой тела. Период новорожденности ребенка ассоциировался с характерными почечными транзиторными изменениями и краткосрочным натуральным вскармливанием. Также девочка нуждалась в респираторной поддержке и тепловой защите на этапе постнатальной реанимационной помощи. Показатели физического развития по кривых Фэнтона до 50 недель скорректированного возраста находились в рамках 10-го и 90-го перцентилей. В возрасте 8-ми месяцев, после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей, у ребенка появились рвота, лихорадка, симптомы нарушения питания, олигоурия. При объективном исследовании были выявлены стигмы дизэмбриогенеза, задержка психомоторного и нарушения физического развития. Данные лабораторно-инструментального исследования показали анемию первой степени, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, дизэлектролитные изменения крови, нарушений первичного и вторичного гемостаза не было обнаружено. В общем анализе мочи микроскопия осадка и физико-химические свойства имели ряд изменений. По данным ультразвукового исследования у ребенка диагностированы увеличение размеров левой почки и повышение эхогенности почечной ткани, а также гиперплазия тимуса. Результаты клинического и дополнительных методов исследования позволили диагностировать инфекцию мочевыделительной системы — острый пиелонефрит, лечение которого ребенок получал в стационаре.

С целью своевременной диагностики заболеваний у недоношенных детей семейным докторам следует акцентировать внимание на наличие стигм дизэмбриогенеза, нарушение физического и психомоторного развития, особенности течения неонатального и грудного периодов жизни, а также клинические симптомы и данные дополнительных методов исследования.

Исследования проведены в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследований утвержден Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведения исследований было получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: недоношенный ребенок, грудной возраст, почечные повреждения.

Вступ

Щороку близько 8 млн дітей у країнах, що розвиваються, помирають до досягнення ними 5-річного віку; багато з них навіть на першому році життя. Вісім із десяти таких смертей пов'язані з неонатальними станами, гострими респіраторними інфекціями (зазвичай пневмоніями), діареєю (включаючи дизентерію), малярією чи порушенням харчування — або комбінацією цих причин. Хвороби нирок також є важливою причиною дитячої захворюваності та смертності у світі [10,17].

Випадки гострих ниркових хвороб (ГНХ) недостатньо висвітлюються через недооцінювання важливості, регіональну нерівномірність розповсюдження і різницю у розумінні визначення хвороби та комбінацій симптомів. Група авторів оприлюднила у *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* результати багаторічних спостережень за епідеміологією поширення хвороб нирок [3]. Так, дослідження у США та Іспанії показали, що захворюваність варіює у межах 23,8 випадку на 1000 виписаних [9,16,18]. Дані із Кувейту засвідчують захворюваність 4,1 на 100,000 населення на рік [1]; з Нігерії — 11,7 випадку гострого ниркового ураження (можливо, гострої ниркової недостатності) у дітей, що лікувалися у лікарні, котра обслуговує понад 1 млн дітей на рік [2]; центр допомоги третинного рівня у Північній Індії вказує на 20 випадків на 1000 педіатричних звернень [15]. Серед дорослих пацієнтів Seedat [13,14] вказує на захворюваність 20 випадків на 1 млн населення щороку у Південній Африці; 7,9 випадку на 1000 звернень до лікарні фіксується у Бразилії [10]; Jha і Chugh

[8] вказали на щорічну захворюваність 6,4 на 1000 звернень у Північній Індії. За останніми даними, у країнах, що розвиваються, найчастішими причинами гострого ниркового ураження є малярія, акушерські втручання та гемолітико-уремічний синдром [3,7].

Новонароджені, що знаходяться у критичному стані, мають високий ризик розвитку гострого ниркового ураження, оскільки вони часто отримують комплексне лікування, що може потенціювати пошкодження ниркових тканин [12]. Антибактеріальні, протигрибкові, нестероїдні протизапальні засоби можуть індукувати нефротоксичне пошкодження різних сегментів нефрона. Отже, ГНХ є найбільш частим наслідком нефротоксичного впливу ліків [4,6].

Лікарський супровід пацієнтів із ГНХ потребує мультидисциплінарної співпраці та має певні виклики, оскільки є багато аспектів допомоги. Клінічний випадок ГНХ у недоношеної дитини дасть сімейним лікарям практичні навички та знання для вчасного встановлення діагнозу. Наводимо власні спостереження ГНХ у недоношеної дитини.

Клінічний випадок

Дівчинка, 8 місяців, була госпіталізована зі скаргами на лихоманку, блювання, втрату маси тіла, зневоднення та олігоурію — добовий об'єм сечовиділення становив 200 мл, частота сечовипускання — 5 разів на добу. За два тижні до звернення по допомогу матір відмічала у дитини ринорею та кашель, які значно не впливали на якість життя немовляти і за кілька днів зникли. Дитина була здоровою, однак напередодні госпіталізації ввечері температура тіла піднялася до 39,2°C та було блювання.

Із акушерського анамнезу відомо, що дитина народилася від першої вагітності, що перебігала на тлі ускладнень — артеріальної гіпертензії та ризику переривання впродовж всієї вагітності, у терміні гестації 32–33 тижні шляхом кесарського розтину. Оцінка за шкалою Апгар склала 7–8 балів, маса тіла при народженні 2020 г, довжина — 47 см. Реанімаційні заходи після народження включали СРАР-респіраторну підтримку та перебування у режимі кювезу, а також дитина отримувала природне вигодовування через зонд. Дитина була виписана із палати інтенсивної терапії пологового стаціонару на 10 добу із масою тіла 2080 г. Дівчинка до 6-місячного віку отримувала штучне вигодовування, продукти прикорму були введені із 5-ти місяців.

На першому місяці життя у немовляти спостерігалися наступні транзиторні стани періоду новонародженості: альбумінурія (спричинена зростанням проникності епітеліального шару клубочків та каналців нирок), сечокислий інфаркт нирок (спричинений накопиченням сечової кислоти у просвіті збиральних трубочок та сосочкових протоків у нирках, що формуються при підвищенні руйнування клітинних ядер), зтяжна жовтяниця (до 4-х тижнів). Також оцінка фізичного розвитку за кривими зростання Фентона до 50 тижнів скорегованого віку коливалася в межах 10-го та 90-го перцентилів [5].

Загальний стан дитини розцінювався як задовільний до віку 8-ми місяців.

Результати дослідження

При об'єктивному обстеженні були виявлені стигми дизембріогенезу — брахідактилія та синдактилія пальців кисті та «сандалоподібна» форма ступні.

Зафіксовані порушення психомоторного розвитку: дитина не могла самостійно сидіти та повзати, однак при огляді виявлено нормальний тонус на верхніх та нижніх кінцівках та рефлекси відповідно віку. При загальному огляді було виявлено: маса тіла 6300 г, довжина 62 см, частота серцевих скорочень 160, частота дихання 42 за хвилину, температура тіла 38,2°C, рівень сатурації крові (SaO₂) склав 95% при пульсоксиметрії, у біохімічному дослідженні крові — відхилення рівнів іонів натрію, хлору, калію.

Дані лабораторних досліджень крові на момент госпіталізації наведені у таблиці.

Коагулограма, час згортання крові за Лі—Уайтом та тести первинного гемостазу (кіль-

Таблиця

Лабораторні дослідження крові	
Показник	Результат
Гемоглобін (г/л)	105
Лейкоцити (ммЗ)	15,100
Лейкоцитарна форма (%)	
Нейтрофіли сегментоядерні	65
Нейтрофіли паличкоядерні	10
Лімфоцити	23
Моноцити	2
Глюкоза (ммоль/л)	4,2
Білок загальний (г/л)	60
Альбуміни (%)	45
Глобуліни (%)	55
Натрій (ммоль/л)	128
Калій (ммоль/л)	3,8
Іонізований кальцій (ммоль/л)	1,02
Хлор (ммоль/л)	90
Креатинін (ммоль/л)	0,04
Сечовина (ммоль/л)	5,5
Кліренс креатиніну (мл/хв)	60
Загальний білірубін (мкмоль/л)	16,5
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	13,3
АСТ (ОД)	10
АЛТ (ОД)	20

кість тромбоцитів та тривалість кровотечі за Дюке) відповідали віку.

За даними загального аналізу крові у дитини було виявлено анемію першого ступеня, помірно підвищений рівень лейкоцитів із зсувом лейкоцитарної формули вліво, що дозволило запідозрити запальну реакцію і вимагало додаткових досліджень.

У загальному аналізі сечі глюкози не було, білок склав 0,12%, густина — 1010, мікроскопія осаду виявила 0–2 еритроцитів у полі зору, лейкоцитів — 10–15 у полі зору, поліморфний епітелій — 2–3 у полі зору та 2–4 лейкоцитарних циліндри, кристали сечової кислоти (++) та *Escherichia coli*.

Під час додаткових інструментальних досліджень встановлено:

— QRS — 0,08", QT — 0,26" PQ — 0,11" за даними електрокардіографії;

— УЗД головного мозку та грудної клітки без патології;

— УЗД нирок виявило збільшення розмірів лівої нирки та підвищення ехогенності ниркової тканини;

— УЗД сечового міхура без патології,

— УЗД тимусу — гіперплазія.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослід-

дження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

За даними об'єктивного та лабораторно-інструментального дослідження (лихоманка, блювота, олігоурія, запальна реакція крові, бактеріурія та лейкоцитурія, структурні зміни у нирках) у дитини було діагностовано інфекцію сечовидільних шляхів — гострий пієлонефрит. Відповідно до рекомендацій протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи (guidelines.moz.gov.ua) були призначені цефалоспорины III покоління у віковій дозі парентерально на 7 діб та симптоматичне лікування лихоманки. Дитина виписана під нагляд сімейного лікаря у задовільному стані.

Обговорення

Передчасно народжені діти мають функціональну незрілість, їхні органи недостатньо розвинені для підтримки нормального існування організму у позаматкових умовах. Також присутні механізми впливу перинатальних технологій (профілактика респіраторного дистрес-синдрому та холодової травми, особливості здійснення респіраторної підтримки після народження, характер вигодовування та можливість сумісного перебування дитини з матір'ю та контакту «шкіра до шкіри») на віддалені наслідки адаптації та відновлення вітальних функцій. Важливу роль грає комплекс материнських причин, що зумовлюють невиношування [4,12]. Однією з характеристик передчасно народжених дітей є стан імунodefіциту, коли вони не здатні продукувати достатню кількість антитіл та Т-лімфоцитів, що забезпечують клітинний імунітет, які лише дозрівають у тимусі. Ось чому віруси та бактерії є причинами захворювань у недоношених немовлят. У наведеному клінічному випадку можемо говорити про висхідний тип інфікування. З іншого боку, морфологічна дисфункція органів веде до зростання частоти пошкодження тканин органів. Стигми належать до анатомо-фізіологічних відхилень та потенціюють розвиток ускладнень. Водночас клінічні симптоми різних захворювань у передчасно народжених дітей часто схожі між собою [12]. Недоношені діти мають уповільнений фізич-

ний та психомоторний розвиток на першому році життя. Згідно з критеріями оцінки фізичного розвитку, рекомендованими «Протоколом медичного нагляду за здоровою дитиною до 3-х років» (наказ МОЗ України №149 від 20.03.08 р.), на момент госпіталізації у дитини виявлено недостатню вагу та затримку росту, проте індекс маси тіла становив 16,2 (кг/м²), тобто дитина не була виснаженою. Проаналізувавши отримані дані, ми дійшли висновку, що унікальні темпи росту і розвитку дитини були скомпрометовані випадком гострого інфекційного захворювання.

Висновки

Наведений клінічний випадок показує важливість раннього виявлення ниркових ускладнень інфекції верхніх дихальних шляхів у передчасно народжених дітей грудного віку. Показані зміни в органах і системах дітей, пов'язані з розвитком ниркових захворювань у недоношених дітей.

Встановлені важливі клінічні детермінанти, що можуть використовуватися сімейним лікарем для діагностичного пошуку у недоношених дітей з метою скорочення термінів верифікації клінічного діагнозу. Найбільш важливими клінічними детермінантами у передчасно народжених дітей, що можуть вказувати на ниркові ураження, є: стигми дизембріогенезу, порушення фізичного та затримка психомоторного розвитку, сечокислий інфаркт нирок та затяжна жовтяниця у періоді новонародженості, анемія, нейтрофілія та зсув лейкоцитарної формули вліво у загальному аналізі крові, протеїнурия, бактеріурія, лейкоцитурія та виявлення лейкоцитарних циліндрів при мікроскопії осаду у загальному аналізі сечі, зміна розмірів та ехогенності нирок при УЗД.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Подяка

Автори висловлюють подяку Вінницькому національному медичному університету за тривалу підтримку досліджень, а також усім співробітникам педіатричного відділення молодшого дитинства Вінницької міської клінічної лікарні «Центр матері та дитини», хто допомагав та підтримував нас.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abraham G, Gupta RK, Senthilselvan A, van der Meulen J, Johny KV. (1989). Cause and prognosis of acute renal failure in Kuwait: A 2-year prospective study. *J Trop Med Hyg.* 92: 325-329.
2. Anochie IC, Eke FU. (2005). Acute renal failure in Nigerian children: Port Harcourt experience. *Pediatr Nephrol.* 20: 1610—1614.
3. Cerd J, Lameire N, Eggers P et al. (2008). Epidemiology of Acute Kidney Injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 3(3): 881—886.
4. Fanos V, Antonucci R, Zaffanello M Nenatal. (2012). Drug Induced Nephrotoxicity: Old and Next Generation Biomarkers for Early Detection and Management of Neonatal Drug-Induced Nephrotoxicity, with Special Emphasis on uNGAL and on Metabolomics. *Current medicinal chemistry.* 19(27): 4595—4605.
5. Fenton TR, Kim JH. (2013). A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics.* URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/59>
6. Harrison Pam. (2019). Premature Birth Ups Risk of Kidney Disease Into Adulthood <https://www.medscape.com/viewarticle/912738>
7. Ingelfinger Julie R, Kalantar-Zadeh Kamyar Franz. (2016). Averting the legacy of kidney disease: focus on childhood. *Journal of Nephrology.* 29(2): 137—142.
8. Jha V, Chugh KS. (1997). Acute renal failure in the tropics. *J Assoc Physicians India.* 2: 18—23.
9. Liano F, Pascual J. (1996). Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int.* 50: 811—818.
10. Muoneke VU, Una AF, Eke CB. (2016). The Burden and Outcome of Pediatric Renal Admissions at the Federal Teaching Hospital Abakaliki: A 3-year Review (2011—2013). *Annals of medical and health sciences research.* 6(4): 243—250.
11. Noronha IL, Schor N, Coelho SN, Jorgetti V et al. (1997). Nephrology, dialysis and transplantation in Brazil. *Nephrol Dial Transplant.* 12: 2234—2243.
12. Polin Richard A, Spitzer Alan R. (2011). Fetal and neonatal secrets. *Moskov. Bynom.*
13. Seedat YK, Nathoo BC (1993). Acute renal failure in blacks and Indians in South Africa: Comparison after 10 years. *Nephron.* 64: 198—201.
14. Seedat YK. (1993). Acute renal failure in the black population of South Africa. *Int J Artif Organs.* 16: 801—802.
15. Srivastava RN, Bagga A, Moudgil A. (1990). Acute renal failure in north Indian children. *Indian J Med Res.* 92: 404—408.
16. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. (2006). Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol.* 17: 1143—1150.
17. World Health Organization. (2012). Recommendations for management of common childhood conditions. http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
18. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL et al. (2006). Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 17: 1135—1142.

Відомості про авторів:

Булат Леонід Моїсейович — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми ВНМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60.

Лисунець Оксана Василівна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми ВНМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60. <https://orcid.org/0000-0001-9225-9893>

Дідик Наталія Василівна — к.мед.н., доц. каф. внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60. <https://orcid.org/0000-0002-4296-4591>

Стаття надійшла до редакції 31.05.2019 р., прийнята до друку 17.12.2019 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

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

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

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

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

Книжка

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

Розділ у книжці

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

Інтернет-ресурс

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

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»
Медична мережа «Добробут»

Визначення, класифікація, діагностика та лікування гострої кропив'янки у дітей

Клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Ліщишина Олена Михайлівна	к.мед.н., с.н.с., директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
Москвіна Наталія Анатоліївна	дитячий та дорослий алерголог клініки «Добробут»
Пранік Наталія Борисівна	к.мед.н., педіатр відділення стаціонару клініки «Добробут»,
Ренковська Світлана Олександрівна	педіатр, завідувач педіатричного відділення стаціонару клініки «Добробут»
Риков Олексій Аркадійович	керівник групи, медичний директор з педіатрії ММ «Добробут»

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом



Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2022 рік

Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез настанови

За прототип клінічної настанови взято Клінічну настанову:
Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови

За прототип клінічної настанови узято Клінічну настанову:

- The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update (file:///D:/Downloads/2018Zuber-bier_urticariaupdate.pdf). Копія з екрану 15.06.18.

Робоча група також використала інші джерела спеціалізованої літератури:

- Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. Paul Schaefer, MD, PhD, University of Toledo College of Medicine and Life Sciences, Toledo, Ohio. Am Fam Physician. 2017 Jun 1;95(11):717–724.
- Наказ МОЗ України від 30.12.2015 №916 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію». Копія з екрану 7.12.2018 http://old.moz.gov.ua/docfiles/dn_20151230_0916dod_ukr.pdf
- The Royal Children's Hospital Melbourne. Clinical Practice Guidelines. Urticaria. Копія з екрану 8.12.2018 https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Urticaria/

Клінічна настанова «Визначення, класифікація, діагностика та лікування гострої кропив'янки у дітей» створена мультидисциплінарною робочою групою співробітників клініки «Добробут» на основі оригінальної клінічної настанови The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update.

Інформація доповнена даними із спеціалізованих літературних джерел, вказаних вище.

Розробка настанови здійснена шляхом адаптації. Механізм адаптації передбачав внесення в оригінальний текст настанови коментарів робочої групи, у яких відбивається можливість вико-

нання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність зареєстрованих в Україні ліків.

Клінічна настанова розроблена для використання лікарями-педіатрами поліклініки, сімейними лікарями поліклініки, лікарями невідкладної допомоги, лікарями-педіатрами стаціонару.

Враховуючи, що випадки хронічної кропив'янки у дітей надзвичайно рідкісні та вимагають ведення таких пацієнтів алергологом, з даного протоколу видалена інформація щодо хронічної кропив'янки, як по тексту, так і з таблиць. Видалені фрагменти позначено як <...>

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Остаточне рішення щодо тактики ведення пацієнта повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей медичного закладу. Клінічна настанова «Визначення, класифікація, діагностика та лікування гострої кропив'янки у дітей» має на меті допомогу лікарю в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних діагностичних процедур та ліків.

The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update

Погоджено наступними асоціаціями: AAAAI, AAD, AAIITO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA²LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, OGDV, PSA, RAACI, SBD, S F D, SGAI, SGDv, SIAAIC, SIdMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV та WAO.

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
AAD	American Academy of Dermatology
AAIITO	Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists
ACAAI	American College of Allergy, Asthma and Immunology
AEDV	Spanish Academy of Dermatology and Venereology
APAAACI	Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology
ASBAI	Brazilian Association of Allergy and Immunopathology
ASCIA	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy
BAD	British Association of Dermatologists
BSACI	British Society for Allergy and Clinical Immunology
CDA	Chinese Dermatologist Association
CMICA	Mexican College of Clinical Immunology and Allergy
CSACI	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology
DDG	German Society of Dermatology
DDS	Danish Dermatological Society
DGAKI	German Society of Allergology and Clinical Immunology
DSA	Danish Society for Allergology
DST	Dermatological Society of Thailand
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
EDF	European Dermatology Forum
EMBRN	European Mast Cell and Basophil Research Network
ESCD	European Society of Contact Dermatitis
GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network
IAACI	Israel Association of Allergy and Clinical Immunology
IADVL	Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists

Резюме

Даний протокол, що ґрунтується на доказах та консенсусі, був розроблений відповідно до методів, рекомендованих Кокранівською організацією та робочою групою з оцінювання рекомендацій, розробок і оцінок (GRADE). Конференція відбулася 1 грудня 2016 року. Це спільна ініціатива відділу дерматології Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI), заснованої в ЄС мережі передового досвіду, Загальноєвропейської мережі центрів

дослідження астми та алергічних захворювань (GA²LEN), Європейського дерматологічного форуму (EDF) та Всесвітньої асоціації алергологів (WAO) за участю 48 делегатів з 42 національних та міжнародних товариств. Це керівництво було визнано та прийнято Європейською асоціацією медичних спеціалістів (UEMS).

Кропив'янка — це розповсюджена хвороба із залученням опасистих клітин, яка проявляється у вигляді пухирів, ангіоневротичного набряку (ангіоедема) або їх комбінації. Поширеність гострої кропив'янки протягом життя становить приблизно 20%. Хронічна спонтанна кропив'янка та інші хронічні форми кропив'янки пригнічують, погіршують якість життя та впливають на роботу й навчання у школі. Даний протокол охоплює визначення та класифікацію кропив'янки, враховуючи нещодавні досягнення у виявленні її причин, провокуючих факторів та патофізіологічних механізмів. Крім того, в ньому викладаються доказові дані щодо діагностичних та лікувальних підходів для різних підтипів кропив'янки.

Скорочення Вступ

AAS	Показник активності ангіоедеми
ACE	Ангіотензин-перетворюючий фермент
AE-QoL	Анкета для оцінки якості життя пацієнтів з ангіоедемою
AGREE	Система оцінки досліджень та рекомендацій для протоколів
AOSD	Хвороба Стілла у дорослому віці
ARIA	Алергічний риніт та його вплив на астму
ASST	Аутологічний сироватковий шкірний тест
BAT	Тест активації базофілів
CAPS	Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми
CIndU	Хронічна індукована кропив'янка
CNS	Центральна нервова система
CSU	Хронічна спонтанна кропив'янка
CU	Хронічна кропив'янка
CU-Q2oL	Анкета для оцінки якості життя пацієнтів з хронічною кропив'янкою
CYP	Цитохром Р
EAACI	Європейська Академія алергології та клінічної імунології
EDF	Європейський дерматологічний форум
EtD	Від доказів до прийняття рішень
FCAS	Сімейний холодний аутозапальний синдром
GA ² LEN	Загальноєвропейська мережа центрів дослідження астми та алергічних захворювань
GDT	Інструмент розробки протоколу
GRADE	Робоча група з оцінювання рекомендацій, розробок і оцінок
HAE	Спадкова ангіоедема
HIDS	Гіпер-IgD синдром
IVIG (також IGIV)	Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення
MWS	Синдром Макл—Веллса
NOMID	Мультисистемне запальне захворювання неонатального періоду
NSAID	Нестероїдні протизапальні препарати
PAF	Фактор активації тромбоцитів
PET	Позитронно-емісійна томографія
PICO (Patient/Problem/Population, Intervention, Comparison/ Control/ Comparator, Outcome)	Техніка, що застосовується в доказовій медицині; акронім розшифровується як: Пацієнт/Проблема/Популяція, Втручання, Порівняння/Контроль/Компаратор, Результат
REM	Фаза швидкого сну
sgAH	Антигістамінні засоби 2-го покоління
sJIA	Системний ювенільний ідіопатичний артрит
TRAPS	Періодичний синдром із залученням рецептора фактору некрозу пухлин альфа
UAS	Показник активності кропив'янки
UCT	Тест/анкета контролю/оцінки кропив'янки
UEMS	Європейська Асоціація медичних спеціалістів
UV	Ультрафіолет
WAO	Всесвітня асоціація алергологів
WHO	Всесвітня організація охорони здоров'я

Даний протокол, що заснований на доказах та консенсусі, був розроблений відповідно до методів, рекомендованих Кокранівською організацією та робочою групою з оцінювання рекомендацій, розробок і оцінок (GRADE). Для обговорення та узгодження рекомендацій був використаний структурований процес консенсусу. Конференція відбулася 1 грудня 2016 року в Берліні, Німеччина.

Це спільна ініціатива відділу дерматології Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI), заснованої в ЄС мережі передового досвіду, Загальноєвропейської мережі центрів дослідження астми та алергічних захворювань (GA²LEN), Європейського дерматологічного форуму (EDF) та Всесвітньої асоціації алергологів (WAO); кожна з організацій забезпечила фінансування для розробки цієї оновленої і переглянутої версії рекомендацій EAACI/GA²LEN/EDF/WAO щодо кропив'янки [1–4]. Фінансування з інших джерел не відбувалось. Цей перегляд та оновлення керівних принципів було розроблено 44 експертами з кропив'янки з 25 країн, усі з яких є делегатами національних та/або міжнародних медичних товариств. Усі задіяні організації схвалюють це керівництво і підтримують його розробку шляхом покриття витрат на проїзд для участі своїх делегатів у консенсусній конференції. Розробка цього перегляду та оновлення керівництва була підтримана групою методистів на чолі з Олександром Настом і включила внески учасників консенсусної конференції.

Широке розмаїття і кількість різних підтипів кропив'янки, які були виявлені, відображають, принаймні частково, наше зростаюче розуміння причин і провокуючих факторів кропив'янки, а також молекулярних та клітинних механізмів, що беруть участь у її патогенезі. Мета цього протоколу полягає у наданні визначення та класифікації кропив'янки, тим самим полегшуючи інтерпретацію розбіжних даних з різних центрів та частин світу відносно основних причин, чинників ризику, навантаження для пацієнтів і суспільства, а також терапевтичної чутливості підтипів кропив'янки. Крім того, дане керівництво передбачає рекомендації щодо діагностичних та терапевтичних підходів до поширених підтипів кропив'янки. Цей протокол є глобальною керівною настановою і враховує те, що причинні фактори у пацієнтів, медичні системи та доступ до діагностичних та лікувальних можливостей варіюють у різних країнах.

Методи

Детальні методи, які використовувались для розробки цього перегляду та оновлення рекомендацій EAACI/GA²LEN/EDF/WAO щодо кропив'янки, публікуються як окремий методологічний звіт, включаючи всі таблиці GRADE (вкладиш REF¹ у методологічному звіті, включаючи DOI²).

Таким чином, в цьому оновленому та переглянutoму керівництві враховується Система оцінки досліджень та рекомендацій для протоколів (AGREE II) [5] та методи, запропоновані робочою групою GRADE. Огляд літератури проводився з використанням методів, наведених у Кокранівському довіднику для систематичних оглядів інтервенцій [6].

Для участі у розробці даного протоколу були призначені експерти з 42 організацій. Спочатку вони визначили ключові питання та оцінили відповідні очікувані результати, використовуючи онлайн-опитування [7]. 30 членів експертної групи обрали 23 ключові питання.

Згодом розробили протокол огляду літератури, в якому вказали стратегію пошуку літератури, досліджувані питання (PICO), критерії прийнятності, обрані експертами результати, ризик упередженості оцінювання та стратегії трансформації, синтезу та оцінки даних.

Систематичний пошук літератури був проведений 1 червня 2016 року і дав 8090 посилань. Два незалежні рецензенти оцінили літературу та отримали відповідні дані. Після двох етапів скринінгу було визначено, що 65 досліджень відповідають критеріям включення. Де це можливо, обчислювали ступені впливу з довірчими інтервалами і виконували метааналізи з використанням Менеджера огляду [8]. Якість доказів оцінювали згідно з GRADE, використовуючи Інструмент розробки протоколів GRADEpro (GDT) [9,10].

П'ять критеріїв (а саме ризик упередженості, невідповідності, другорядності, неточності та похибок публікацій) були оцінені для кожного результату, внаслідок чого вивели загальну оцінку якості доказів (табл. 1). Такі міри впливу, як коефіцієнти ризику, вказують на величину ефекту, а рейтинг якості виражає, наскільки можна довіряти результату.

Згодом були створені модифіковані рамки «від доказів до прийняття рішень» (EtD) для того, щоб допомогти експертам зробити висновок про величину бажаного та небажаного ефекту, баланс між ними двома, і забезпечити контроль якості. Оцінка доказів дала 31 профіль доказів

Таблиця 1

Підхід GRADE до оцінки якості доказів за результатами [11]

Висока (++++)	Ми дуже впевнені, що справжній результат близький до оціночного ефекту
Помірна (+++)	Ми помірно впевнені в оцінці результату: істинний ефект, ймовірно, близький до оціночного ефекту, але є ймовірність, що він істотно відрізняється
Низька (++)	Наша впевненість в оцінці результату обмежена: справжній ефект може істотно відрізнятися від оціночного результату.
Дуже низька (+)	У нас дуже мало довіри до оцінки результату: істинний ефект, ймовірно, істотно відрізняється від оціночного результату

відповідно до GRADE / рамки «від доказів до прийняття рішень». Рекомендація для кожного доказового ключового питання була розроблена з використанням стандартизованого формулювання (табл. 2).

На передконференційному онлайн-голосуванні були представлені всі GRADE таблиці «від доказів до прийняття рішень» (EtD) та проекти рекомендацій, за які було проголосовано. Із 41 запрошеного учасника (панель експертів) 30 завершили опитування (показник відповідей 73%). Результати були або повернуті на експертну панель, або інтегровані в рамки EtD. Усі EtD рамки та проекти рекомендацій були надані учасникам перед консенсусною конференцією.

Під час конференції за всі рекомендації проголосували понад 250 учасників, кожен з яких повинен був подати заяву про те, що він: а) фахівець, який бачить хворих з кропив'янкою, і б) підписав декларацію про конфлікт інтересів. Для узгодження різних рекомендацій було використано номінальну групову методику [12]. Консенсусна конференція пройшла структурований підхід: представлення доказів та проектної рекомендації, відкрите обговорення, початкове голосування або збір альтернативних формулювань, і остаточне голосування, якщо це необхідно. Учасники, які мали право на голосування, отримали одну зелену та одну червону картку, кожна з яких вони піднімали під час голосування за або проти запропонованої рекомендації. Результати голосування були задокументовані. Впевнений консенсус був визначений як >90% згоди, 70–89% було зафіксовано як консенсус. Усі рекомендації пройшли за згодою в 75%. Відбувся внутрішній і зовнішній огляд.

Усі узгоджені рекомендації висвітлені сірим кольором, а також вказано, чи ґрунтуються вони на думці експертів (на основі консенсусу) чи доказів та експертних висновків (на основі доказів та консенсусу).

Таблиця 2

Стандартизовані формулювання та символи для визначення рекомендацій

Тип рекомендації	Формулювання	Символ	Пояснення
Впевнена рекомендація для введення	«Ми рекомендуємо...»	↑↑	Ми віримо, що всі чи майже всі поінформовані люди зроблять такий вибір. Клініцисти зможуть витратити менше часу на процес прийняття рішень, що дозволить їм присвятити його подоланню бар'єрів на шляху до реалізації та дотримання рекомендації. У більшості клінічних ситуацій рекомендація може бути прийнята як політика
Умовна рекомендація для введення	«Ми пропонуємо...»	↑	Ми вважаємо, що достатньо інформовані люди зроблять такий вибір, це не буде більшість. Клініцистам і медичним працівникам доведеться присвячувати більше часу процесу спільного прийняття рішень
Умовна рекомендація для введення будь-якого з порівнюваних елементів	«Ми не можемо Рекомендувати відповідно до...»	0	На даний момент рекомендація на користь чи проти введення не може бути зроблена з певних причин (наприклад, немає доступних доказів, конфліктні результати тощо)
Умовна рекомендація проти введення	«Ми НЕ пропонуємо»	↓	Ми вважаємо, що достатньо інформовані люди зможуть зробити вибір проти даного введення, але це не буде більшість
Впевнена рекомендація проти введення	«Ми НЕ рекомендуємо»	↓↓	Ми віримо, що всі або майже всі інформовані люди зробили б вибір проти цього введення

Визначення

Кропив'янка — це група захворювань, що характеризуються розвитком пухирів, ангіоневротичного набряку (ангіоедеми) або їх комбінацією. Кропив'янку необхідно диференціювати з іншими захворюваннями, при яких можуть виникати пухирі та ангіоневротичний набряк, наприклад, анафілаксія, аутозапальні синдроми, уртикарний васкуліт або брадікінін-опосередкована ангіоедема, включаючи спадковий ангіоневротичний набряк.

Кропив'янка — це стан, що характеризується розвитком пухирів, ангіоневротичного набряку або і того, й іншого.

А) Пухирі (висип) у хворих з кропив'янкою має три типові ознаки:

- 1 — центральна припухлість, може бути різного розміру, майже завжди оточена рефлекторним почервонінням;
- 2 — свербіж, іноді відчуття печіння;
- 3 — швидкоплинний характер із подальшим поверненням шкіри до нормального вигляду, зазвичай в межах від 30 хвилин до 24 годин.

В) Ангіоневротичний набряк у хворих з кропив'янкою характеризується:

- 1 — раптовим, виразним почервонінням шкіри і набряком нижнього (сітчастого) шару дерми та підшкірної основи або слизових оболонок;
- 2 — іноді виникненням болю, а не свербіжу;
- 3 — повільнішим, ніж при пухиревому висипі, поверненням до нормального вигляду (може зайняти до 72 годин).

Класифікація кропив'янки на основі її тривалості та наявності провокуючих факторів

Спектр клінічних проявів різних підтипів кропив'янки дуже широкий. Крім того, два або більше різних підтипів кропив'янки можуть одночасно виникнути у будь-якого пацієнта. Гостра спонтанна кропив'янка визначається як раптова поява пухирів, ангіоневротичного набряку, або і того, й іншого протягом менш ніж 6 тижнів.

Як слід класифікувати кропив'янку?		
Ми рекомендуємо класифікувати кропив'янку на основі її тривалості як гостру (≤ 6 тижнів) або хронічну (> 6 тижнів).	↑ ↑	>90% консенсусу
Ми рекомендуємо класифікувати кропив'янку як спонтанну (немає специфічного провокуючого фактора) або індуковану (наявний специфічний провокуючий фактор). (на основі консенсусу)		

<...>

Уртикарний васкуліт, макуло-папульозний шкірний мастоцитоз (раніше називався пігментна кропив'янка), аутозапальні синдроми (наприклад, кріопірин-асоційовані періодичні синдроми або синдром Шніцлера), ангіоедеми, що виникають без участі медіаторів опасистих клітин (наприклад, брадікінін-опосередкована ангіоедема) та інші захворювання і синдроми, які можуть проявлятися виникненням пухирів і/або ангіоневротичним набряком, не вважаються підтипами кропив'янки через їх кардинально різні патофізіологічні механізми (табл. 3).

Хвороби, історично пов'язані з кропив'янкою, та синдроми, при яких виникають пухирі та/або ангіоедема

- Макуло-папульозний шкірний мастоцитоз (пігментна кропив'янка)
- Уртикарний васкуліт
- Брадікінін-опосередкована ангіоедема (наприклад, НАЕ)
- Анафілаксія, викликана фізичним навантаженням
- Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (CAPS; уртикарний висип, рецидивні лихоманки, артралгія або артрит, запалення очей, втома та головні болі), такі як сімейний холодний аутозапальний синдром (FCAS), синдром Макл—Велса (MWS) або мультисистемне запальне захворювання неонатального періоду (NOMID)
- Синдром Шніцлера (рецидивна уртикарна висипка та моноклональна гаммапатія, рецидивна лихоманка, болі в кістках та м'язах, артралгії або артрит та лімфаденопатія)

Таблиця 3

Хвороби, історично пов'язані з кропив'янкою, та синдроми, при яких виникають пухирі та/або ангіоедема
Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. Paul Schaefer, MD, PhD, University of Toledo College of Medicine and Life Sciences, Toledo, Ohio

Діагноз	Симптоми на користь діагнозу
Укуси комах	Тримається кілька наступних днів, епізод контакту із комахами
Атопічний дерматит	Макулопапульозний, однотипний висип із характерною локалізацією
Бульозний пемфігоїд	Висип зберігається більше 24 годин, утворення міхура, симптом Нікольського (легке тертя спричинює ерозування та утворення міхурів)
Контактний дерматит	Папульозні елементи, нечіткість країв
Мультиформна еритема	Зберігається впродовж кількох днів; мішенеподібний вигляд елементів із папулою, може спостерігатися лихоманка
Фіксований медикаментозний висип/ реакція	Вплив лікарських засобів, відсутність свербіжу, гіперпигментація
Пурпура Шенляйн—Геноха	Пурпура з локалізацією на нижніх кінцівках, системні прояви
Мастоцитоз	Від жовтої до помаранчевої пігментації, феномен Дар'є (при поглажданні висипу здуття елементу із загостренням), почервоніння, булли, виникає частіше у дітей
Мастоцитоз, дифузний шкірний	Колір шкіри від нормального до світло-коричневого, дифузне потовщення, булли
Морбіліформна (кіроподібна) реакція на медикаменти	Макуло-папульозний висип, асоційований із прийомом медикаментів
Рожевий лишай Жибер	Триває тижнями, ефект «різдвяної ялинки», часто не свербить
Пігментна кропив'янка	Невеликі ураження 1–3 мм, пігментація від помаранчевої до коричневої, феномен Дар'є (при поглажданні висипу здуття елементу із загостренням)
Вірусна екзантема	Не свербить, є продром, лихоманка, макуло-папульозні елементи, триває протягом кількох днів

- Синдром Глейха (епізодичний ангіоневротичний набряк з еозинофілією)
- Синдром Велла (гранулематозний дерматит з еозинофілією/еозинофільним целюлітом)
- Бульозний пемфігоїд (до появи булл)

Ці захворювання та синдроми пов'язані з кропив'янкою: 1) тому що при них можуть виникати пухирі і/або ангіоневротичний набряк; 2) з історичних причин.

The Royal Children's Hospital Melburn. Clinical Practice Guidelines. Urticaria.

Мультиформна еритема

Як відрізнити?

- зазвичай немає свербіжу;
- висип не мігрує, зберігається впродовж кількох днів;
- мішенеподібний вигляд елементів із папулою, виразкою або пурпурою в центрі;
- часто вражаються слизові оболонки.

Коментар робочої групи. У ряді випадків у лікаря без відповідної фахової підготовки можуть виникнути труднощі при проведенні диференційного діагнозу. Тому в цьому випадку пропонуємо направити пацієнта на консультацію до алерголога.

The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update

Патолофізіологічні аспекти

Кропив'янка — це хвороба, керована опасистими клітинами. Гістамін та інші медіатори, такі як фактор активації тромбоцитів (PAF) та цитокіни, виділені з активованих опасистих клітин шкіри, призводять до активації чутливого нерва (афферентного, сенсорного), вазодилатації та екстравазації плазми, а також до скупчення клітин у ділянці уртикарних уражень. Сигнали, що активізують опасисті клітини при кропив'янці, погано вивчені і зазвичай є неоднорідними та різноманітними. Гістологічно, пухирі характеризуються набряком верхнього і середнього шару дерми, з дилатацією і підвищеною проникністю посткапілярних венул, а також лімфатичних судин верхнього шару дерми, що призводить до виходу плазми в тканини. При ангіоневротичному набряку подібні зміни відбуваються перш за все в нижньому шарі дерми і підшкірній основі. Шкіра, уражена пухирцями, практично завжди виявляється за рахунок молекул адгезії ендотеліальних клітин, нейропептидів та факторів росту, а також змішаного запального периваскулярного інфільтрату змінної інтенсивності, що складається з нейтрофілів з еозинофілами або без них,

базофілів, макрофагів і Т-клітин, але без некрозу судинної стінки, що є патогномонічним симптомом уртикарного васкуліту [13–17]. Неуражена шкіра пацієнтів з хронічною спонтанною кропив'янкою (ХСК) визначається за рахунок молекул адгезії [18], інфільтрації еозинофілами та експресією різних цитокінів [19]. Деякими авторами також повідомлялось про незначне або помірне збільшення кількості опасистих клітин. Ці дані показують складний характер патогенезу кропив'янки, який має багато особливостей на додачу до вивільнення гістаміну з опасистих клітин дерми [20–22]. Деякі з цих особливостей кропив'янки також проявляються у значній кількості запальних захворювань, таким чином, вони не є специфічними чи діагностично значущими. Тому бажаним є пошук більш конкретних гістологічних біомаркерів для різних підтипів кропив'янки та для диференціації кропив'янки від інших станів <...>

Діагностика кропив'янки

Діагностичний алгоритм при гострій кропив'янці

Гостра кропив'янка зазвичай не потребує діагностичного алгоритму, оскільки вона, як правило, має чіткі ознаки. Єдиним винятком є підозра на гостру кропив'янку внаслідок харчової алергічної реакції I типу у пацієнтів із сенсibiliзацією або інших провокуючих факторів, таких як нестероїдні протизапальні засоби. У такому випадку може бути корисною алергічна панель досліджень, а також роз'яснення для пацієнтів, що дозволить уникнути повторного впливу відповідних причинних факторів.

Коментар робочої групи: об'єм обстеження в цьому випадку рекомендуємо визначати за результатами консультації алерголога.

Чи слід проводити загальні діагностичні тести при гострій кропив'янці?		
Ми не рекомендуємо проведення будь-яких загальних діагностичних тестів при гострій спонтанній кропив'янці. (на основі консенсусу)	↓↓	>90% консенсусу

<...>

Отже, важливо пам'ятати, що не всі можливі причинні фактори необхідно досліджувати у всіх пацієнтів, а перший крок в діагностиці — це ретельний збір анамнезу з урахуванням наступних пунктів:

1. Час початку захворювання.
2. Форма, розмір, частота/тривалість і поширеність пухирцевої висипки.
3. Асоційований ангіоневротичний набряк.
4. Асоційовані симптоми, наприклад болі в кістках/суглобах, лихоманка, спазми у животі.
5. Сімейний та особистий анамнез стосовно виникнення пухирців та ангіоневротичних набряків.
6. Індукція фізичними навантаженнями чи вправами.
7. Поява відповідно до пори дня, часу відпочинку, менструального циклу, свят і закордонних подорожей.
8. Поява залежно від вживання певних продуктів харчування або медикаментів (наприклад, НПЗЗ, інгібіторів АПФ).
9. Поява після перенесених інфекцій, стресу.
10. Попередня чи поточна алергія, інфекції, внутрішні/аутоімунні хвороби, шлунково-кишкові розлади або інші порушення.
11. Соціальна та професійна діяльність, дозвілля.
12. Попередня терапія та відповідь на неї, включаючи дозування та тривалість лікування.
13. Попередні діагностичні процедури / результати.

Коментар робочої групи. Хоча дані рекомендації щодо збору анамнезу розроблені для хронічної кропив'янки, ми вважаємо доцільним використання цього алгоритму і для гострої.

Другий крок діагностики — об'єктивне обстеження хворого. Подальші діагностичні дослідження ґрунтуються на анамнезі та результаті огляду пацієнта. Вибір цих діагностичних заходів багато в чому залежить від підтипу кропив'янки, що підсумовується у табл. 4.

Коментар робочої групи: схема 1 видалена, оскільки зображує алгоритм при хронічній кропив'янці

Таблиця 4

Рекомендовані діагностичні тести при частих підтипах кропив'янки

Тип	Підтип	Загальноклінічні діагностичні тести (рекомендовані)	Розширена діагностична програма ¹ (на основі анамнезу) для ідентифікації основних причин або провокуючих факторів і для виключення можливого диференціального діагнозу
Спонтанна кропив'янка	Гостра спонтанна кропив'янка	Немає	Немає ²
Індукована кропив'янка	Холодова кропив'янка	Провокаційний холодовий тест і тест холодового порогу ^{3,4}	Розгорнутий аналіз крові; СРБ і/або ШОЕ; виключення інших хвороб, особливо інфекційних [37] ⁵
	Відстрочена кропив'янка від тиску	Випробування тиском і пороговий тест ^{3,4}	Немає
	Теплова кропив'янка	Провокаційний тепловий тест і тест теплового порогу ^{3,4}	Немає
	Сонячна кропив'янка	УФ і видиме світло з хвилями різної довжини, пороговий тест ³	Виключити інші, індуковані світлом, дерматози
	Симптоматичний дермографізм	Виявлення дермографізму і пороговий тест ^{3,4}	Розгорнутий АК; СРБ і/або ШОЕ
	Вібраційна ангіоедема	Тест з вібрацією ⁴	Немає
	Аквагенна кропив'янка	Провокаційний тест ⁴	Немає
	Холінергічна кропив'янка	Провокаційний і пороговий тест ⁴	Немає
	Контактна кропив'янка	Провокаційний тест ⁴	Немає

Примітки: 1. Залежно від підозрюваної причини. 2. Якщо тільки не вимагає анамнез, наприклад при алергії. 3. Усі випробування виконуються з різними рівнями потенційного тригера для визначення порогу. 4. Деталі проведення провокаційних тестів див. [36]. 5. Згідно з першоджерелом, гостра кропив'янка може виникати на тлі вірусних, паразитарних і бактеріальних інфекцій. Специфічні захворювання включають хворобу Лайма, гепатити, інфекційний мононуклеоз, гострий токсоплазмоз, хелікобактеріоз, ВІЛ.

Коментар робочої групи. Рекомендовані діагностичні тести проводить алерголог. Тому дітей з індукованою гострою кропив'янкою слід скерувати на консультацію до дитячого алерголога.
<...>

Ведення кропив'янки
Основні положення

- Метою лікування є лікування хвороби, поки вона не мине <...>
- Лікування повинно відповідати основним принципам не менше, але й не більше, ніж необхідно. Це може передбачати здійснення «кроку вгору» або «кроку вниз» в алгоритмі лікування відповідно до перебігу захворювання.

Чи має лікування на меті повний контроль симптомів кропив'янки?		
Ми рекомендуємо досягати повного контролю симптомів кропив'янки, максимально зважаючи на безпеку та якість життя кожного окремого пацієнта	↑↑	>90% консенсусу

Виявлення та усунення основних причин та уникнення провокуючих факторів.
Для усунення основної причини точна діагностика є базовою передумовою <...>

Препарати. Якщо ліки є підозрюваною причиною кропив'янки, під час діагностичного пошуку вони повинні бути повністю виключені або замінені іншим класом препаратів, якщо їх застосування є необхідним <...>

Дієтичне харчування. IgE-опосередкована харчова алергія надзвичайно рідко є основною причиною ХСК [90,91]. Якщо алергія встановлена, то конкретні харчові алергени повинні бути максимально виключені з раціону, що призводить до ремісії менш ніж за 24 години. У деяких хворих з ХСК спостерігаються псевдоалергічні реакції (реакції гіперчутливості, не пов'язані з IgE) до природних харчових інгредієнтів та, в деяких випадках, до харчових добавок [90–95]. Дієти, що містять лише низький рівень природних та штучних псевдоалергенів, були досліджені в різних країнах [96]. Також дієта з низьким вмістом гістаміну може полегшити симптоми у цих пацієнтів [97]. Ці дієти є суперечливими і ще не підтверджені у добре продуманих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Якщо дієту використовують для лікування, то її, як правило, потрібно дотримуватися протягом мінімум 2–3 тижнів, поки не буде досягнуто сприятливого ефекту. Однак слід зазначити, що такий вид лікування потребує старанності пацієнта, і показники успіху можуть істотно відрізнятися через регіональні відмінності в харчових та дієтичних звичках. Потрібні подальші дослідження щодо впливу натуральних та штучних інгредієнтів харчових продуктів на виникнення кропив'янки.

Коментар робочої групи. Першоджерела [94,96,97] містять дані, що вказують на покращення стану пацієнтів при використанні елімінаційної дієти (псевдоалергени, продукти, багаті на гістамін). Тому робоча група пропонує рекомендувати пацієнтам з гострою кропив'янкою в гострому періоді виключити продукти-гістамінолібератори (наприклад, малина, полуниця, апельсин, ківі, томати) та продукти із значним вмістом гістаміну (наприклад, шоколад, сири тверді, ковбаси, штучні барвники, квашена капуста).

Оскільки у дітей часто дуже важко визначити причину гострої кропив'янки, доцільно буде рекомендувати батькам уникати таких провокуючих факторів посилення висипу, як тугі резинки та пояси в одязі, фізичні навантаження та тренування, перебування на яскравому сонці.

Симптоматичне фармакологічне лікування

Базовим принципом фармакологічного лікування є досягнення повного зняття симптомів. Іншим загальним принципом фармакотерапії є її використання не менше, але й не більше, ніж необхідно. Таким чином, ступінь та вибір препаратів може змінюватися при перебігу захворювання.

Основна мета симптоматичної терапії полягає у зменшенні впливу медіаторів опасистих клітин, таких як гістамін, ФАТ (фактор активації тромбоцитів) тощо, на органи-мішені. Багато симптомів кропив'янки виникають через, перш за все, дію гістаміну на H1-рецептори, розташовані на ендотеліальних клітинах (пухирі) та на сенсорних нервах (нейрогенні печіння та свербіння). Таким чином, тривале лікування H1-антигістамінними препаратами має вирішальне значення при лікуванні кропив'янки (згідно з доступними надійними науковими даними останніх років). Тривале застосування H1-антигістамінних засобів при ХК підтверджується не тільки результатами клінічних досліджень [99,100], але й механізмом дії цих лікарських засобів, тобто вони є зворотними агоністами з переважною спорідненістю до неактивних H1-рецепторів гістаміну, стабілізують рецептори в цій конформації, зміщуючи рівновагу до неактивного стану.

Однак у процес можуть бути залучені й інші медіатори опасистих клітин (ФАТ, лейкотрієни, цитокіни), і спостерігатиметься яскраво виражений клітинний інфільтрат, який включає базофіли, лімфоцити та еозинофіли [101]. Вони можуть повністю відреагувати на швидке введення кортикостероїдів, але бути відносно резистентними до антигістамінних препаратів.

Ці узагальнені міркування щодо фармакотерапії стосуються усіх форм гострої та хронічної кропив'янки <...>

Антигістамінні препарати використовувалися для лікування кропив'янки з 1950-х років. Антигістамінні препарати першого покоління мають яскраво виражені антихолінергічні ефекти та седативний вплив на центральну нервову систему (ЦНС), взаємодіють з алкоголем та ліками, що впливають на ЦНС, такими як анальгетики, снодійні засоби, седативні засоби та антидепресанти. Вони також можуть перешкоджати швидкій фазі сну (ШРО — швидкого руху очей/англ. REM — rapid eye movement) і впливають на навчання та продуктивність. Погіршення особливо важливе під час виконання багатозадачних та складних сенсомоторних завдань, таких як водіння. У документі GA²LEN [102] наполегливо рекомендується не використовувати антигістамінні препарати першого покоління при алергії, як для дорослих, так і для дітей.

Цю точку зору поділяють керівні настанови BOOЗ ARIA (Алергічний риніт та його вплив на астму; [103]). На підставі достовірних даних про можливі серйозні побічні ефекти застарілих седативних антигістамінних препаратів (повідомляється про смертельні передозування), ми рекомендуємо не застосовувати ці седативні антигістамінні препарати для планового лікування ХК як препарати першої лінії, за рідкісним винятком для місцевостей, де сучасні антигістамінні препарати 2-го покоління недоступні. Побічні ефекти H1-антигістамінних препаратів першого покоління найбільш виражені для прометазину, дифенгідраміну, кетотифену та хлорфенаміну і є добре зрозумілими. Вони проникають через гематоенцефалічний бар'єр, зв'язуються з H1-рецепторами в ЦНС та перешкоджають нейромедіаторному впливу гістаміну. Дослідження з допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) документують їх проникнення в мозок людини і надають новий критерій, згідно з яким зайнятість H1-рецепторів ЦНС може бути безпосередньо пов'язана з впливом на функцію ЦНС [104].

Розвиток сучасних антигістамінних препаратів другого покоління призвів до створення лікарських засобів, які не мають седативного ефекту взагалі або ж мінімальний, і не мають антихолінергічної дії. Проте два ранні препарати 2-го покоління, астемізол і терфенадин, які, по суті, були проліками, піддавалися метаболізму в печінці, щоб стати повністю активними, мали кардіотоксичний ефект, якщо їх перетворення було заблоковане при одночасному застосуванні інгібіторів ізоферменту цитохрому P450 (CYP) 3A4, таких як кетоконазол або еритроміцин. Цих двох препаратів зараз немає в доступі у більшості країн, і ми рекомендуємо, щоб вони не використовувались.

Подальший прогрес безпеки антигістамінів був досягнутий протягом останніх кількох десятиліть з появою великої кількості новітніх сучасних антигістамінних препаратів другого покоління [104]. Не всі антигістамінні препарати були спеціально протестовані при кропив'янці, але наявні численні дослідження, що стосуються неседативних антигістамінних засобів, таких як цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, ебастин, рупатадін і біластин. Сучасні антигістамінні препарати другого покоління слід розглядати як симптоматичну терапію першої лінії при кропив'янці у зв'язку з їхнім надійним профілем безпечності. Проте сучасні, правильно організовані клінічні дослідження, що порівнюють ефективність та безпеку сучасних H1-антигістамінних препаратів другого покоління при кропив'янці, в значній мірі відсутні <...>

Існують дослідження, які демонструють переваги більш високих доз антигістамінних препаратів 2-го покоління в окремих пацієнтів [105–107], такі ж результати у попередніх досліджень з використанням антигістамінних засобів першого покоління [108,109]. Це перевірено в дослідженнях з використанням чотириразово збільшених, порівняно з рекомендованими, доз біластину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадину, левоцетиризину та рупатадіну [105,106,110–113].

Таким чином, ці дослідження показують, що більшість хворих з кропив'янкою, яка не піддається лікуванню стандартними дозами, матимуть переваги від високих доз антигістамінних препаратів. Сучасні антигістамінні препарати 2-го покоління в ліцензованих дозах — терапія першої лінії при кропив'янці, а в збільшених дозах — терапія другої лінії <...>

Інші терапевтичні можливості для антигістамін-рефрактерних пацієнтів <...>

На даний момент топічні кортикостероїди часто та успішно застосовуються при багатьох алергічних захворюваннях, але при кропив'янці місцеві стероїди не допомагають (за винятком кропив'янки від тиску на підошвах як альтернативна терапія з низьким рівнем доказових даних). Застосування системних кортикостероїдів вимагає дозування від 20 до 50 мг/день за преднізоном, з неминучим виникненням побічних ефектів при тривалому лікуванні. Існує наполеглива рекомендація проти тривалого застосування кортикостероїдів поза спеціальними клініками. Слід зазначити, що, залежно від країни, стероїди також не зареєстровані для лікування ХК (наприклад, у Німеччині преднізолон зареєстрований лише для лікування гострої кропив'янки). Однак при гострій кропив'янці та загостреннях ХСК короткий, тобто не більше 10 днів, курс пероральних кортикостероїдів, може сприяти зменшенню тривалості/активності захворювання [139,140]. Незважаючи на це, належно спланованих РКД не вистачає <...>

Коментар робочої групи. Враховуючи відсутність чітких доз щодо використання кортикостероїдів у дітей та дозування по преднізону, робоча група дає нижченаведене посилання на першоджерело, що містить чіткі рекомендації.

Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. Paul Schaefer, MD, PhD, University of Toledo College of Medicine and Life Sciences, Toledo, Ohio

У важких випадках для контролю симптомів можуть бути додатково використані кортикостероїди, такі як преднізон або преднізолон, у дозі 0,5–1 мг/кг/добу курсом від трьох до 10 днів.

The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update

Хоча антигістамінні препарати в дозах, збільшених до 4-х разів від рекомендованих виробниками, контролюють симптоми у більшості пацієнтів з кропив'янкою в загальній практиці, альтернативні методи лікування необхідні для решти пацієнтів, які не піддаються лікуванню. Перш ніж перейти до альтернативної терапії, рекомендується зачекати 1–4 тижні, щоб забезпечити повну ефективність.

Лікування особливих груп населення

Діти. Багато клініцистів використовують перше покоління седативних H1-антигістамінних засобів як препарати першого вибору при лікуванні дітей з алергією, враховуючи, що профіль безпеки цих препаратів більш вивчений, ніж у сучасних H1-антигістамінних препаратів 2-го покоління, завдяки більш тривалому досвіду роботи з ними. Також використання сучасних H1-антигістамінних препаратів 2-го покоління офіційно не дозволене для лікування дітей віком до 6 місяців у багатьох країнах, тоді як рекомендації щодо H1-антигістамінних препаратів першого покоління іноді є менш обґрунтованими, оскільки ці ліки були дозволені для використання в той час, коли кодекс клінічної практики фармацевтичної промисловості був менш суворим. Як наслідок, багато лікарів вибирають антигістамінні препарати 1-го покоління, які, як зазначено вище, мають нижчий рівень безпечності порівняно із сучасними H1-антигістамінними препаратами 2-го покоління. Авторська група висловила наполегливу рекомендацію, щоб запобігти використанню антигістамінних препаратів першого покоління у дітей та підлітків. Таким чином, для дітей рекомендується така сама терапія першої лінії, як і для дорослих (з урахуванням маси тіла та віку). Необхідно використовувати препарати тільки з доведеною ефективністю та безпечністю в педіатричній популяції. У дітей було добре вивчено цетиризин [158], дезлоратадин [159,160], фексофенадин [161], левоцетиризин [162], рупатадин [163], біластин [164] і лоратадин [158], їх безпечність підтверджувалася тривалий час. Крім того, вибір сучасних H1-антигістамінних препаратів 2-го покоління у дітей залежить від віку та доступної лікарської форми, оскільки не всі вони доступні у формі сиропу або швидко розчинної таблетки, що підходить дітям. Наймолодший дозволений вік для застосування препаратів також відрізняється залежно від країни. Усі подальші кроки повинні ґрунтуватися на індивідуальних висновках та бути ретельно обміркованими, оскільки підвищення дози антигістамінних препаратів та подальші варіанти терапії недостатньо вивчені у дітей <...>

Коментар робочої групи

1. Враховуючи відсутність на території України зареєстрованих антигістамінних препаратів 2-го покоління для дітей до 6 місяців, ми рекомендуємо госпіталізацію у випадку розвитку кропив'янки у дитини до 6 місяців з введенням антигістамінних препаратів 1-го покоління (супрастин) в/в за необхідності.

2. Інші показання до госпіталізації (наказ МОЗ України №916 від 30.12.2015 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію). Копія з екрану 7.12.2018 http://old.moz.gov.ua/docfiles/dn_20151230_0916dod_ukr.pdf):

в педіатричний стаціонар:

- генералізована кропив'янка;
- генералізована кропив'янка з ангіоневротичним набряком;
- у відділення реанімації та інтенсивної терапії:
- ангіоневротичний набряк з локалізацією в ділянці гортані;
- анафілаксія.

3. Дитина може бути госпіталізована при занепокоєнні батьків.

4. Рекомендуємо за неефективності терапії спонтанної гострої кропив'янки протягом 6 тижнів / або при чотириразовому збільшенні дози АГП / або занепокоєнні батьків скерувати пацієнта на консультацію до дитячого алерголога.

Важливо: Оскільки це глобальна настанова, ніяких коментарів щодо дозволу препаратів, зазначених для лікування кропив'янки, не надано. Обов'язком лікаря є дотримання відповідних місцевих правил.

Подяка

Лікарям та фахівцям, які зробили внесок у розробку цього перегляду та оновлення керівних настанов шляхом активної участі в демократичному процесі та обговоренні в рамках 5-го Міжнародного консенсусу з питань кропив'янки 2016 року.

Усім національним спільнотам за фінансування своїх делегатів.

Тамарі Дорр за її значну допомогу в підготовці настанови (мовою оригіналу).

GA2LEN-UCARE-Мережа (www.ga2len-ucare.com).

Використані джерела

The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1417—1426.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427—1443.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868—887.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014;69(7):e1—29.
5. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument. 2009 [cited 12 January 2015]; Available from: <http://www.agreetrust.org/>
6. Higgins JPT, Green S, Cochrane C. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2011 [cited; Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*; 64(4):395—400.
8. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, Antonova EN, Balp MM, Zazzali J, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017.
9. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2004;328(7454):1490.
10. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool. In: McMaster University (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015.
11. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401—406.
12. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *Bmj* 1995;311(7001):376—380.
13. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115(3):210—214.
14. Peteiro C, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol* 1989;11(6):528—533. Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved.
15. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011;66(8):1107—1113.
16. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol* 2015;172(5):1294—1302.
17. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynec A, Kita H, Clark P, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2014;44(8):1053—1060.
18. Zuberbier T, Schadendorf D, Haas N, Hartmann K, Henz BM. Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114(1):86—89.
19. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynec A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial wheals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 2014;171(3):505—511.
20. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332(26):1767—1772.
21. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346(3):175—179.
22. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF- α and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 1):307—314.
23. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66(3):317—330.

24. Baiardini I, Braidò F, Bindslev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, et al. Recommendations for assessing patient — reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy* 2011;66(7):840 — 844.
25. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Bauer A, Rueff F, et al. H1-antihistamine — refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought — first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy* 2017;47(5):684 — 692.
26. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol* 2016;174(4):892 — 894.
27. Maurer M, Abuzakouk M, Berard F, Canonica W, Oude Elberink H, Gimenez-Arnau A, et al. The Burden of Chronic Spontaneous Urticaria Is Substantial: Real-World Evidence From ASSURE-CSU. *Allergy* 2017.
28. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136(2):197 — 201.
29. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;58(7):621 — 623.
30. Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Morelo Torres C. Direct Medical Costs of Chronic Urticaria in a Private Health Organization of Buenos Aires, Argentina. *Value Health Reg Issues* 2016;11:57 — 59.
31. Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2015;16(4):313 — 321.
32. Graham J, McBride D, Stull D, Halliday A, Alexopoulos ST, Balp MM, et al. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Pharmacoeconomics* 2016;34(8):815 — 827.
33. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87(3):196 — 205.
34. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(6):1772 — 1781 e1771.
35. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res* 2017; 6:1095. Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved.
36. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016;71(6):780 — 802.
37. Maurer M. Cold Urticaria. In: Saini SS, Callen J, editors. *UpToDate*. Massachusetts: Wolters Kluwer Health; 2014.
38. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites — a systematic review. *Allergy* 2016;71(3):308 — 322.
39. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc* 2016;37(1):18 — 22.
40. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(4):295 — 302.
41. Foti C, Netti E, Cassano N, Di Mundo I, Vena GA. Acute allergic reactions to *Anisakis simplex* after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol* 2002;82(2):121 — 123.
42. Ventura MT, Napolitano S, Menga R, Cecere R, Asero R. *Anisakis simplex* Hypersensitivity Is Associated with Chronic Urticaria in Endemic Areas. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160(3):297 — 300.
43. Dionigi PC, Menezes MC, Forte WC. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44(4):286 — 291.
44. Shabrawy RM, Gharib K. *Helicobacter pylori* Infection as a Risk Factor in Patients Suffering from Food Allergy and Urticaria. *Egypt J Immunol* 2016;23(1):67 — 75.
45. Curth HM, Dinter J, Nigemeier K, Kutting F, Hunzelmann N, Steffen HM. Effects of *Helicobacter pylori* Eradication in Chronic Spontaneous Urticaria: Results from a Retrospective Cohort Study. *Am J Clin Dermatol* 2015;16(6):553 — 558.
46. Rasooly MM, Moye NA, Kirshenbaum AS. *Helicobacter pylori*: A significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema. *Nurse Pract* 2015;40(10):1 — 6.
47. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012;148(1):103 — 108.
48. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64(9):1256 — 1268.
49. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013;68(1):27 — 36.
50. Curto-Barredo L, Yelamos J, Gimeno R, Mojal S, Pujol RM, Gimenez-Arnau A. Basophil Activation Test identifies the patients with Chronic Spontaneous Urticaria suffering the most active disease. *Immun Inflamm Dis* 2016; 4(4):441 — 445.
51. Netchiporouk E, Moreau L, Rahme E, Maurer M, Lejtenyi D, Ben-Shoshan M. Positive CD63 Basophil Activation Tests Are Common in Children with Chronic Spontaneous Urticaria and Linked to High Disease Activity. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171(2):81 — 88.
52. Kim Z, Choi BS, Kim JK, Won DI. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann Lab Med* 2016;36(1):28 — 35.
53. Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, Falkencrone S, Grattan CE. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2012; 2(1):19.
54. Gericke J, Metz M, Ohanian T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):1059 — 1061 e1051.

55. Grattan CEH, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clinical and Experimental Allergy* 2003;33(3):337 —341.
56. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008;128(8):1956 —1963. Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved.
57. Saini SS, Omachi TA, Trzaskoma B, Hulter HN, Rosen K, Sterba PM, et al. Effect of Omalizumab on Blood Basophil Counts in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria. *J Invest Dermatol* 2017;137(4):958 —961.
58. Kolkhir P, Andre F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2017;47(1):19 —36.
59. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D -Dimer Plasma Levels Parallel the Clinical Response to Omalizumab in Patients with Severe Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172(1):40 —44.
60. Mlynek A, Zalewska -Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63(6):777 —780.
61. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling -Oberhag A, Staubach P, et al. Comparison and Interpretability of the available Urticaria Activity Scores. *Allergy* 2017.
62. Weller KG, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, Validation and Initial Results of the Angioedema Activity Score *Allergy* 2013;68(9):1185 —1192.
63. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, Metz M, Hawro T, Zuberbier T, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
64. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient -reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1365 —1372, 1372 e1361 —1366 .
65. Martinez -Escala ME, Curto -Barredo L, Carnero L, Pujol RM, Gimenez -Arnau AM. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one -year study. *Acta Derm Venereol* 2015;95(3):278 —282.
66. Abajian M, Curto -Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are Effective in Reducing the Symptoms of Chronic Cold Urticaria. *Acta Derm Venereol* 2016;96(1):56 —59.
67. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2010;162(1):198 —200.
68. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine uposing reduces disease activity in patients with difficult to treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(5):1483 —1485 e1489.
69. Maurer M, Schutz A, Weller K, Schoepke N, Peveling -Oberhag A, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism -results of a randomized placebo -controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
70. Metz M, Schutz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria -results of a randomized placebo -controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
71. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church MK. An improved Peltier effect -based instrument for critical temperature threshold measurement in cold — and heat -induced urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(10):2043 —2045.
72. Schoepke N, Abajian M, Church MK, Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2015;40(4):399 —403.
73. Mlynek A, Vieira dos Santos R, Ardelean E, Weller K, Magerl M, Church MK, et al. A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2013;38(4):360 —366; quiz 366.
74. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse -controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Accepted Article* This article is protected by copyright. All rights reserved.
75. Azkur D, Civelek E, Toyran M, Msrilolu ED, Erkoolu M, Kaya A, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016;37(6):450 —457.
76. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9(3):212 —219
77. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(1 Pt 1):1 —8.
78. Maurer M, Church MK, Weller K. Chronic urticaria in children — still itching for insight. *JAMA Dermatol* 2017;in press .
79. Kuemmerle -Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone -Paut I, Goldbach -Mansky R, Lachmann H, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin -associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):942 —947.
80. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti -inflammatory drug -related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):245 —251.
81. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence -based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):362 —369.
82. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8(Suppl1):6 —14.

83. Henz BM ZT, Grabbe J, Monroe E. Urticaria. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. In: Causes of urticaria: Springer; 1998.
84. Ergon MC, ilknur T, Yucesoy M, Ozkan S. Candida spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(6):740 —743.
85. Zuberbier T, Chantraine Kess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen -free diet in the treatment of chronic urticaria — A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75(6):484 —487.
86. Bruno G., Andreozzi P, U. G. Exercise -induced urticaria — angioedema syndrome: A role in gastroesophageal reflux. In: Vena G. A. PP, editor. Proceedings of the international symposium on urticaria.: Bari. Editrice CSH, Milan; 1998. p. 85 —89.
87. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(4):344 —348 e341.
88. Kounis NG, Kounis GN, Soufras GD. Exercise -induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome. *J Pharmacol Pharmacother* 2016; 7(1):48 —50.
89. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;339(8801):1078 —1080.
90. Zuberbier T, Chantraine -Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen -free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75(6):484 —487.
91. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104(4):369—381.
92. Pfrommer C BR, Vieths S, Ehlers I, Henz BM, Zuberbier T. Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 97(367).
93. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000;55(3):306—308.
94. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, Luger TA, Brehler R. Incremental build-up food challenge a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39(1):116—126.
95. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate -induced repeated episodes of acute urticaria/angio -oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;151(4):898—902.
96. Akoglu G, Atakan N, Kahir B, Kalayci O, Hayran M. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2012;304(4):257—262.
97. Wagner N, Dirk D, Peveling -Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth — low -histamine diet improves chronic spontaneous urticaria — fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;31(4):650—655.
98. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(6):1030 —1032.
99. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009;64(4):605 —612. Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved.
100. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can On -demand Non — sedating Antihistamines Improve Urticaria Symptoms? A Double -blind, Randomized, Single -dose Study. *Acta Derm Venereol* 2013;93(2):168 —174.
101. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008;20(6):709— 716.
102. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev -Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first -generation H(1) -anti-histamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65(4):459 —466.
103. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8 —160.
104. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, Sakamoto S, Matsumoto K, Tashiro M, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission tomography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol* 2011;26(2):133 —139.
105. Kontou -Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine -induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(6):617 —619.
106. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, et al. Double -blind crossover study of high -dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;193(4):324 —327.
107. Kontou -Fili KM, G. Demaka, P. Paleologos, G. Therapeutic effect of cetirizine 2 HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989; 3:23 —25.
108. Wanderer AA, Ellis EF. Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* 1971;48(6):366 —371.
109. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975;55(6):394 —402.
110. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult -to — treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(3):676 —682.
111. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High -dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard -dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo -controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(3):672 —679.
112. Gimenez -Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo — controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(9):1088 —1091.
113. Guillen -Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga -Ontoso E, Guillen -Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta -analysis. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1153 —1165.
114. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo — controlled, dose -ranging study of single -dose omalizumab in patients with H — 1 -antihistamine — refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3):567 -U195.

115. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):202 — 209 e205.
116. Saini SS, Bindslev -Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo -controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135(1):67 — 75.
117. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez -Arnaud A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10):924 — 935.
118. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):101 — 109. Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved.
119. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta — analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(6):1742 — 1750 e1744.
120. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab Treatment in Chronic Inducible Urticaria: A Systematic Review of Published Evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
121. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti -immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154(2):177 — 180.
122. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti -immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63(2):247 — 249.
123. Boyce JA. Successful treatment of cold -induced urticaria/anaphylaxis with anti -IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1415 — 1418.
124. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63(11):1563 — 1565.
125. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010;65(7):931 — 932.
126. Krause K, Ardelean E, Kessler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Antihistamine — resistant urticaria factitia successfully treated with anti -immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2010;65(11):1494 — 1495.
127. Bindslev -Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010;65(1):138–139.
128. Staubach P, Metz M, Chapman -Rothe N, Sieder C, Brautigam M, Canvin J, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine -resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X -ACT, a randomized controlled trial. *Allergy* 2016;71(8):1135–1144.
129. Maurer M, Sofen H, Ortiz B, Kianifard F, Gabriel S, Bernstein JA. Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(6):1056–1063.
130. Maurer M, Kaplan A, Ros?n K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, et al. The XTEND -CIU study: long term use of Omalizumab in Chronic Idiopathic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017;in press .
131. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150(3):288–290.
132. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo — controlled, dose -ranging study of single -dose omalizumab in patients with H — 1 -antihistamine — refractory chronic idiopathic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128(3):567 — U195.
133. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, et al. Anti -inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98(5):800–804.
134. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007;150(4):509–518.
135. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double — blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2): 365–372.
136. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double -blind, randomized, placebo -controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):705–709.
137. Kulthanan K, Chaweeikulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta -analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;in press .
138. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26(4):409–413.
139. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76(4):295–297. Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved.
140. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a Short Course of Oral Prednisone in Antihistamine — Resistant Chronic Urticaria: A Retrospective Analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20(5):386–390.
141. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy* 2017;47(6):710–718.
142. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti -TNF — alpha. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119(3):752–754.
143. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138(1):101–106.

144. Dawn G, Urcelay M, Ah -Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high -dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003;149(4):836–840.
145. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D, et al. Low -dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(7):237–242.
146. Mitzel -Kaoukhov H, Staubach P, Muller -Brenne T. Effect of high -dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy -resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(3):253–258.
147. Bangsgaard N, Skov L, Zachariae C. Treatment of Refractory Chronic Spontaneous Urticaria with Adalimumab. *Acta Derm Venereol* 2017;97(4):524–525.
148. Sand FL, Thomsen SF. TNF -Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy (Cairo)* 2013;2013 .
149. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985;65(5):449–450.
150. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CEH. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in anti-histamine -resistant symptomatic dermatographism: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(5):752–757.
151. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008;88(3):247–251.
152. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980;35(2):139–141.
153. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double -blind study. *Acta Derm Venereol* 1977;57(4):369–370.
154. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low -dose and high — dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988;177(5):287–291.
155. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989;120(3):403–408.
156. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(6):1289–1298.
157. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment -resistant chronic urticaria with elevated d -dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010 ;152(4):384–389.
158. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB, et al. Randomized, placebo -controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2017;38(3):222–230.
159. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(5):534–540.
160. Gupta SK, Kantesaria B, Banfield C, Wang Z. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(2):174–184. Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved.
161. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, Bachert C, Hedlin G, Wahn U, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis--a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(3):253–260.
162. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spicak V, Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155(4):367–378.
163. Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaria E, Izquierdo I, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2 — 11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(1):55–61.
164. Novak Z, Yanez A, Kiss I, Kuna P, Tortajada -Girbes M, Valiente R, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(5):493–498.
165. Weber -Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26(1):19–23.
166. Schwarz EB MM, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta -analysis. *Drug Saf* 2008;31(9):775–788.
167. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(2):407–412.
168. Gonzalez -Medina M, Curto -Barredo L, Labrador -Horillo M, Gimenez -Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(5):e245 -e246.
169. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and Safe Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab in a Woman during Two Consecutive Pregnancies. *Case Rep Med* 2015; 2015

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титольної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

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

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунки, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

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

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

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

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

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишаються незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин и не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

РИНОЖЕРМІНА

RINÖGERMINA®

БІОЛОГІЧНИЙ БАР'ЄР ПРОТИ ПАТОГЕНІВ

Streptococcus salivarius 24SMBc
Streptococcus oralis 89a

Показання:

- Для лікування та профілактики інфекцій носа-горла-евстахієвих труб (отит, риносинусит, аденоїдит)¹
- Для зниження частоти рецидивів
- Для підвищення рівнів клінічного видужання

Після:

- Лікування антибіотиками
- Лікування місцевими антисептиками
- Для відновлення нормального сапрофітного навантаження слизової оболонки

ПЕРШИЙ НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ ДЛЯ БАКТЕРІОТЕРАПІЇ*

ЗАСТОСУВАННЯ:

По 2 впрыскування в кожную ніздрю
2 рази на добу протягом 7 днів
повторюючи лікування протягом
щонайменше 3 місяців

Мінімум 10 мільярдів КУО на дозу



Сертифікат №PR.143-19 від 04.02.2019 р. дійсний до 03.02.2024.
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом
хірургії голови та шиї ІФНМУ, д.м.н., професор Попович В.І.

1. Marchisto P. et al. Streptococcus salivarius 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Dec;34(12):2377-83 (Marchisto і ін., Streptococcus salivarius 24SMBc введення у вигляді назального спрею для профілактики гострого середнього отиту у схильних до отиту дітей. Європейський журнал Клінічна Мікробіологія та Інфекційні хвороби, 2015, грудень; 34(12):2377-83).

Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Інформація про медичний виріб розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також яка розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: DMG Italia S.r.l.

* EUROPEAN PATENT EP 3015109A104.05.2016/Європейський патент EP 3015109A1 від 04.05.2016.

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.12.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

ANTIBIOTIC RESISTANCE



3rd INTERNATIONAL CONGRESS

NOVEMBER, 14–15, 2020

**UKRAINE, KYIV, VELYKA ZHYTOMYRSKA STREET, 33,
CHAMBER PLAZA**

ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM