

СУЧАСНА
ПЕДІАТРІЯ
УКРАЇНА

ISSN 2663-7553

1(105)/2020
Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2020

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

07-09 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

26



«ГалиМед»

95 ПІСТИЖИ:

- Міжнародні охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ІСДА

СІМПОЗИУМ НАУКОВОЇ ЗАРПАДІ:

- Зусилля та голарство франків та реабілітаційної медицини
- Міжнародна організація фізичних терапевтів
- Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України»
- Всеукраїнська асоціація клінічних хімії та лабораторної медицини
- Львівська національна медична університет імені Данила Галицького
- Львівське обласне товариство неврологів
- Львівський обласний дитячий неврологічний центр
- Львівський осередок ВГО «Асоціації перинатологів України»
- Львівський осередок української асоціації фахівців ультразвукової діагностики
- Осередок рентгенологів Львівщини
- Рада молодих лікарів Львівщини
- КНП «Інститут дитячої клінічної лікарні м. Львова»
- Школа реабілітаційної медицини УКУ
- Львівський обласний центр громадського здоров'я
- Львівський державний університет світської культури
- Львівський кластер медичного туризму

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:



ПАРТНЕРИ ВИСТАВКИ:



Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:



ТЕМАТИЧНІ РОЗДАМИ ВИСТАВКИ:

- Акушарське, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- У спеціалізованій експозиції «Реабілітація»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 07 квітня** Всеукраїнське науково-практичне конференційне неврологічне виставля – нові тенденції в діагностиці та лікуванні з помилі індивідуального підходу
- 07 квітня** Інформаційна конференція «Актуальні аспекти діяльності медичних лабораторій в умовах реформуваних медичної галузі. Своєчасне забезпечення якості лабораторних послуг»
- 07 квітня** Соціальні можливості молодих лікарів – запорука професійного розвитку
- 08 квітня** Всеукраїнське науково-практичне конференційне «Репродуктивні аспекти гінекологічної патології»
- 08 квітня** Інформаційна конференція «Сучасні аспекти нейрореабілітації в умовах медичної реформи 2020»
- 08 квітня** Конференція «Проблематика формування реабілітаційних команд у різних регіонах України»
- 08 квітня** Простий шлях до кращого: підготовка клінік до виходу на ринок медичного туризму: практичні кейси
- 08 квітня** Семінар «Нові технології в променевій діагностиці»
- 09 квітня** Інформаційна конференція «Дитяча неврологія: актуальні аспекти діагностики та лікування»
- 09 квітня** «Дитяча неврологія: актуальні аспекти діагностики та лікування»
- 09 квітня** Інформаційна конференція «Дитяча неврологія: актуальні аспекти діагностики та лікування»

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

S SCHONEN

ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЕФЕКТ*

ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ*

ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ*

Флікс^{Flix}

Спрей назальний, суспензія
Мометазону фуurato 50 мкг



ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ:**

- алергічного риніту з 2-х років
- гострого та загострення хронічного риносинуситу

ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ:

- сезонного алергічного риніту

Інформація про лікарський засіб • ФЛІКС • спреї назальні, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз)

ФЛІКС • Склад: діюча речовина: мометазону фуurato; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуurato моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуurato; допоміжні речовини. **Лікарська форма.** Спреї назальні, суспензія 0,05% по 9 г або 18 г у поліетиленовому флаконі з насосом-дозатором. **Фармакотерапевтична група.** Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. Побічні реакції. Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, висихання в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота, та ін. Термін придатності. Для флаконів місткістю 9 г – 2 роки, для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25°С у недоступному для дітей місці. Не заморожувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АБДІ БІРАХІМ Ілч Санай ве Тіджарет А.Ш., Туреччина. **Заявник.** Дельта Медікел Промоушз АГ, Швейцарія. **Р.П. МОЗ України:** UA/13463/01/01. Наказ МОЗ №1438 від 24.06.2019.

Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товарні знаки «Дельта Медікел Промоушз АГ». Представництво «Дельта Медікел Промоушз АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 • DMUA.Flix.19.09.01.

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

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
D.O. BAKHTIYAROVA

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 of 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

Abaturov 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)
Geppe N.A. (Moscow, Russia)
Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus von Voss (Munich, Germany)
Dudnik V.M. (Vinnitsya, 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)
Pilossoff 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.2 from 12.02.2020

Passed for printing 26.02.2020

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://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13.95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.27.02/01 from 27.02.2020
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, 2020
© Bakhtiyarova D.O., 2020

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

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

Kyiv 2020

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

Черньшова 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)
Валделієне Л. (Каунас, Литва)
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)
Волоха А.П. (Київ, Україна)
Гепше Н.А. (Москва, Росія)
Горюченко 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)
Пилософ В. (Софія, Болгарія)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)
Пузієвич-Змонарська 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)
Хаджипанас 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 12.02.2020, протокол №2

Підписано до друку 26.02.2020 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 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 27.02/01 від 27.02.2020
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», 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, 2020

© Бахтіярова Д.О., 2020

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

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

Київ 2020

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

1(105)/2020

ЗМІСТ

CONTENT

ПОЗИЦІЙНИЙ ЛИСТ

Офіційна позиція ГС «Українська Академія
Педіатричних спеціальностей»
Щодо ситуації, яка склалась навколо спалаху
нового коронавірусу COVID-19

7 **Official Statement of Ukrainian Academy
of Pediatric Specialties**
About the actions of doctors and parents
during the COVID-19 outbreak

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гнедько Т.В., Сердюченко Н.С.
Перинатальные риски и профилактика
нарушений развития тазобедренных
суставов у недоношенных детей

9 **Gnedko T.V., Serdyuchenko N.S.**
Perinatal risks and prevention
of hip disorders in premature babies

Ошлянська О.А., Остапенко Ю.Ю.,
Чайковський І.А.
Профілактика порушень функціонального
стану серцево-судинної системи у дітей
з дисплазією сполучної тканини

17 **Oshlyanskaya E.A., Ostapenko Yu.Yu.,
Tchaikovsky I.A.**
Prevention of disorders of the functional state
of the cardiovascular system in children
with connective tissue dysplasia

Марушко Ю.В., Злобинець А.С., Гищак Т.В.
Характеристика перебігу хронічного
гастродуоденіту у поєднанні з первинною
артеріальною гіпертензією у дітей залежно
від забезпечення організму магнієм

25 **Marushko Yu.V., Zlobynets A.S., Hyshchak T.V.**
Characteristics of the course of chronic
gastroduodenitis in combination with primary
arterial hypertension in children depending
on the supply of magnesium

Буднік Т.В.
Епідеміологія антибактеріальної резистентності
у дітей з інфекцією сечової системи:
її динаміка за 2009–2019 рр. та вплив
на перебіг захворювання

32 **Budnik T.V.**
Epidemiology of antibacterial resistance
in children with urinary tract infection:
dynamics for 2009–2019 and its impact
on the disease course

Єфанова А.О., Мишина Н.В.
Синдром зригування у дітей раннього віку:
діагностика і корекція

38 **Yefanova A.A., Mishina N.V.**
Regurgitation syndrome in young children:
diagnosis and correction

Лісецька І.С.
Стан гігієни ротової порожнини та рівень
гігієнічних знань у підлітків із катаральним
гінгівітом та хронічним гастродуоденітом

43 **Lisecka I.S.**
Oral hygiene and hygiene knowledge
in adolescents with catarrhal gingivitis
and chronic gastroduodenitis

ЧИ ЗАПІДОЗРИТЕ ВИ РІДКІСНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ У СВОГО ПАЦІЄНТА?



СПАДКОВЕ ПОРУШЕННЯ НАКОПИЧЕННЯ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ (ГАГ), ЩО ПРИЗВОДИТЬ ДО ПРОГРЕСУЮЧИХ УСКЛАДНЕНЬ З БОКУ СУГЛОБІВ І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

СИМПТОМИ ЛЕГКОЇ ФОРМИ МПС І У ДІТЕЙ*

Затримка росту, помутніння рогівки, хронічні інфекції дихальних шляхів, порушення сну

Тугорухливість суглобів
Біль у суглобах

Рецидивуючі грижі

Кітцеподібні кисті, контрактура пальців у вигляді спускового гачка
Синдром зап'ястного каналу



ТЯЖКА ФОРМА ЗАХВОРЮВАННЯ У НЕМОВЛЯТ:

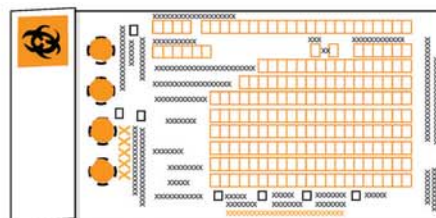
Кіфоз/Дисплазія скелету
Гідроцефалія
Когнітивні порушення

NB

*Відсутність одного із наведених симптомів не виключає ймовірність захворювання

✓ ВСТАНОВИТИ ДІАГНОЗ МПС І ДОПОМОЖЕ АНАЛІЗ ЗА МЕТОДОМ СУХОЇ ПЛЯМИ КРОВІ (DBS):

➤ Швидко ➤ Легко ➤ Безкоштовно для пацієнта



✓ З ПИТАНЬ ДІАГНОСТИКИ ЗВЕРНІТЬСЯ ДО:**

Ярослав Загоруй
+38 (050) 358-42-14
Ігор Нагребецький
+38 (050) 382-37-84

**Вартість дзвінка згідно за тарифами Вашого оператора зв'язку

1. Muenzer J et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics 2009;123:19-29.

2. Cimaz R, Coppa GV, Kone-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. Pediatr Rheumatol Online J. 2009;7:18.

ОГЛЯДИ

*Охотнікова О.М., Кваченюк О.Г.,
Мелліна К.В., Поночевна О.В.*

**Еозинофільний грануломатоз з поліангітом:
сучасний погляд на патогенез та лікування
(літературний огляд)**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Осырчук Д.В., Хильфанова А.М.

**Hyper IgE syndrome associated
with novel DOCK8 heterozygous mutation:
a case report**

*Макеева Н.И., Одинец Ю.В.,
Поддубная И.Н., Чайка К.*

**Применение сульфасалазина в лечении
иммуноглобулин А (IgA)-васкулита
в педиатрической практике**

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

Мищенко О.Я.

**Препарати з екстрактом плюща
для лікування кашлю при бронхіті у дітей**

Назаров К.Ю.

**Напруження адаптаційно-компенсаторних
реакцій під час гострих респіраторних інфекцій
у дітей як фактор нейровегетативних дисфункцій**

Гляделова Н.П., Козачук В.Г.

**Фитотерапевтические препараты в терапии
острых респираторных инфекций у детей**

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Діагностика нейтропеній у дітей.

Клінічна настанова, заснована на доказах

УВАГА!

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

REVIEWS

49 *Okhotnikova O.M., Kvacheniuk O.H.,
Mellina K.V., Ponochevna O.V.*

**Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis:
modern view on pathogenesis and treatment
(literature review)**

CLINICAL CASE

63 *Осырчук Д.В., Хильфанова А.М.*

**Гіпер-IgE синдром, пов'язаний із новою
гетерозиготною мутацією DOCK8:
клінічний випадок**

66 *Makieieva N., Odinets Yu.,
Poddubnaya I., Chaika K.*

**The use of sulfasalazine in the treatment
of immunoglobulin A (IgA) vasculitis
in pediatric practice**

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

70 *Mishchenko O.Ya.*

**Preparations with ivy extract for the treatment
of cough with bronchitis in children**

76 *Nazarov K.Yu.*

**Tension of adaptive-compensatory reactions
in children with acute respiratory infections
as a factor of neuro-vegetative dysfunctions**

82 *Gliadelova N.P., Kozachuk V.G.*

**Phytotherapeutic medicines in the treatment
of acute respiratory infections in children**

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

89 **Diagnosis of Neutropenia in Children.**

Evidence-based clinical guidelines

Офіційна позиція
ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»
Щодо ситуації, яка склалась навколо спалаху нового
коронавірусу COVID-19

Марина Маменко, Іванна Романкевич, Олександр Катілов, Олексій Риков,
Станіслава Гапонова, Федір Лапій, Маріне Георгіянц

Марина Маменко, д.мед.н., проф., 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»

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

Маріне Георгіянц, д.мед.н., проф., проректор, професор кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії ХМАПО, голова комітету дитячої анестезіології та інтенсивної терапії Асоціації анестезіологів України

Станіслава Гапонова, завідувач дитячої поліклініки ММ «Добробут», член правління ГО «Центральноукраїнська Академія Педіатрії», член правління 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»

Олексій Риков, медичний директор з педіатрії ММ «Добробут», голова правління ГО «Центральноукраїнська академія педіатрії», голова комітету вторинної педіатрії ГС «Українська академія педіатричних спеціальностей»

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

Офіційна позиція щодо ситуації, яка склалась навколо спалаху нового коронавірусу COVID-19. На основі оновленої офіційної інформації Українська Академія Педіатричних спеціальностей сформулювала рекомендації для батьків, які стосуються особливостей поведінки в умовах спалаху COVID-19 інфекції, та лікарів щодо основних підходів у її лікуванні.

Ключові слова: COVID-19, спалах, діти.

Official Statement of Ukrainian Academy of Pediatric Specialties about the actions of doctors and parents during the COVID-19 outbreak

Marina Mamenko, Ivanna Romankevch, Alexander Katilov, Olexsiy Rikov, Stanislava Gaponova, Fedir Lapiy, Marine Georgianz

The official position is dedicated to the situation surrounding the outbreak of the new coronavirus COVID-19. Ukrainian Academy of Pediatric Specialties made recommendations for parents, regarding their specific actions during the outbreak of COVID-19 infection, and physicians, regarding the main approaches to its treatment based on updated official information.

Key words: COVID-19, children, outbreak.

Останнім часом увага прикута до ситуації в Китаї та інших країнах, спричиненої спалахом нового коронавірусу COVID-19. Із 3 березня 2020 року Україна увійшла до переліку країн, в яких зареєстровано випадок інфекції, спричиненої COVID-19. Тому ми вважаємо своїм обов'язком висловити позицію щодо COVID-19.

Грунтуючись на оновленій інформації з офіційних джерел, ми сформулювали рекомендації для лікарів первинної ланки та батьків щодо поведінки в умовах спалаху COVID-19.

Для батьків:

1. Якщо Ви з дитиною або без неї опинилися в районах, де повідомляється про випадки зараження, або Ви були у безпосередньому контакті з людьми, у яких було підтверджено інфікування COVID-19, поінформуйте про це свого лікаря-педіатра або сімейного лікаря по телефону та залишайтеся вдома в ізоляції.
2. негайно зверніться до лікаря тільки якщо у Вашої дитини є виражена задишка (часте та утруднене дихання з відчуттям нестачі повітря).
3. Якщо у Вас є сумніви щодо можливості зараження Вашої дитини, не приводьте її до закладу охорони здоров'я, в тому числі швидкої допомоги. Зверніться до свого лікаря або медичного закладу по телефону.
4. Часто мийте руки та змушуйте дитину мити їх також, особливо після повернення додому або контакту з іншими людьми, використовуючи воду та мило, не менше 20 секунд. Якщо немає можливості помити руки з милом, використовуйте спиртовий антисептик (не менше 60% алкоголю).
5. Застосуйте такий самий підхід, що й для профілактики інших ГРВІ та грипу, а саме: тримайте відстань не менше 1 метра від людей, які кашляють, чхають або мають лихоманку.

6. Якщо Ваша дитина має прояви застуди, залиште її вдома та не відправляйте до школи або дошкільного закладу.
7. Під час кашлю та чхання відвертайте голову від людей, що знаходяться поряд з Вами, прикривайте обличчя носовою хустинкою, серветкою або ліктем і навчіть цьому свою дитину.
8. Регулярно проводьте вологе прибирання та очищуйте поверхні за допомогою спиртових розчинів або рідини на основі хлору.
9. Особливою увагу слід приділити дитячим іграшкам.
10. Використовуйте медичну маску лише у випадку, якщо Ви є хворими, або якщо у Вас є грипоподібні симптоми чи ознаки застуди, особливо якщо вдома є діти.
11. Обережно вилучайте використані маски та зберігайте їх у закритому контейнері.
12. Якщо Ваша дитина страждає на хронічне захворювання, зверніться до лікаря за появи будь-яких ознак застуди.
13. Застосуйте симптоматичне лікування у вигляді активної гідратації дитини (часте пиття дрібними порціями), контролю температури тіла з використанням жарознижувальних препаратів у разі необхідності, до консультації з лікарем.
14. Не використовуйте противірусні препарати без попереднього консультування з лікарем.
15. Якщо Ваша дитина здорова, не відвідуйте місця масового скупчення людей, уникайте контакту з людьми, які мають ознаки застуди, та уникайте переохолодження.
16. Не вагайтесь звертатись до лікаря для отримання додаткової інформації.

Для лікарів важливою інформацією є наступна:

1. Випадки інфекції, спричиненої COVID-19, у дітей є рідкісними. Не зареєстровано жодного випадку смерті у дітей віком 0–9 років, показник летальності дітей віком 10–19 років склав 0,2%.
2. Основними факторами ризику розвитку важкого перебігу інфекції, спричиненої COVID-19, є старший вік, наявні супутні соматичні хвороби та стани, короткий інтервал від появи початкових симптомів до задишки (за результатами аналізу ситуації у дорослих).
3. У більшості хворих початковим симптомом була лихоманка, у 50% випадків — високофебрильна.
4. Ураження легень при інфекції, спричиненій COVID-19, характеризується розвитком вірусної пневмонії, з появою множинних інфільтративних тіней різної форми в обох легенях, а також змінами за типом «матового скла».
5. **Перевіреного та схваленого лікування інфекцій, спричинених COVID-19, наразі не існує.**
6. **Лікування COVID-19 має симптоматичний характер.**
7. **Рання респіраторна підтримка полегшує одужання та покращує прогноз.**
8. Використання системних глюкокортикоїдів не показало значних переваг для пацієнтів.
9. В окремих критичних випадках застосовувалось уведення препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну.
10. Існують окремі повідомлення про використання анти-ВІЛ-препаратів (АРТ) для лікування інфекції, спричиненої COVID-19.
11. **Не слід призначати препарати та інші лікарські засоби з профілактичною та лікувальною метою, що не мають доведеного противірусного ефекту щодо COVID-19 згідно з результатами міжнародних досліджень.**
12. **Закликаємо лікарів не користуватись та не поширювати інформацію, яка не є офіційною, щодо нового COVID-19, попереджати панічні настрої серед населення, запобігати упередженому ставленню до потенційно інфікованих, хворих осіб та за національною ознакою, зберігати лікарську таємницю та поважати права пацієнтів.**

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Age, Sex, Existing Conditions of COVID-19 Cases and Deaths. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Carlos del Rio, Preeti N. Malani (2019). Novel Coronavirus — Important Information for Clinicians. JAMA. Published online February 5, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1490
3. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Prevention & Treatment <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/prevention-treatment.html>
4. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected Interim guidance 28 January 2020.
5. Kui Liu, Yuan-Yuan Fang, Yan Deng, Wei Liu et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chinese Medical Journal. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
6. New Coronavirus — COVID-19. GUIDELINE FOR FAMILIESPOSTER DECALOGO COVID-19_ENG.pdf

УДК 616-728.2-07-036.82.85-053.32

Т.В. Гнедько, Н.С. Сердюченко

Перинатальные риски и профилактика нарушений развития тазобедренных суставов у недоношенных детей

Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):9-16; doi 10.15574/SP.2020.105.9

For citation: Gnedko TV, Serdyuchenko NS. (2020). Perinatal risks and prevention of hip disorders in premature babies. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 9-16. doi 10.15574/SP.2020.105.9

Актуальность исследования обусловлена низким уровнем стартового здоровья у недоношенных детей и высоким риском его утраты при крайней степени незрелости при длительном моделировании внутриутробных условий развития, что требует разработки комплексных технологий раннего прогнозирования и профилактики деформаций опорно-двигательного аппарата.

Цель: определить перинатальные факторы риска и частоту нарушений формирования тазобедренных суставов с учетом гестационного и постконцептуального возраста недоношенных детей в сочетании с оценкой маркеров остеогенеза для прогнозирования и ранней профилактики патологии костной системы.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 120 недоношенных и 20 доношенных детей с анализом перинатальных факторов, данных ультразвукового исследования тазобедренных суставов и оценкой показателей костного метаболизма.

Результаты. У матерей, родивших недоношенных детей с диспластичными тазобедренными суставами, значимо чаще отмечался гестоз ($p=0,013$), хроническая фетоплацентарная недостаточность ($p=0,004$), кольпит ($p=0,004$). При ультразвуковой оценке наиболее часто (84,6%) двусторонняя дисплазия тазобедренных суставов регистрировалась в 36 недель постконцептуального возраста. Разработаны центильные таблицы распределения углов α и β тазобедренных суставов у недоношенных. Более низкий уровень остеокальцина (29,75 (17,96; 35,55) нг/мл, $p<0,05$) отмечался у детей с диспластичными тазобедренными суставами. Разработан метод медицинской профилактики дисплазии тазобедренных суставов у недоношенных, который включал комплексную оценку клинико-лабораторных и инструментальных данных в сочетании с использованием позиционных укладок при оказании медицинской помощи.

Выводы. Перинатальными факторами риска нарушений формирования тазобедренных суставов у недоношенных явились гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность, кольпит у их матерей, гендерная принадлежность к женскому полу. Незрелые тазобедренные суставы выявлены у 63,8% недоношенных детей с преобладанием односторонней локализации справа. Наиболее информативным сроком проведения ультразвуковой оценки состояния тазобедренных суставов у недоношенных является постконцептуальный возраст, соответствующий 36 неделям гестации, или гестационный возраст 35 недель. У недоношенных детей с нарушением формирования тазобедренных суставов установлен более низкий уровень остеокальцина при сохранении физиологической сильной прямой корреляционной связи между показателями кальциевого обмена. Для предупреждения формирования костных деформаций разработан и внедрен в практическую работу эффективный метод медицинской профилактики дисплазии тазобедренных суставов у недоношенных детей.

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 (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: недоношенные дети, тазобедренные суставы, остеокальцин, профилактика.

Perinatal risks and prevention of hip disorders in premature babies

T.V. Gnedko, N.S. Serdyuchenko

National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

The relevance of the study is due to the low level of start-up health in premature children and the high risk of its loss at an extreme degree of immaturity in the long-term simulation of intrauterine development conditions, which requires the development of complex technologies for early prediction and prevention of musculoskeletal deformations.

Purpose. To determine perinatal risk factors and frequency of hip joint formation disorders taking into account gestational and postconceptual age of premature children in combination with evaluation of osteogenesis markers for prediction and early prevention of bone system pathology.

Materials and methods. A comprehensive examination of 120 premature and 20 dead children was carried out with analysis of perinatal factors, data of ultrasonic examination of hip joints and assessment of bone metabolism.

Results. Mothers who gave birth prematurely with dysplastic hip joints were significantly more likely to have gestosis ($p=0.013$), chronic fetoplacental insufficiency ($p=0.004$), colpitis ($p=0.004$). In ultrasonic evaluation, the most common (84.6%) bilateral hip dysplasia was recorded in 36 weeks of postconceptual age. Centric tables of the distribution α and β of the angle of the hip joints in premature joints have been developed. Lower levels of osteocalcin (29.75 (17.96; 35.55) ng/ml, $p<0.05$) was observed in children with dysplastic hip joints. A method of medical prevention of hip dysplasia in premature patients has been developed, which included a comprehensive assessment of clinical-laboratory and instrumental data in combination with the use of positional stacking in the provision of medical care.

Conclusions. Perinatal risk factors of hip joint formation disorders in premature patients were gestosis, chronic fetoplacental insufficiency, colpitis in their mothers, gender in the female sex. Immature hip joints have been detected in 63.8% of premature children with the prevalence of unilateral localization on the right. The most informative period for ultrasonic assessment of hip joint condition in premature patients is postconceptual age corresponding to 36 gestation weeks, or gestational age 35 weeks. Premature children with impaired hip joint formation have lower osteocalcin level while maintaining physiological strong direct correlation between calcium metabolism indices. In order to prevent the formation of bone deformities, an effective method of medical prevention of hip dysplasia in premature children has been developed and introduced into practical work.

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 an 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: premature, hip joints, osteocalcin, prevention.

Перинатальні ризики та профілактика порушень розвитку тазостегнових суглобів у недоношених дітей

Т.В. Гнедько, Н.С. Сердюченко

Національна академія наук Білорусі, м. Мінськ, Республіка Білорусь

Актуальність дослідження обумовлена низьким рівнем стартового здоров'я у недоношених дітей і високим ризиком його втрати при граничному ступені незрілості при тривалому моделюванні внутрішньоутробних умов розвитку, що вимагає розробки комплексних технологій раннього прогнозування і профілактики деформацій опорно-рухового апарату.

Мета: визначити перинатальні фактори ризику і частоту порушень формування тазостегнових суглобів з урахуванням гестаційного і постконцептуального віку недоношених дітей у поєднанні з оцінкою маркерів остеогенезу для прогнозування і ранньої профілактики патології кісткової системи.

Матеріали і методи. Проведено комплексне обстеження 120 недоношених і 20 доношених дітей з аналізом перинатальних факторів, даних ультразвукового дослідження тазостегнових суглобів та оцінкою показників кісткового метаболізму.

Результати. У матерів, що народили недоношених дітей з диспластичними тазостегновими суглобами, значно частіше спостерігався гестоз ($p=0,013$), хронічна фетоплацентарна недостатність ($p=0,004$), кольпіт ($p=0,004$). При ультразвуковій оцінці найчастіше (84,6%) двобічна дисплазія тазостегнових суглобів реєструвалася у 36 тижнів постконцептуального віку. Розроблені центильні таблиці розподілу кутів α і β тазостегнових суглобів у недоношених. Більш низький рівень остеокальцину (29,75 (17,96; 35,55) нг/мл, $p<0,05$) спостерігався у дітей з диспластичними тазостегновими суглобами. Розроблений метод медичної профілактики дисплазії тазостегнових суглобів у недоношених, який включав комплексну оцінку клініко-лабораторних та інструментальних даних у поєднанні із застосуванням позиційних укладок при наданні медичної допомоги.

Висновки. Перинатальними факторами ризику порушень формування тазостегнових суглобів у недоношених є гестоз, хронічна фетоплацентарна недостатність, кольпіт у їхніх матерів, гендерна приналежність до жіночої статі. Незрілі тазостегнові суглоби виявлені у 63,8% недоношених дітей з переважанням однієї локалізації справа. Найбільш інформативним терміном проведення ультразвукової оцінки стану тазостегнових суглобів у недоношених є постконцептуальний вік, що відповідає 36 тижням гестації, або гестаційний вік 35 тижнів. У недоношених дітей з порушенням формування тазостегнових суглобів встановлено більш низький рівень остеокальцину при збереженні фізіологічного сильного прямого кореляційного зв'язку між показниками кальцієвого обміну. Для попередження формування кісткових деформацій розроблений і запроваджений у практичну роботу ефективний метод медичної профілактики дисплазії тазостегнових суглобів у недоношених дітей.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: недоношені, тазостегнові суглоби, остеокальцин, профілактика.

Введение

Недоношенные дети относятся к категории пациентов с низким уровнем стартового здоровья и высоким риском его утраты при крайней степени незрелости. Оказание им медицинской помощи включает лечение имеющихся сочетанных заболеваний и моделирование внутриутробных условий развития. Перинатальная патология у этих детей может заканчиваться как выздоровлением, так и формированием осложнений, хронических заболеваний, включая бронхолегочную дисплазию, ретинопатию недоношенных, перивентрикулярное кровоизлияние с нарушением физического и нервно-психического развития.

Костная система новорожденного характеризуется рядом особенностей: наличием большего количества хрящевой ткани, ретикулярным строением костей, богатой сосудистой сетью в областях шейки кости и значительной толщиной надкостницы [12]. В первые месяцы и годы жизни наряду с интенсивным ростом костного скелета происходит и многократная перестройка структуры костной ткани. Интенсивный рост и одновременное ремоделирование создает для костной ткани совершенно особое положение, при котором она является особо чувствительной к неблагоприятным воздействиям внешних факторов, а именно к нарушениям питания, двигательного режима ребенка, состоянию мышечного тонуса и т.д. [1]. У недоношенных новорожденных напряженные процессы регуляции фосфорно-кальциевого обмена отягощаются гестационной незрелостью органов и общими патологическими реакциями, развивающимися в постнатальном периоде [8,12]. Повышение выживаемости детей с очень и экстремально

низкой массой тела привело к увеличению частоты остеопении у недоношенных новорожденных, которая обратно пропорциональна гестационному возрасту и весу при рождении. Остеопения недоношенных определяется как метаболическое заболевание костей, при котором нарушается их минерализация и рост в результате недостаточного потребления кальция и фосфора после рождения. Дефицит витамина D, наряду с дефицитом кальция и фосфора, является важной причиной метаболических заболеваний костей у недоношенных. После рождения рост кости связан с цикличностью процессов формирования и резорбции кости. Первый год кости растут путем увеличения длины и диаметра, что сопровождается снижением плотности кортикального слоя. Минерализация костной ткани у недоношенных нарушается больше, чем линейный рост костей, что приводит к снижению костной плотности [9]. Определение активности остеогенеза и скорости ремоделирования костной ткани осуществляется посредством количественного анализа ряда биологически активных соединений — регуляторов метаболизма костной ткани в сыворотке крови [16]. У недоношенных детей напряженные процессы регуляции фосфорно-кальциевого обмена осуществляются на фоне гестационной незрелости органов и общих патологических реакций, развивающихся в постнатальном периоде. Ранняя диагностика нарушений костного метаболизма с исследованием маркеров остеогенеза определяет эффективность мероприятий по профилактике деформаций костно-мышечной системы [3].

За 2014–2018 гг. в Республике Беларусь доля рожденных преждевременно стабилизировалась на уровне 4,2–4,4%, выживаемость до

года детей с массой тела менее 1000 г составила 74,7% в 2016 г. и 81,5% в 2018 г. [2,11].

Одной из наиболее распространенных и клинически трудно диагностируемой в неонатальном периоде деформацией опорно-двигательного аппарата является дисплазия тазобедренных суставов (ДТБС), которая сопровождается нарушением их формирования различной степени тяжести [4]. Недостаточная минерализация костной ткани уже в периоде новорожденности может нарушать нормальное развитие и формирование скелета, препятствовать достижению оптимальной, генетически предопределенной пиковой массы и плотности костей в более позднем периоде детства [5].

Для недоношенных детей, особенно с массой тела менее 1500 г, длительное выхаживание в инкубаторе без создания эмбриональной позиции с минимальной ротационной активностью и мышечной гипотонией на фоне физиологической незрелости формирует неблагоприятные условия постнатального развития и созревания костной системы, включая тазобедренные суставы. Данная проблема остается актуальной не только в неонатальном периоде, но и для всех последующих возрастных периодов жизни ребенка. Модуляция развития тазобедренного сустава выражена в течение первого года жизни, что важно для ранней диагностики и лечения. Поэтому в практике очень важно установить диагноз на ранней стадии с применением простых и безопасных методов диагностики для достижения быстрого терапевтического эффекта и минимизации стойкой инвалидности [19]. Внедрение в практику современных методов лучевой визуализации тканей различной плотности способствовало увеличению диагностических возможностей при верификации диагноза патологических состояний перинатального периода, а неинвазивность исследования определила широкое использование у детей неонатального возраста [4].

Скрининг на дисплазию тазобедренного сустава может предотвратить необходимость позднего лечения, которое связано с длительной деформацией тазобедренного сустава, нарушением походки и артритом. Однако ранний скрининг приводит к усилению лечения. Целе направленное ультразвуковое исследование у детей с высоким риском развития дисплазии тазобедренного сустава не только не увеличивало частоту лечения, но и не снижало частоту позднего выявления дисплазии или хирургического вмешательства. На основании имеющих-

ся данных невозможно предложить четкие рекомендации по скринингу тазобедренного сустава у новорожденных. В тех случаях, когда у детей клинически выявляется нестабильное, но не вывихнутое бедро, или при ультразвуковом исследовании выявляется легкая дисплазия тазобедренного сустава, имеются данные о том, что отсрочка лечения на две-восемь недель снижает потребность в лечении без значительного увеличения числа случаев поздней диагностики дисплазии или хирургического вмешательства [22]. Селективный ультразвуковой скрининг должен проводиться у любого ребенка с патологией при клиническом осмотре или у детей с факторами высокого риска (предлежание ягодиц и положительный семейный анамнез). Универсальный ультразвуковой скрининг не продемонстрировал своей полезности в снижении частоты поздней дисплазии. Почти 90% пациентов с легкой нестабильностью тазобедренного сустава при рождении разрешаются спонтанно в течение первых восьми недель, а 96% патологических изменений, наблюдаемых при эхографии, разрешаются спонтанно в течение первых шести недель жизни [24].

Введение сонографии в визуализацию тазобедренного сустава позволило проводить неинвазивное обследование недоношенных новорожденных и таким образом оценивать развитие их тазобедренных суставов. По данным Т. Timmler с соавт., при первом обследовании, проведенном на третьей неделе жизни, было отмечено, что наибольшая частота встречаемости тазобедренного сустава Ia выявлена у новорожденных с наименьшей массой тела, причем вместе с увеличением массы тела частота встречаемости таких тазобедренных суставов уменьшалась, тогда как частота встречаемости тазобедренного сустава IIa типа увеличивалась одновременно. При последующем обследовании не было выявлено статистически значимых различий между тазобедренными суставами [23].

Подходы к профилактике и лечению остеоартроза тазобедренного сустава остаются ограниченными. Последние данные свидетельствуют о том, что низкий вес при рождении и преждевременные роды могут быть факторами риска развития остеоартроза тазобедренного сустава. Это может изменить существующую парадигму профилактики остеоартроза тазобедренного сустава, нацеливаясь на ранние факторы жизни. Имеющиеся данные свиде-

тельствуют о том, что низкий вес при рождении и преждевременные роды связаны с аномалиями формы костей тазобедренного сустава и остеоартрозом тазобедренного сустава, требующим тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, с существенным сопутствующим финансовым бременем [17].

Таким образом, недостаточная минерализация костной ткани в периоде новорожденности может нарушать нормальное развитие и формирование скелета, препятствовать достижению оптимальной, генетически предопределенной, пиковой массы и плотности костей в более позднем периоде детства. Разработка и внедрение комплексных технологий раннего прогнозирования и профилактики деформацией опорно-двигательного аппарата с использованием неинвазивных методов визуализации необходимы для повышения эффективности медицинских мероприятий, минимизации неблагоприятных последствий и профилактики тяжелых исходов.

Цель: определить перинатальные факторы риска и частоту нарушений формирования тазобедренных суставов с учетом гестационного и постконцептуального возраста недоношенных детей в сочетании с оценкой маркеров остеогенеза для прогнозирования и ранней профилактики патологии костной системы.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное обследование 120 недоношенных различного гестационного возраста и 20 доношенных детей. Исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики. Клинический метод включал анализ перинатальных факторов, течение неонатального периода, антропометрические данные осмотра. Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов проводилось специалистами с использованием аппарата Philips HDI 4000 (США) по стандартной методике Graf, включая оценку головки бедренной кости, ядра, костной крыши и костного выступа, а также углов α и β . С целью оценки состояния костного обмена проведено определение и анализ его показателей, включая кальций ионизированный, паратиреоидный гормон, кальцитонин, щелочную фосфатазу и остеокальцин. Биохимические показатели определялись на автоматическом биохимическом анализаторе HITACHI 911, содержание остеокальцина, кальцитонина и паратиреоидного гормона в сыворотке крови — методом ИФА на аппара-

те TECAN. Результаты исследования представлены для нормально распределенных признаков в виде среднего и стандартного квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Если распределение отличалось от нормального, данные представляли медианой (Me), значениями 25-го и 75-го перцентилей ($Me (Q25; Q75)$). Статистический анализ качественных параметров, представленных в виде таблиц частот, в случае независимых подгрупп заключался в поиске сходства или различия между их частотами при помощи критерия χ^2 (при необходимости — с помощью поправки Йетса на непрерывность). Определены корреляционные коэффициенты между содержанием остеокальцина и сроком гестации, кальцием ионизированным, щелочной фосфатазой, кальцитонином, паратиреоидным гормоном, а также кальцитонином и кальцием ионизированным. Корреляционные связи оценивали с учетом значения коэффициента, где слабая корреляционная связь $r \leq 0,25$, умеренная — $0,25 < r < 0,75$ и сильная — $r \leq 0,75$.

Результаты исследований и их обсуждение

Недоношенные родились в сроке гестации $33,70 \pm 2,89$ недели беременности. Масса тела при рождении составила $2041,65 \pm 539,57$ г, длина тела — $43,71 \pm 3,92$ см, окружность головы — $30,54 \pm 2,64$ см, окружность груди — $28,47 \pm 2,87$ см. Мальчиков было 44%, девочек — 56%. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила $6,58 \pm 1,79$ (2–8) балла, на пятой минуте — $7,78 \pm 0,69$ (4–9) балла. В отделение анестезиологии, реанимации с палатами для новорожденных детей было переведено 44% младенцев, где они находились $Me = 13$ (6–24) койко/дней. Средняя продолжительность стационарного лечения в специализированных отделениях для новорожденных составила $Me = 20$ (16–45) койко/дней. Доношенные родились в сроке гестации $38,91 \pm 1,03$ недель беременности или $272,68 \pm 7,50$ суток. Мальчиков было 45%, девочек — 55%. Масса тела при рождении обследованных детей составила $3180,5 \pm 801,72$ г, длина тела — $50,84 \pm 3,83$ см, окружность головы — $33,84 \pm 1,86$ см, окружность груди $33,84 \pm 1,86$ см. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила $7,89 \pm 0,46$ (6–8) балла, на пятой минуте — $8,11 \pm 0,32$ (8–9) балла. Средняя продолжительность стационарного пребывания составила $Me = 9$ (6–17) койко/дней.

На основании комплексного исследования недоношенных новорожденных различного гестационного возраста дисплазия тазобедрен-

ных суставов выявлена у 63,8%. При гендерном распределении диспластичность тазобедренных суставов преобладала у девочек (60,8%). На основании клинического осмотра и ультразвукового исследования диспластичные двусторонние суставы отмечались у 42,3% детей, у большинства младенцев (57,7%) диагностировались диспластичные (незрелые) односторонние тазобедренные суставы с преобладанием правого сустава.

При сравнительном анализе перинатальных факторов риска развития патологии тазобедренных суставов среди недоношенных и доношенных детей было установлено, что значимо чаще в группе матерей, родивших недоношенных детей с диспластичными тазобедренными суставами, отмечался гестоз ($\chi^2_{н-д}=6,05$, $p=0,013$), хроническая фетоплацентарная недостаточность ($\chi^2_{н-д}=3,96$, $p=0,004$), кольпит ($\chi^2_{н-д}=8,12$, $p=0,004$). Полученные данные соответствуют ранее опубликованным результатам, которые подтверждают заключение о том, что при патологическом течении беременности резко возрастает дефицит фосфорно-кальциевых соединений и рождение детей с симптомами недостаточной минерализации костной ткани [14].

При оценке ультразвуковых показателей углов α и β правого тазобедренного сустава среди недоношенных и доношенных детей отмечалось статистически значимо чаще ($\chi^2_{н-д}=10,23$, $p=0,001$) угол $\alpha < 60^\circ$ у недоношенных младенцев (95% против 85%). При гендерном распределении угол $\alpha < 60^\circ$ был достоверно чаще ($\chi^2_{д-м}=5,79$, $p=0,001$) у недоношенных девочек (92% против 82%), а угол $\beta > 55^\circ$ статистически чаще ($\chi^2_{д-м}=5,82$, $p=0,001$) отмечался у доношенных девочек (91% против 77%).

При сравнительном анализе показателей углов α и β левого тазобедренного сустава среди недоношенных и доношенных детей статистически значимо чаще ($\chi^2_{н-д}=4,5$, $p=0,003$) угол $\alpha < 60^\circ$ был у недоношенных младенцев (80% против 70%). При гендерном распределении угол $\alpha < 60^\circ$ был достоверно чаще ($\chi^2_{д-м}=3,27$, $p=0,002$) у недоношенных девочек (85% против 82%).

Установленная более высокая частота ультразвуковых признаков нарушений формирования тазобедренных суставов у девочек соответствует опубликованным данным, которые свидетельствуют о том, что к факторам риска развития дисплазии тазобедренного сустава относится принадлежность к женскому полу [20,22].

Таблица 1

Центильное распределение угла α тазобедренного сустава у новорожденных с дисплазией тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту

Центили \ Возраст	Возраст				
	33–34 неделя	35 неделя	36 неделя	37 неделя	38–42 недели
3	54,54	52,17	52,00	52,93	52,00
10	55,80	54,00	53,00	53,00	52,00
25	56,00	54,25	54,00	55,75	55,50
50	57,00	56,00	56,00	57,00	58,00
75	58,00	60,25	58,00	59,00	61,00
90	61,70	62,40	59,00	65,90	64,00
97	66,11	63,61	63,00	67,00	66,66

Таблица 2

Центильное распределение угла β тазобедренного сустава у новорожденных с дисплазией тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту

Центили \ Возраст	Возраст				
	33–34 недели	35 неделя	36 неделя	37 неделя	38–42 недели
3	51,08	47,78	47,75	47,86	43,34
10	53,60	50,50	52,50	48,20	47,00
25	54,00	56,25	58,00	53,75	53,00
50	57,50	59,00	60,00	59,00	57,00
75	59,50	60,00	62,75	61,00	60,00
90	60,20	62,70	65,00	63,90	62,00
97	61,46	64,83	67,00	66,00	65,00

На основании полученных ультразвуковых данных были разработаны центильные таблицы распределения α и β угла тазобедренных суставов у недоношенных, которые представлены в табл. 1–2.

Проведена сравнительная оценка ультразвуковых маркеров состояния тазобедренных суставов у недоношенных в зависимости от гестационного и постконцептуального возраста. Наиболее часто (84,6%) двусторонняя дисплазия тазобедренных суставов регистрировалась в 36 недель постконцептуального возраста

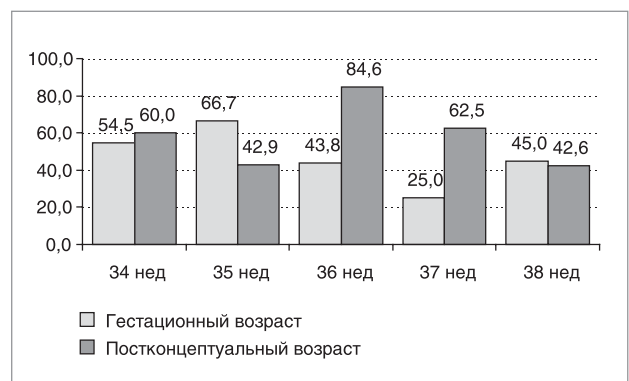


Рис. Частота нарушений формирования тазобедренных суставов у новорожденных детей в зависимости от постконцептуального и гестационного возраста (%)

Таблиця 3

Показатели костного метаболизма у детей с нарушением формирования тазобедренных суставов и зрелыми суставами, Ме (Q25; Q75)

Показатель	Обследованная группа (n=46)		
	I группа (n=15)	II группа (n=31)	p
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,04 (1,0; 1,06)	1,06 (0,99; 1,18)	>0,01
Паратиреоидный гормон, пг/мл	39,78 (10,94; 50,48)	35,42 (23,0; 44,79)	>0,01
Щелочная фосфатаза, (МЕ/л)	206,0(195,0; 221,5)	211,0 (169,5; 316,5)	>0,01
Кальцитонин, пг/мл	11,86 (2,68; 13,37)	14,50 (5,65; 28,0)	>0,01
Остеокальцин, нг/мл	29,75 (17,96; 35,55)	34,66 (24,77; 54,13)	<0,05

или в 35 недель гестационного возраста (66,7%), что представлено на рисунке.

Таким образом, наиболее информативным сроком проведения ультразвукового исследования тазобедренных суставов является постконцептуальный возраст, соответствующий 36 неделям гестации, либо гестационный возраст, равный 35 неделям.

В литературе имеется лишь несколько исследований, изучающих влияние гестационного возраста на развитие дисплазии тазобедренного сустава. При исследовании влияния гестационного возраста на распределение углов крыши и типов тазобедренных суставов в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных, родившихся между 30-й и 36-й неделями гестационного возраста, установлено, что 30-я, 31-я, 32-я и 34-я недели беременности – это гестационный возраст, который следует рассматривать для диагностики дисплазии и подвывиха бедер у недоношенных новорожденных [15]. Опубликованы научные работы, в которых обоснованы рекомендации по пересмотру тактики и протоколов ультразвукового исследования тазобедренного сустава, включая скрининг недоношенных детей [18]. При определении распространенности дисплазии развития тазобедренного сустава у недоношенных детей с материнскими факторами риска не выявлено различий между α и β углами бедер, массой тела при рождении и гестационным возрастом [21].

При определении биохимических показателей (кальций ионизированный), кальцийрегулирующего гормона (паратиреоидный гормон), кальцитонина и маркеров костеобразования (щелочная фосфатаза и остеокальцин) у недоношенных детей с диспластичными тазобедренными суставами (I группа) установлены значимые различия по сравнению с уровнем таковых у новорожденных со зрелыми суставами (II группа), что представлено в табл. 3.

У детей с диспластичными тазобедренными суставами отмечался более низкий уровень

остеокальцина (29,75 (17,96; 35,55) $p < 0,05$) при отсутствии различий в концентрации паратиреоидного гормона, кальцитонина, ионизированного кальция и щелочной фосфатазы на пятые сутки жизни. Установлена сильная прямая корреляционная связь между содержанием кальцитонина и щелочной фосфатазой ($r=0,83$) Доля варибельности одного признака, зависящего от варибельности второго признака, составила 69%. Умеренные прямые корреляционные связи определялись между показателями остеокальцина и кальция ионизированного ($r=0,41$); между остеокальцином и кальцитонином ($r=0,41$), между кальцитонином и кальцием ионизированным ($r=0,34$). У недоношенных новорожденных со зрелыми тазобедренными суставами отмечалась сильная прямая корреляционная связь между содержанием остеокальцина и щелочной фосфатазой ($r=0,93$). Доля варибельности одного признака, зависящего от варибельности второго признака, составила 86%. Умеренная прямая корреляционная связь отмечалась между показателями остеокальцина и паратиреоидного гормона ($r=0,63$), что свидетельствовало о физиологической взаимосвязи показателей, характеризующих костный метаболизм.

Для минимизации осложнений и профилактики предупреждения формирования костных деформаций у глубоко недоношенных детей при длительном моделировании условий внутриутробного развития разработан и внедрен на практике метод медицинской профилактики дисплазии тазобедренных суставов у недоношенных новорожденных, который включал комплексную оценку клинических, лабораторных и инструментальных показателей при оказании медицинской помощи [6,7]. Согласно данному методу, у недоношенных новорожденных необходимо проводить оценку пренатальных факторов риска развития дисплазии тазобедренных суставов, определение гендерной принадлежности, проведение ультразвукового скрининга состоя-

ния тазобедренных суставов и доплерографических показателей на 36–37 неделе постконцептуального возраста, а также определение биохимических маркеров кальциевого метаболизма, анализа фактически потребляемого количества кальция, фосфора и их соотношения в продуктах энтерального питания недоношенных детей в динамике первых 14 дней жизни. При выявлении у недоношенных детей клинических, ультразвуковых, метаболических и алиментарно-зависимых признаков нарушений формирования тазобедренных суставов необходимо использование позиционных укладок при выхаживании и консультация врача травматолога-ортопеда для оценки и установления показаний к назначению ортопедического лечения. Длительность позиционирования недоношенных детей определяется состоянием и скоростью созревания тазобедренных суставов, уровнем двигательного развития и мышечного тонуса, контролем тела в различных положениях, динамикой неврологического и ортопедического статуса ребенка. Ультразвуковой контроль состояния тазобедренных суставов у недоношенных детей проводится между 44 и 46 неделями постконцептуального возраста.

При катанестическом наблюдении 20 детей к концу первого года жизни при ультразвуковом исследовании у большинства (87%) тазобедренные суставы были в пределах возрастной нормы, в единичных случаях сохранялась односторонняя дисплазия.

Выводы

Перинатальными факторами риска нарушений формирования тазобедренных суставов у недоношенных детей явились гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность, кольпит у их матерей, гендерная принадлежность к женскому полу.

Незрелые тазобедренные суставы выявлены у 63,8% недоношенных детей с преобладанием односторонней локализации справа.

Наиболее информативным сроком проведения ультразвуковой оценки состояния тазобедренных суставов у недоношенных детей является постконцептуальный возраст, соответствующий 36 неделям гестации, или гестационный возраст 35 недель.

У недоношенных детей с нарушением формирования тазобедренных суставов установлен более низкий уровень остеокальцина при сохранении физиологической сильной прямой корреляционной связи между показателями кальциевого обмена.

Для минимизации осложнений и предупреждения формирования костных деформаций разработан и внедрен в практическую работу эффективный метод медицинской профилактики дисплазии тазобедренных суставов у недоношенных новорожденных, который включал комплексную оценку клинико-лабораторных и инструментальных данных в сочетании с использованием позиционных укладок при оказании медицинской помощи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bystrickaya TS, Volkova NN. (1999). Nekotorye pokazateli fosfornokal'cievogo obmena pri normal'noj i oslozhennoj gestozami beremennosti. Akusherstvo i ginekologiya. 10: 20—21 [Быстрицкая ТС, Волкова НН. (1999). Некоторые показатели фосфорно-кальциевого обмена при нормальной и осложненной гестозами беременности. Акушерство и гинекология. 10: 20—21].
2. Vil'chuk KU, Kurlovich IV. (2018). Nauchnye issledovaniya v oblasti ohrany zdorov'ya materi i rebenka v Respublike Belarus': perspektivy i puti sovershenstvovaniya. Medicinskie novosti. 4: 3—8 [Вильчук КУ, Курлович ИВ. (2018). Научные исследования в области охраны здоровья матери и ребенка в Республике Беларусь: перспективы и пути совершенствования. Медицинские новости. 4: 3—8] URL: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8319>.
3. Gned'ko TV, Pashkevich LN, Beresten' SA. (2016). Diagnosticheskaya ocenka biomarkerov osteogeneza u nedonoshennyh detej. Dni laboratornoj mediciny : sb. materialov Resp. nauch.-prakt. konf., Grodno, 5 maya 2016 g. (CD-ROM) [Гнедько ТВ, Пашкевич ЛН, Берестень СА. (2016). Диагностическая оценка биомаркеров остеогенеза у недоношенных детей. Дни лабораторной медицины: сб. материалов Респ. науч.-практ. конф., Гродно, 5 мая 2016 г. (CD-ROM)].
4. Gned'ko TV, Payuk II, Beresten' SA, Rozhko YuV, Dubrovskaya II. (2014). Narusheniya formirovaniya tazobedrennyh sustavov u novorozhdennyh detej. Sovremennye perinatal'nye medicinskie tekhnologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti: sb. nauch. tr. Minsk: Resp. nauch. med. b-ka. 7: 237—241 [Гнедько ТВ, Паюк ИИ, Берестень СА, Рожко ЮВ, Дубровская ИИ. (2014). Нарушения формирования тазобедренных суставов у новорожденных детей. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. Минск: Респ. науч. мед. б-ка. 7: 237—241].
5. Gned'ko TV, Payuk II, Kapura NG, Beresten' SA. (2014). Osobennosti razvitiya kostnoj sistemy u novorozhdennyh. Med. panorama. 8: 17—21 [Гнедько ТВ, Паюк ИИ, Капура НГ, Берестень СА. (2014). Особенности развития костной системы у новорожденных. Мед. панорама. 8: 17—21].
6. Gned'ko TV, Rozhko YuV. (2016). Sposob ocenki riska razvitiya osteopenii nedonoshennyh. Dostizheniya medicinskoj nauki Belarusi: recenz. nauch.-prakt. ezhegod. Minsk: Resp. nauch. med. b-ka: 21 [Гнедько ТВ, Рожко ЮВ. (2016). Способ оценки риска развития остеопении недоношенных. Достижения медицинской науки Беларуси: реценз. науч.-практ. ежегод. Минск: Респ. науч. мед. б-ка: 21] URL: http://med.by/dmn/book.php?book=16—6_11

7. Gned'ko TV, Ulezko EA. (2015). Metod medicinskoj profilaktiki displazii tazobedrennyh sustavov u nedonoshennyh novorozhdennyh: instrukciya. Minsk: Resp. nauch.-prakt. centr Mat' i ditya: 6 [Гнедько ТВ, Улезко ЕА. (2015). Метод медицинской профилактики дисплазии тазобедренных суставов у недоношенных новорожденных: инструкция. Минск: Респ. науч.-практ. центр Мать и дитя: 6].
8. Ryvkin AI, Chashchina NN. (1996). Fosforno-kal'cievyj gomeostaz i osteopeniya u nedonoshennyh. Vestn. Ivanov. med. akad. 1 (3/4): 45—47 [Рывкин АИ, Чашчина НН. (1996). Фосфорно-кальциевый гомеостаз и остеопения у недоношенных. Вестн. Иванов. мед. akad. 1 (3/4): 45—47].
9. Safina AI. (2013). Osteopeniya nedonoshennyh. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 6: 114—119 [Сафина АИ. (2013). Остеопения недоношенных. Вестник современной клинической медицины. 6: 114—119] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteopeniya-nedonoshennyh-1>
10. Sokolova LYu. (2004). Deficit kal'ciya vo vremya beremennosti. Ginekologiya. 6;5: 268—270 [Соколова ЛЮ. (2004). Дефицит кальция во время беременности. Гинекология. 6;5: 268—270].
11. Statisticheskij ezhegodnik Respubliki Belarus' (2018) [Статистический ежегодник Республики Беларусь (2018)] URL: <http://www.belstat.gov.by/upload/iblock/0be/0becfeb4ff8551d54808f25ebc33ca51>
12. Shcheplyagina LA, Moiseeva TYu. (2003). Problemy osteoporozu v pediatrii: vozmozhnosti profilaktiki. Rus. med. zhurn. 11 (27); 199: 1554—1556 [Щеплягина ЛА, Моисеева ТЮ. (2003). Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики. Рус. мед. журн. 11(27);199: 1554—1556].
13. Shcherbavskaya EA, Gel'cer BI. (2003). Kal'cij-fosfornyj obmen u beremennyh zhenshchin i novorozhdennyh. Pediatriya. 1: 15-19 [Щербавская ЭА, Гельцер БИ. (2003). Кальций-фосфорный обмен у беременных женщин и новорожденных. Педиатрия. 1: 15—19].
14. Alam ASM, Bax CMR, Shankar VS et al. (1993, Jan). Further studies on the mode of action of calcitonin on isolated rat osteoclasts: pharmacological evidence for a second site mediating intracellular Ca²⁺ mobilization and cell retraction. J Endocrinol. 136(1): 7—15. DOI: 10.1677/joe.0.1360007
15. Duramaz A, Duramaz BB, Bilgili MG. (2019, Mar). Does gestational age affect ultrasonographic findings of the hip in preterm newborns? A sonographic study of the early neonatal period. J Pediatr Orthop B.28(2): 107—110.
16. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. (2008). Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. Acta Paediatr. 97(4): 407—13.
17. Hussain SM, Ackerman IN, Wang Y, Zomer E, Cicuttini FM. (2018, Jun 8). Could low birth weight and preterm birth be associated with significant burden of hiposteoarthritis? A systematic review. Arthritis Res Ther. 20(1): 121.
18. Lee J, Spinazzola RM, Kohn N, Perrin M, Milanaik RL. (2016, Jul). Sonographic screening for developmental dysplasia of the hip in preterm breech infants: do current guidelines address the specific needs of premature infants? J Perinatol.36(7): 552—6.
19. Misanovic V, Jonuzi F, Maksic-Kovacevic H, Rahmanovic S. (2015, Apr). Ultrasound in detection of developmental hip dysplasia in premature born children. Acta Inform Med.23(2): 73—5.
20. Quan T, Kent AL, Carlisle H. (2013, Aug). Breech preterm infants are at risk of developmental dysplasia of the hip. J Paediatr Child Health.49(8): 658—63.
21. Sezer C, Unlu S, Demirkale I, Altay M et al. (2013, Oct) Prevalence of developmental dysplasia of the hip in preterm infants with maternal risk factors. J Child Orthop.7(4): 257—61.
22. Shorter D, Hong T, Osborn DA. (2013, Jan). Cochrane Review: Screening programs for developmental dysplasia of the hip in newborn infants. Evid Based Child Health.8(1): 11—54.
23. Timmler T, Wierusz-Kozłowska M, Markuszewski J, Wozniak W. (2005). The hip joints of preterm neonates in sonographic evaluation. Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol. 70(4): 301—5.
24. Vaquero-Picado A, Gonzalez-Moran G, Garay EG, Moraleda L. (2019, Sep 17). Developmental dysplasia of the hip: update of management. EFORT Open Rev.4(9): 548—556.

Відомості про авторів:

Гнедько Тетяна Василівна — к.мед.н., доц., заст. академіка-секретаря Відділення медичних наук Національної академії наук Білорусі. Адреса: м. Мінськ, просп. Независимости, 66, Республіка Білорусь; тел. + 375 17 284 17 13. <https://orcid.org/0000-0003-4698-639X>

Сердюченко Микола Сергійович — чл.-кор. Академії наук Республіки Білорусь, д.мед.н., проф., академік-секретар Відділення медичних наук Національної академії наук Білорусі. Адреса: м. Мінськ, просп. Независимости, 66, Республіка Білорусь; тел. + 375 17 284 07 78.

Стаття надійшла до редакції 20.12.2019 р., прийнята до друку 17.02.2020 р.

УДК 616.1-008.6-02:616-018.2-007.17]-084-053.2

О.А. Ошлянська¹, Ю.Ю. Остапенко², І.А. Чайковський³

Профілактика порушень функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ

³Інститут кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України, м. Київ

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):17-24; doi 10.15574/SP.2020.105.17

For citation: Oshlyanskaya EA, Ostapenko YuYu, Tchaikovsky IA. (2020). Prevention of disorders of the functional state of the cardiovascular system in children with connective tissue dysplasia. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 17-24. doi 10.15574/SP.2020.105.17

Мета: проаналізувати взаємозв'язок між окремими показниками функціонального стану серцево-судинної системи (ССС) і провідними біохімічними показниками у дітей з клінічними ознаками дисплазії сполучної тканини (ДСТ).

Матеріали і методи. Проведене загальноклінічне, інструментальне і додаткове біохімічне дослідження у 109 дітей віком 9–17 років із зон підвищеного радіаційного контролю на базі стаціонару клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Проаналізовані скарги хворих, об'єктивний статус і дані інструментальних методів дослідження: електрокардіографії (ЕКГ), дані, отримані за допомогою інформаційно-вимірювального комплексу пульсокардіологічної діагностики (ПАК «Кардіо-пульс»), аналіз біохімічних показників (L-аргінін, сумарна кількість нітритів і нітратів у крові, показники ліпідного обміну і 25(OH)Д у сироватці крові). Проведений кореляційний аналіз отриманих результатів.

Результати. Найбільш інформативним серед біохімічних маркерів потенційного ризику розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) у дітей з ДСТ є вміст NO у сироватці крові. Максимальний вплив ЕД у дітей з ДСТ проявляється у вигляді порушень вегетативної регуляції, які оптимально визначати за показниками вегетативного дисбалансу (LFn і HFn) при оцінці ЕКГ за допомогою ПАК «Кардіо-пульс». Виявлена обернена залежність між вмістом вітаміну D у сироватці крові дітей з ДСТ і ступенем вегетативних порушень за даними оцінки ЕКГ ПАК «Кардіо-пульс». ЕД у дітей з клінічними ознаками ДСТ сприяє розвитку кардіометаболічних порушень.

Висновки. Наявність ДСТ є незалежним чинником порушень регуляції стану ССС у дітей, опосередковується ендотеліозалежними механізмами регуляції судинного тону і сприяє розвитку вторинних кардіометаболічних змін. Окремі показники оцінки ЕКГ і ПАК «Кардіо-пульс», зокрема використання оцінки симетрії зубця T і його тривалості, можуть вважатися скринінговими факторами виявлення ознак ЕД при ДСТ у дітей і бути несприятливими факторами подальшого розвитку патології ССС.

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, судинні порушення, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

Prevention of disorders of the functional state of the cardiovascular system in children with connective tissue dysplasia

Е.А. Oshlyanskaya¹, Yu.Yu. Ostapenko², І.А. Tchaikovsky³

¹SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology named after academician O. Lukyanova of the National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv

²SI «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

³V.M. Glushkov Institute of Cybernetics of the NAS of Ukraine, Kyiv

Goal. To analyze the connections between individual indicators of cardiovascular functional status and leading biochemical parameters in children with clinical signs of connective tissue dysplasia (DST).

Materials and methods. General clinical, instrumental examination and additional biochemical study of 109 children aged 9–17 years from the zones of increased radiation control at the hospital of the National Scientific Center of Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, complaints of patients, description of objective status and data of instrumental methods of research: electrocardiography (ECG), data obtained with the help of information-measuring complex of pulsocardiac diagnostics, analysis of biochemical parameters (L-arginine, total amount of nitrites and nitrates in blood, indicators of metabolism and 25(OH)D in serum). Correlation analysis of the obtained results is made.

Results. The most informative among the biochemical markers of the potential risk of developing endothelium dysfunction (ED) in children with DST is the serum NO content. The maximum effect of ED in children with DST is manifested in the form of disorders of autonomic regulation, which is optimally determined by the indices of vegetative imbalance (LFn and HFn) when evaluating the ECG using PAC «Cardio-pulse». The inverse relationship was found between the content of vitamin D in the serum of children with DST and the degree of vegetative disorders according to the ECG evaluation of PAC Cardio-Pulse. ED in children with clinical signs of DST contributes to the development of cardiometabolic disorders

Conclusions. Therefore, the presence of DST is an independent factor in disorders of the regulation of the cardiovascular system (CVS) in children, which is mediated by endothelium-dependent mechanisms of regulation of vascular tone and contributes to the development of secondary cardiometabolic changes. Thus, some indicators of the ECG and PAC cardio-pulse assessment, in particular the use of the evaluation of the symmetry of the tooth T and its duration, may be considered as screening factors for the detection of signs of endothelial dysfunction in DST in children and be unfavorable factors for the further development of pathology of CVS.

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, vascular disorders, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Профилактика нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с дисплазией соединительной ткани

Е.А. Ошлянская¹, Ю.Ю. Остапенко², И.А. Чайковский³

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

²ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

³Институт кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины, г. Киев

Цель: проанализировать взаимосвязь между отдельными показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и ведущими биохимическими показателями у детей с клиническими признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Материалы и методы. Проведено общеклиническое, инструментальное и дополнительное биохимическое исследование у 109 детей в возрасте 9–17 лет из зон повышенного радиационного контроля на базе стационара клиники ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины». Проанализированы жалобы больных, объективный статус и данные инструментальных методов исследования: электрокардиографии (ЭКГ), данные, полученные с помощью информационно-измерительного комплекса пульсокардиологической диагностики (ПАК «Кардио-пульс»), биохимические показатели (L-аргинин, суммарное количество нитритов и нитратов в крови, показатели липидного обмена и 25(ОН)D в сыворотке крови). Проведен корреляционный анализ полученных результатов.

Результаты. Наиболее информативным среди биохимических маркеров потенциального риска развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) у детей с ДСТ является содержание NO в сыворотке крови. Максимальное влияние ЭД у детей с ДСТ проявляется в виде нарушений вегетативной регуляции, которые оптимально определять по показателям вегетативного дисбаланса (LFn и HFn) при оценке ЭКГ с помощью ПАК «Кардио-пульс». Обнаружена обратная зависимость между содержанием витамина D в сыворотке крови детей с ДСТ и степенью вегетативных нарушений по данным оценки ЭКГ ПАК «Кардио-пульс». ЭД у детей с клиническими признаками ДСТ способствует развитию кардиометаболических нарушений.

Выводы. Наличие ДСТ является независимым фактором нарушений регуляции состояния ССС у детей, опосредуется эндотелийзависимыми механизмами регуляции сосудистого тонуса и способствует развитию вторичных кардиометаболических изменений. Отдельные показатели оценки ЭКГ и ПАК «Кардио-пульс», в частности использование оценки симметрии зубца T и его продолжительности, могут считаться скрининговыми факторами выявления признаков ЭД при ДСТ у детей и быть неблагоприятными факторами дальнейшего развития патологии ССС.

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, сосудистые нарушения, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Вступ

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) сьогодні розглядається як системне порушення сполучної тканини, що є несприятливим тлом для розвитку численної кількості патологічних станів або сприяє погіршенню їх перебігу. Всеосяжне поширення сполучної тканини в організмі визначає поліорганичність уражень при її дисплазії: кістково-суглобові зміни, шкірні, м'язові, очні, ураження серцево-судинної системи (ССС), бронхів, легень, патологія шлунково-кишкового тракту, нирок і органів малого тазу [5,6,8,18,37].

До особливостей клінічного перебігу ДСТ належить відсутність або слабка виразність її фенотипових ознак при народженні та їх поступова поява впродовж життя. Оскільки початкові зміни гомеостазу при ДСТ посилюються чинниками зовнішнього середовища, за несприятливих умов (екологічний стан, харчування, часті інфекційні захворювання, стреси) виразність клінічних ознак ДСТ та кількість вторинної патології збільшуються з роками: якщо в перший рік життя у дитини спостерігаються лише рахітоподібні ознаки, у дошкільному віці розвивається міопія і плоскостопість, то в підлітковий період на перший план виступають порушення постави та деформації грудної клітки, частіше виявляються і перші клінічні прояви порушень ССС [21,23].

Останніми роками, на тлі збільшення числа захворювань ССС, з'явилася необхідність у детальному дослідженні ролі факторів, що впливають на їх розвиток, формування клінічних проявів та ускладнень.

Оскільки ремодулювання сполучної тканини після народження дитини обумовлене, перш за все, забезпеченістю нутрієнтами всіх груп, особливо мікроелементами, які є кофакторами ензимів, що контролюють метаболізм і синтез її структурних компонентів [13], нормалізація їх вмісту в біологічних рідинах організму дитини сприятиме покращенню перебігу коморбідних станів при ДСТ.

За даними досліджень, у переважній більшості дітей з ДСТ відмічений дефіцит ряду макро- і мікроелементів: марганцю (53,8%), міді (58,7%), кальцію (64,1%), калію (83,5%), селену (95,6%), кремнію (100%) і магнію (46,6–72,0%) [34,35]. Як відомо, дефіцит кальцію будь-якого походження призводить до підвищення деградації еластинових волокон, знижує тонус кровеносних судин, сприяє ангіоспазму та утрудненню венозного кровотоку [24]. Оскільки широко відома участь кальцію і в забезпеченні скоротливості мускулатури, регуляції згортання крові, передачі нервових імпульсів [22], формуванні численних білкових комплексів, у тому числі тропоніну I [10], вивчення ролі регуляції його рівня при ДСТ стає ще актуальнішим.

Одним з основних регуляторів процесів кальцій-фосфорного обміну є вітамін Д [38]. Обмін вітаміну Д в організмі регулює понад 200 видів генів [27]. Але публікації про вплив вітаміну Д на сполучну тканину і колаген нечисленні і суперечливі [2]. Відомо, що нестача вітаміну Д3 спричиняє підвищення активності металопротеїназ, що призводить до деградації колагенових волокон, наслідком чого можуть бути клінічні прояви ДСТ та вегетативної дисрегуляції [24].

За даними W.P. James [29], у світі понад 1 млрд людей мають нестачу вітаміну Д. У 81,8% населення України його рівень також значно нижчий за норму, і лише 4,6% дорослих мають нормальний його вміст у сироватці крові [1]. За оцінками українських педіатрів, недостатня забезпеченість 25(ОН)Д у дітей підліткового віку за наявності ДСТ досягає 69%, а за відсутності ДСТ – тільки 30% [20].

Оскільки у понад 40 тканинах органів-мішеней виявлені рецептори до вітаміну Д, гіповітаміноз Д є чинником ризику не тільки остеопорозу, але й автоімунних, інфекційних, онкологічних, ендокринних та серцево-судинних хвороб [26].

Вивченню вмісту вітаміну Д у сироватці крові при ДСТ присвячено ряд досліджень. Так, при ранньому остеопорозі у молодих дорослих з ДСТ недостатність 25(ОН)Д виявлялася у 70% [4], доведений низький рівень забезпеченості ним при некомпенсованому карієсі на тлі ДСТ [17]. J.P. Reis та співавт. [17] показано, що зниження рівня вітаміну Д у підлітків сприяє гіперглікемії та розвитку метаболічного синдрому. Це підтверджують дані M. Jagger та співавт. [33], які виявили у 87% хворих на цукровий діабет I типу зниження рівня вітаміну Д менше, ніж 75 нмоль/л (30 нг/мл). Л.І. Омельченко та співавт. [30] відзначили високу частоту недостатності/дефіциту вітаміну Д у дітей із ревматичними хворобами [14].

Водночас деякі автори наголошують, що фенотип ДСТ тісно асоційований з недостатністю вітаміну Д, що не залежить від аліментарних, соціальних і ятрогенних чинників [19]. Низький його рівень при ДСТ, на їхню думку, пов'язаний з певними ендогенними біохімічними і/або генетичними особливостями, що викликають формування ДСТ. У цих умовах звичайні екзогенні чинники недостатності вітаміну Д, не граючи провідної ролі, можуть посилювати її прояви [3].

Асоціація низького рівня вітаміну Д з ймовірністю розвитку хвороб ССС вивчалася як

в експериментальних, так і у клінічних дослідженнях [31,32,36]. Водночас аналіз сучасних наукових джерел не виявив робіт з вивчення впливу вітаміну Д на формування функціональних порушень при ССС у дітей з ДСТ, що обґрунтовує доцільність подальших досліджень у цьому напрямку. Тому **метою** роботи було визначити вплив призначення препаратів вітаміну Д на функціональні зміни ССС та показники ендотеліальної дисфункції (ЕД) у дітей із клінічними ознаками ДСТ.

Матеріал і методи дослідження

Проведене загальноклінічне, інструментальне обстеження та додаткове біохімічне дослідження у 109 дітей віком 9–17 років із зон підвищеного радіаційного контролю, які знаходились на стаціонарному лікуванні в дитячому ендокринологічному відділенні клініки Національного наукового центру радіаційної медицини НАМНУ. Серед обстежених було 73 дитини з клінічними ознаками ДСТ, 36 дітей без клінічних ознак ДСТ. У групу дітей з ДСТ включені діти з наявністю не менше трьох ознак ДСТ у різних системах організму [7]. Середній вік обстежених становив $13,37 \pm 0,25$ року у дітей з ДСТ та $13,58 \pm 0,37$ року у дітей без клінічних ознак ДСТ відповідно.

Група пацієнтів, залучених у дослідження, обиралась таким чином, щоб на момент обстеження клінічних, інструментальних та лабораторних ознак захворювань ССС, гострих респіраторних вірусних інфекцій або загострення іншої хронічної соматичної патології, яка б могла впливати на зазначені показники, не було.

У межах біохімічного дослідження додатково проведено визначення вільного L-аргініну (LA), вмісту оксиду азоту (NO) та вітаміну Д (25(ОН)Д) у сироватці крові. Визначення вмісту вільного L-аргініну проводили спектрофотометричним методом Сакагучі [9]. NO визначали за сумарною кількістю нітритів та нітратів спектрофотометричним методом із попередньою депротейнізацією [9], 25(ОН)Д – методом електрохемілюмінесцентного аналізу [28].

Визначення функціонального стану ССС проводили всім дітям за оцінкою стандартної 12-канальної ЕКГ та додатково інноваційною методикою з використанням інструментально-вимірювального комплексу пульсо-кардіологічної діагностики (ІВК ПКД) за допомогою програмно-апаратного комплексу (ПАК) «Кардіо-пульс» [11,15,25]. Окрім загальноприйнятих показників (тривалість зубців, сег-

ментів, інтервалів, комплексів та їх амплітуди), ПАК «Кардіо-пульс» вимірювався ряд додаткових параметрів ЕКГ: стандартне відхилення (міра загальної варіабельності серцевого ритму), рівень загального адаптаційного потенціалу вегетативної регуляції (SDNN); швидкість коливання частоти серцевих скорочень (міра симпатичної активності) (LF); абсолютна спектральна потужність регуляції (RMSSD); ентропія; абсолютна спектральна потужність в області низьких частот в області високочастотних хвиль, що являє собою міру активності ядер блукаючого нерва (парасимпатична активність) (HF); співвідношення симпатичної і парасимпатичної регуляції (LF/HF); індекс балансу співвідношення симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (BPI); узагальнені ознаки серцевої недостатності (СН) за даними всіх зубців у 1 відведенні; симетрію зубця Т. Показники пульсової хвилі мали індекси 1 та 2 (права та ліва рука відповідно): АПХ (амплітуда пульсової хвилі), АДХ (амплітуда дикротичної хвилі), ВІ (висота інцизури пульсової хвилі), ІДХ (індекс дикротичної хвилі), ТАФ (тривалість анакротичної фази пульсової хвилі), ТДФ (тривалість дикротичної фази пульсової хвилі), ТФВ (тривалість фази вигнання), ІВХ (індекс висхідної хвилі), ЧН (час наповнення), ТС (тривалість систолічної фази серцевого циклу), ТД (тривалість діастолічної фази серцевого циклу), ЧВХ (час відображення пульсової хвилі) тощо.

Після визначення усереднених значень стандартних інтервалів ЕКГ, ПАК додатково автоматично розраховувались інтегральні показники: $K1 ((PQ+QTc)/RR)$, $K2 ((QTc+0,5QR)/(PQ+QTc))$; індекс Макруза; психоемоційний індекс (співвідношення потужності спектра ряду R-R інтервалів у різних діапазонах з урахуванням когерентності серцевого ритму) [11].

Групі із 33 дітей з ознаками ДСТ додатково призначався вітамін Д (препарат холекальциферолу) у дозі 2000 МО на добу курсом два місяці. У них до та після курсу лікування оцінені та проаналізовані основні з вищевказаних показників.

Проведений математичний аналіз досліджуваних показників з використанням методів статистичного аналізу у пакеті Microsoft Excel та кореляційного методу за допомогою програми SPSS з визначенням критеріїв Спірмена [12].

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослі-

дження 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

Діти з клінічними ознаками ДСТ на початку обстеження мали численні скарги, які могли бути обумовленими порушеннями з боку ССС та вегетативної нервової системи, з них найчастіше зустрічались наступні: підвищена втомлюваність — у 37 (50,68%) дітей, поява втоми при фізичному навантаженні — у 49 (64,47%), загальна слабкість (більше вранці) — у 28 (36,84%), зниження працездатності — у 34 (44,73%), швидке виснаження — у 47 (61,84%), порушення сну — у 12 (15,79%) дітей з ознаками ДСТ, біль у ділянці серця, неприємні відчуття у ділянці серця — у 38 (50%), задишка при фізичному навантаженні — у 13 (17,1%), серцебиття — у 31 (40,79%), відчуття нестачі повітря — у 28 (36,84%), відчуття «кому в горлі» — у 19 (25%), парестезії у дистальних відділах кінцівок — у 11 (14,47%) дітей, варіабельність артеріального тиску — у 13 (17,1%), головний біль — у 61 (80,26%) пацієнта, у тому числі мігреноподібний — у 11 дітей, запаморочення — у 51 (67,1%), втрата свідомості — у 9 (11,84%) обстежених.

Після курсу прийому препарату вітаміну Д відмічалось значне зменшення частоти скарг астеничного характеру та з боку ССС в обстежених дітей. Найбільш значущі зміни відбулися стосовно наступних скарг: підвищена втомлюваність після курсу вітаміну Д турбувала лише 22 (28,95%) дитини ($p<0,05$), зниження працездатності зустрічалось у 19 (25%) дітей, швидке виснаження мало місце у 33 (43,42%) пацієнтів, головний біль відмічали 39 (51,31%) обстежених ($p<0,05$), запаморочення — 29 (38,16%) дітей ($p<0,05$), неприємні відчуття в ділянці серця виявлені у 25 (32,89%) дітей.

Також при фізикальному огляді на початку обстеження були виявлені зміни нігтьової пластини у вигляді її деформації та ламкості у 41 (56,16%) дитини з ДСТ; хронічний карієс відмічений у 32 (42,1%) пацієнтів; сухість та стоншення шкіри — у 59 (77,6%) дітей з клінічними ознаками ДСТ. Після проведеного курсу відмічались покращання стану нігтьової пластини; вищевказані скарги зберігались лише у 30 (39,47%) дітей ($p<0,05$) та менше було випадків сухості шкіри (60,53% пацієнтів).

Незважаючи на відсутність клінічно значущого ураження ССС, у 57 (78,08%) дітей з ДСТ

Таблиця 1

Окремі показники варіабельності ритму серця, стану міокарда та пульсової хвилі за даними оцінки ЕКГ за допомогою ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей з ознаками ДСТ на початку обстеження та після профілактичного курсу вітаміну Д та у дітей без ознак ДСТ, M±m

Показник	Значення показника у групі дітей		
	діти з ознаками ДСТ (n=73)		діти без ознак ДСТ (n=36)
	до прийому вітаміну Д	після курсу вітаміну Д	
RMSSD, мс.	53,51±3,63*	58,61±4,12*	68,25±2,37
LFn	67,65±5,23*	47,89±3,01*	42,2±5,33
HFn	47,57±2,95*	51,51±3,05	57,75±3,32
АПХ1, мВ	4409,12±651,2*	2289,26±271,44*	2828,75±404,6
АДХ1, мВ	2542,29±354,6*	1221,13±130,97*	1380,75±307,9
ВІ, мВ	2637,56±371,8*	1251,16±257,41*	1606,92±261,8
Амплітуда зубця р у І відведенні, мВ	426,66±81,1*	446,68±27,44*	700,92±102,65
Амплітуда зубця Q у І відведенні, мВ	-55,29±14,69*	-80,45±36,3*	-16,25±6,97
Амплітуда зубця R у І відведенні, мВ	2112,1±204,12*	2691,19±239,51**	4077,25±648,86
Амплітуда зубця S у І відведенні, мВ	-511,96±287,2*	-603,48±113,71	-668,58±130,1
Амплітуда зубця Т у І відведенні, мВ	1593,15±88,19*	1654,71±130,63*	2607±57,6
Площа зубця Т у І відведенні	63,28±3,59*	58,91±4,77*	102,88±4,38
Підйом точки J над ізолінією, мВ	19,37±9,1*	28,13±23,14	44,39±8,77
Зміщення сегмента ST через 0,08 с після точки J у відведенні І, мВ	0,32±0,02*	0,34±0,04*	0,46±0,06
Площа комплексу QRS у відведенні І	0,09±0,01*	0,09±0,01*	0,13±0,01
Площа зубця Т у відведенні І	60,1±2,24*	58,91±4,77*	79,61±4,53
Тривалість інтервалу QT, мс	0,44±0,002*	0,38±0,009*	0,42±0,007

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ (p<0,05 за критерієм Манна-Вітні); ** – різниця достовірна при порівнянні показників до і після курсу вітаміну Д (p<0,05 за критерієм Вілкоксона).

на початку обстеження відмічені зміни на стандартній 12-канальній ЕКГ. Серед них у 35 (47,94%) обстежених відмічені помірні метаболічні порушення міокарда. Після завершення курсу лікування препаратом холекальциферолу наявність метаболічних змін була виявлена лише у 27 (36,99%) дітей з клінічними проявами ДСТ (p<0,1).

Дані окремих, найбільш інформативних за результатами наших попередніх досліджень [15], показників варіабельності ритму серця, стану міокарда та пульсової хвилі за даними оцінки ЕКГ за допомогою ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей з ознаками ДСТ на початку обстеження та після профілактичного курсу вітаміну Д наведені в табл. 1.

Аналіз стану міокарда та пульсової хвилі за даними ЕКГ за допомогою ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей показав, що призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ призводить до покращання функціонального стану ССС. Згідно з отриманими результатами, вітамін Д у більшій мірі впливав на показники функціонального стану судин, ніж на кардіометаболічні показники та показники функціонального стану міокарда (табл. 1). Так, суттєвих змін у тривалості та амплітуді зубців ЕКГ та площин після прийому вітаміну Д не спостерігалось. Проте відмічене вірогідне зменшення АПХ та АДХ, що свідчило про зменшення вазо-

дилатації та наповнення кровоносних судин. Також відзначена нормалізація глибини інцизури сфігмограми (зменшення ВІ), яка відображала відновлення еластичності судин. Враховуючи спостережене вірогідне зменшення LFn, можна припустити, що на ці процеси мало додатковий вплив підвищення симпатичного тонуусу завдяки нормалізації кальцієвого обміну після використання вітаміну Д. Оскільки поряд з цим відмічене зростання амплітуди зубця R на ЕКГ, зареєстрованій ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс», на процес посилення судинного тонуусу могла впливати і більша сила серцевих скорочень. На ЕКГ обстежених дітей з ДСТ, які отримували курс препарату вітаміну Д,

Таблиця 2

Біохімічні маркери ЕД у сироватці крові дітей з ознаками ДСТ до та після курсу вітаміну Д, M±m

Показник	Значення показника в групах дітей		
	діти з ознаками ДСТ (n=33)		діти без ДСТ (n=23)
	до прийому вітаміну Д	після курсу вітаміну Д	
L-аргінін (LA), мкмоль/л	240,13±10,62*	223,07±11,3*	225,96±10,89*
Оксид азоту (NO), мкмоль/л	9,56±1,47*	8,18±1,73*	6,47±1,43*
Вітамін Д 25(ОН)Д, нг/мл	13,49±3,01*	20,42±2,24*	21,68±5,68*

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ (p<0,05 за критерієм Манна-Вітні); ** – різниця достовірна при порівнянні показників до і після профілактичного курсу вітаміну Д (p<0,05 за критерієм Вілкоксона).

Таблиця 3

Зміни взаємозв'язків між вмістом біохімічних маркерів ЕД (оксиду азоту та L-аргініну) і показниками функціонального стану ССС за ПАК «Кардіопульс-П» у дітей з ДСТ до та після призначення вітаміну Д (коефіцієнт кореляції, r)

Показник ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс»	Показник кореляції у групі дітей								
	з NO			з LA			з LA/NO		
	з ДСТ до лікування	з ДСТ після курсу вітаміну Д	без ДСТ	з ДСТ до лікування	з ДСТ після курсу вітаміну Д	без ДСТ	з ДСТ до лікування	з ДСТ після курсу вітаміну Д	без ДСТ
ЧСС	0,315	-0,136	-0,188	-0,197	-0,268	-0,324	-0,23	-0,331	-0,355
RMSSD	0,138	-0,246	-0,336	0,269	0,330	0,434	0,139	0,241	0,330
PNN50	0,236	-0,399	-0,45	0,289	0,258	0,324	0,11	0,338	0,447
LFn	-0,06	0,689	0,735	-0,129	-0,345	-0,372	-0,154	-0,698	-0,796
HFn	0,095	-0,608	-0,735	0,092	0,303	0,372	0,086	0,681	0,796
оперативний контроль стану міокарда	0,16	-0,268	-0,287	0,403	0,116	0,131	0,039	0,352	0,390
стан резервів міокарда	-0,286	-0,328	-0,379	-0,253	-0,285	-0,354	0,046	0,027	0,035
АПХ1	-0,143	-0,080	-0,101	-0,095	-0,014	-0,018	0,253	-0,022	-0,024
АПХ2	-0,084	0,153	0,189	-0,148	-0,124	-0,134	0,165	-0,003	-0,004
ВІ 1	-0,212	-0,089	-0,112	-0,093	-0,087	-0,108	0,312	-0,092	-0,118
ВІ 2	-0,156	0,109	0,133	-0,171	-0,073	-0,079	0,21	0,065	0,079
Висота зубця Т над ізолінією	0,304	0,663	0,722	0,038	0,140	0,193	-0,122	-0,241	-0,277
Симетрія зубця Т відносно ізолінії	0,15	-0,402	-0,44	0,124	-0,248	-0,288	-0,136	0,260	0,311
К1	-0,196	0,179	0,247	-0,209	-0,307	-0,359	-0,207	-0,276	-0,334
К2	-0,02	0,107	0,132	0,075	0,008	0,009	-0,065	0,047	0,056

була відзначена також тенденція до збільшення підйому точки J над ізолінією.

Оскільки електрофізіологічні зміни у дітей з ДСТ за отриманими нами раніше даними [16] були тісно пов'язані з біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції (ЕД), в обстежених дітей з ДСТ був проаналізований вплив призначення вітаміну Д на її показники (табл. 2).

Як видно з табл. 2, призначення препаратів вітаміну Д, навіть у профілактичній дозі, сприяло підвищенню вмісту сироваткового 25(ОН)Д до середньопопуляційних значень. Водночас в обстежених дітей відмічене вірогідне зниження вмісту L-аргініну та оксиду азоту в крові. Отримані дані свідчили про тенденцію до нормалізації функції ендотелію у дітей з ДСТ після проведення курсу вітаміну Д.

Проведений кореляційний аналіз (табл. 3) підтвердив позитивний вплив прийому препаратів вітаміну Д на біохімічні та інструментальні показники ЕД у дітей з ДСТ.

Як видно табл. 3, зазначені коефіцієнти кореляції суттєво відрізняються у дітей з ДСТ до та після призначення препаратів вітаміну Д. Після лікування відбувається відновлення взаємозв'язків між показниками, і їх відхилення від нормальних значень (у дітей без ДСТ) не перевищує 30%.

Особливо важливо відмітити нормалізацію взаємозалежності між регуляційними показниками ЕКГ за даними їх розрахунку ПАК «Кардіопульс-П» (RMSSD, PNN50, LFn та HFn, опе-

ративний контроль стану міокарда) зі співвідношенням LA/NO у сироватці крові дітей з ДСТ після прийому вітаміну Д. Також нормалізуються зв'язки між амплітудою і симетрією зубця Т та з усіма біохімічними показниками ЕД, що свідчить про безумовний безпосередній вплив прийому вітаміну Д і на кардіометаболічні порушення у дітей з ДСТ. Оцінка взаємозв'язків показників стану судин (АПХ та ВІ) з LA/NO також продемонструвала їх повне відновлення.

Отримані дані свідчать про можливість швидкої оцінки і моніторингу ЕД за цими показниками ПАК «Кардіопульс-П».

Висновки:

1. Призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ сприяє нормалізації його вмісту в крові, суттєвому зменшенню частоти виявлення клінічних проявів порушень ССС та вегетативної регуляції одночасно з нормалізацією електрофізіологічних показників та біохімічних показників ЕД (LA, NO та LA/NO).

2. У дітей з клінічними ознаками ДСТ після прийому препарату вітаміну Д нормалізуються функціональні показники судинного тону.

3. Для швидкої оцінки та моніторингу ЕД у дітей з ДСТ доцільно використовувати оцінку параметрів реєстрації ЕКГ та сфінгограми за ПАК «Кардіопульс-П», причому достатньою є оцінка показників RMSSD, LFn, АПХ та ВІ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Balats'ka NI. (2013). Defitsyt vitaminu D u naselennya Ukrainy ta chynnyku ryzyku yoho rozvytku. *Visn. nauk. doslidzhen'*. 1: 37—40 [Балацька НІ. (2013). Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. *Вісн. наук. досліджень*. (1): 37—40].
- Bondarenko LB. (1993). Effect of Vitamin D on connective tissue. *Biopolymers and Cell*. 9 (4): 50—8 [Бондаренко ЛБ. (1993). Влияние витамина D на соединительную ткань. *Biopolymers and Cell*. 9(4): 50—8].
- Danilenko OV, Smirnova NN, Churilov LP. (2017). Nizkaya obespechenost' vitaminom D u lits s nedifferentsirovannoy displaziyei soyedinitel'noy tkani. *Tavr. med.-biol. vestn.* 20(4): 50—60 [Даниленко ОВ, Смирнова НН, Чурилов ЛП. (2017). Низкая обеспеченность витамином D у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Тавр. мед.-биол. вестн.* 20(4): 50—60].
- Danylenko OV. (2014). *Vozmozhnosti pryumenenyya peptydoterapiyu pry NDST-assotsyirovannom osteoporoze. Materyaly XIX Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. po problemam byoterapiyu*, 19 Apr, 2014. Moscow. Moscow: *RehEyoMed*: 56 [Даниленко ОВ. (2014). Возможности применения пептидотерапии при НДСТ-ассоциированном остеопорозе. *Материалы XIX Междунар. науч.-практ. конф. по проблемам биотерапии*, Москва, 19 апр. 2014 р. Москва: *RehEyoMed*: 56].
- Eusevieva ME. (2006). Dysplasia of the connective tissue and dysregulation of blood pressure as aspects of preventive cardiology of young age: textbook. allowance. Stavropol: Stavropol. state. med. acad.: 106 [Евсеева МЕ. (2006). Дисплазия соединительной ткани и дисрегуляция артериального давления как аспекты профилактической кардиологии молодого возраста: учеб. пособие. Ставрополь: Ставроп. гос. мед. акад.: 106].
- Ivanova MJ, Tsomartova DA, Kartashkina NL, Chereshneva EB et al. (2016). Spinal bone compensatory responses in children with connective tissue dysplasia. *Morphology*. 149(3): 92—3 [Иванова МЮ, Цомартова ДА, Карташкіна НЛ, Черешнева ЕВ и др. (2016). Компенсаторные реакции костной ткани позвоночника у детей с дисплазией соединительных тканей. *Морфология*. 149(3): 92—3].
- Katerenchuk IP, Tsyhanenko IV. (2017). Endotelial'na dysfunktsiya ta kardiovaskulyarny ryzyk: prychny, mekhanizmy rozvytku, klinichni proyavy, likuvannya y profilaktyka. Kyiv: *Medknyga*: 255 [Катеренчук ІП, Циганенко ІВ. (2017). Ендотеліальна дисфункція та кардіоваскулярний ризик: причини, механізми розвитку, клінічні прояви, лікування й профілактика. Київ: *Медкнига*: 255].
- Kildiyarov RR. (2012). Connective tissue metabolism in adolescents with upper gastrointestinal tract pathology in connective tissue dysplasia. *Health, demography, ecology of fine eels. peoples*. 2: 36—8 [Кильдиярова РР. (2012). Метаболизм соединительной ткани у подростков с патологией верхних отделов пищеварительного тракта при дисплазии соединительной ткани. *Здоровье, демография, экология финно-угор. народов*. 2: 36—8].
- Korenman IN. (1975). *Fotometricheskiy analiz. Metody opredeleniya organicheskim soyedineniyem*. Moscow: *Khimiya*: 80 [Коренман ИН. (1975). Фотометрический анализ. Методы определения органическим соединением. Москва: *Химия*: 80].
- Krikunova OV, Viskov RV. (2016). Cardiac troponins in the practice of a doctor. Moscow: *MEDPRESS-INFORM*: 236 [Крикунова ОВ, Висков РВ. (2016). Сердечные тропонины в практике врача. Москва: *Медпресс-информ*: 236].
- Kucherenko AG, Matkeritov DA, Markov KhM. (2002). Oksid azota pri khronicheskom glomerulonefrite u detey. *Pediatriya*. 2: 17—20 [Кучеренко АГ, Маткеритов ДА, Марков ХМ. (2002). Оксид азота при хроническом гломерулонефрите у детей. *Педиатрия*. 2: 17—20].
- Lanh TA. (2011). *Kak opisyvat' statystyku v medytseyne. Annotirovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov y retsenzentsov*. Moscow: *Praktycheskaya medytyna*: 480 [Ланг ТА. (2011). Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: *Практическая медицина*: 480].
- Oberlis D, Harland B, Skalny A. (2008). *The biological role of macro- and microelements in humans and animals*. St. Petersburg: *Science*: 542 [Оберлис Д, Харланд Б, Скальный А. (2008). Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб: *Наука*: 542].
- Omel'chenko LI, Mukvich OM, Lavrenchuk OV. (2017). *Do pytannya vitamin-D-zaleznoyi rehulyatsiyi lokal'nykh mekhanizmv nespetsyficchnoho zakhystu v ditey iz dysplaziyeu spoluchnoyi tkanyny. Zdorov'e rebenka*. 12(8): 890—4 [Омельченко ЛІ, Мукович ОМ, Лавренчук ОВ. (2017). До питання вітамін-D-залежної регуляції локальних механізмів неспецифічного захисту в дітей із дисплазією сполучної тканини. *Здоров'я ребенка*. 12(8): 890—4].
- Oshlyans'ka OA, Hyndych YuYu, Kryzhanovs'ka VV, Olepir OV et al. (2018). *Otsinyuvannya stanu sertsevo-sudynnoyi systemy v ditey z dysplaziyeu spoluchnoyi tkanyny za dopomohoyu innovatsiyono informatsiyno-vymiryuval'noho kompleksu. Kardyolohiya: ot nauky k praktyce*. 5—6: 28—49 [Ошляньська ОА, Гиндич ЮЮ, Крижановська ВВ, Олєпір ОВ та ін. (2018). Оцінювання стану серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини за допомогою інноваційного інформаційно-вимірювального комплексу. *Кардіологія: от науки к практиці*. 5—6: 28—49].
- Oshlyanska OA, Hyndych YuYu, Cwet LO, Studenikina OM, Sribna WD. (2018). The role of endothelial dysfunction in the cardiovascular pathology ormaton in children with connective tissue dysplasia. *Perinatologiya i Pediatrya*. 3(75): 98—103 [Ошляньська ОА, Гиндич ЮЮ, Цвет ЛО, Студенікіна ОМ, Срібна ВД. (2018). Роль дисфункції ендотелію у формуванні патології серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини. *Перинатологія та педіатрія*. 3(75): 98—103]. doi 10.15574/PP.2018.75.98
- Pavlenko AV, Mel'nychuk VV. (2014). *Obespechenost' vytyamnam D3 detey pubertatnoho vozrasta s karyesom zubov u dysplaziyeu soedynitel'noy tkany. Sovr. stomatolohiya*. 5 [Павленко АВ, Мельничук ВВ. (2014). Обеспеченность витаминам D 3 детей пубертатного возраста с кариесом зубов и дисплазией соединительной ткани. *Совр. стоматология*. 5].
- Palchik SM, Voronzhev IO, Kramny IO. (2016). *Morphological, clinical and radiological aspects in diagnostics of bronchopulmonary diseases and their complications in children with dysplasia of connective tissue. Perinatologiya i Pediatrya*. 2(66): 133—139 [Пальчик СМ, Вороньжев ІО, Крамний ІО. (2016). Морфологічні та променеві аспекти діагностики бронхолегеневих захворювань та їх ускладнень у дітей з дисплазією сполучної тканини (огляд літератури). *Перинатологія та педіатрія*. 2(66): 133—9]. Doi: 10.15574/PP.2016.66.133
- Podchernyaeva NS. (2018). *Vyitamyn D u revmatycheskoye zabolovanyya u detey. Pedyatrya. Zhurn. um. N.N. Speranskoho*. 97(3): 149—60 [Подчерняева НС. (2018). Витамин D и ревматические заболевания у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 97(3): 149—60].
- Pochynok TV, Tyazhka OV, Vasyukova MM, Antoshkina AM et al. (2015). *Zabezpechenist' vitaminom D3 ditey z nedyferentsiyovanoyu dysplaziyeu spoluchnoyi tkanyny pidlitkovoho viku. Mezhdunar. zhurn. pedyatryu, akusherstva y hynekolohyy*. 7(2): 13—7 [Починок ТВ, Тяжка ОВ, Васюкова ММ, Антошкіна АМ та ін. (2015). Забезпеченість вітаміном D3 дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини підліткового віку. *Международ. журн. педіатрії, акушерства й гінекології*. 7(2): 13—7].

- ОВ, Васюкова ММ, Антошкіна АМ та ін. (2015). Забезпеченість вітаміном D3 дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини підліткового віку. *Міжнарод. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*.7(2): 13—7].
21. Semenkin AA, Drokina OV, Nechaeva GI, Zhivilova LA, Zhenatov AB. (2013). Undifferentiated connective tissue dysplasia as an independent predictor of structural and functional changes in the arteries. *Cardiovascular. therapy and prevention*.12(3): 29—34 [Семенкин АА, Дрокина ОВ, Нечаева ГИ, Живилова ЛА, Женатов АБ. (2013). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*.12(3): 29—34].
 22. Skoropok YU, Plotnikova EB, Nagornaya AI, Dietkovskaya LV. (2018). Disorders of calcium metabolism in children: a study-method. help 3rd ed. and ext. St. Petersburg: St. Petersburg State University: 48 [Скорородок ЮП, Плотникова ЕВ, Нагорная ИИ, Дитковская ЛВ. (2018). Нарушения обмена кальция у детей: учеб.-метод. пособ. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: СПбГПМУ: 48].
 23. Stjzhkina SN, Knyazev AD, Minakhanov II. (2016). Dysplasia of connective tissue in modern clinical practice. *Modern. innovation*.5: 57—64 [Стяжкіна СН, Князев АД, Минаханов ІІ. (2016). Дисплазія соединительной ткани в современной клинической практике. *Соврем. инновации*.5: 57—64].
 24. Tyazka OV, Gorobets NI, Pochinok TV et al. (2016). Vegetative status characteristics in children with neurological pathology on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Sovremennaya Pediatriya*. 2(74): 139—142 [Тяжка ОВ, Горобець НІ, Починок ТВ, Горобець АО та ін. (2016). Особливості вегетативного статусу у дітей з неврологічною патологією на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Соврем. педіатрія*. 2:139—42]. doi: 10.15574/SP.2016.74.139
 25. Chaykovskiy IA. (2013). Analiz elektrokardiogrammy v odnom, шести i dvenadtsati otvedeniyakh s tochki zreniyainformatsionnoy tseennosti: elektrokardiograficheskiy kaskad. *Klin.informatika i teleditsina*.9;10: 20—31 [Чайковский ИА. (2013). Анализ электрокардиограммы в одном, шести и двенадцати отведениях с точки зрения информационной ценности: электрокардиографический каскад. *Клин. информатика и телемедицина*. 9;10: 20—31].
 26. Basit S. (2013). Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci*. 70(4): 161—72.
 27. Bringhurst FR, Potts JT Jr. (1982 Jan). Effects of vitamin D metabolites and analogs on bone collagen synthesis in vitro. *Calcif Tissue Int*.34(1): 103—10.
 28. Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*.357: 266—281.
 29. James WP. (2008 May). 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nutr Rev*.66(5): 286—90. doi: 10.1111/j.1753—4887.2008.00034.x
 30. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Fluck CE. (2010 Sep 3). High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly*.140: w13091. doi: 10.4414/smw.2010.13091
 31. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S et al. (2018 Jun 22). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*.24: 9. doi: 10.1186/s40885-018-0094-4
 32. Rai V, Agrawal DK. (2017 Dec). Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*.46(4): 1039—1059. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009
 33. Reis JP, Von Muhlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. (2009 Sep). Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*.124(3): e371—9. doi: 10.1542/peds.2009-0213
 34. Senni K, Foucault-Bertaud A, Godeau G. (2003, Mar). Magnesium and connective tissue. *Magnes Res*.16(1): 70—4.
 35. Volpe SL. (2013, May 1). Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv Nutr*.4(3): 378S-83S. doi 10.3945/an.112.003483.
 36. Wang TJ. (2016). Vitamin D and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*.67: 261—72. doi: 10.1146/annurev-med-051214-025146
 37. Weiner SM. (2018, Jan). Renal involvement in connective tissue diseases. *Dtsch Med Wochenschr*.143(2): 89—100. doi: 10.1055/s-0043-106563
 38. Zold E, Barta Z, Bodolay E. (2011). Vitamin D deficiency and connective tissue disease. *Vitam Horm*.86: 261—86. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00011-3

Відомості про авторів:

Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., пров. н.с. відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «ІПАГ НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>

Остапенко Юлія Юріївна — лікар-педіатр відділення ПРР і КД дітям ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 53. <https://orcid.org/0000-0002-4519-4772>

Чайковський Ілля Анатолійович — д.мед.н., PhD multiple, ст.н.с., пров.н.с., керівник групи клінічної кібернетики Інституту кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України.

Адреса: м. Київ, просп. Академіка Глушкова, 40. <https://orcid.org/0000-0002-4152-0331>

Стаття надійшла до редакції 12.11.2019 р., прийнята до друку 11.02.2020 р.

УДК 616.33+616.342]-002:616.12-008.331.1]-053.2-036

Ю.В. Марушко¹, А.С. Злобинець², Т.В. Гищак¹

Характеристика перебігу хронічного гастродуоденіту у поєднанні з первинною артеріальною гіпертензією у дітей залежно від забезпечення організму магнієм

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):25-31; doi 10.15574/SP.2020.105.25

For citation: Marushko YuV, Zlobynets AS, Hyschchak TV. (2020). Characteristics of the course of chronic gastroduodenitis in combination with primary arterial hypertension in children depending on the supply of magnesium. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 25-31. doi 10.15574/SP.2020.105.25

Магній є одним з найбільш поширених елементів в організмі людини, і його дефіцит може суттєво впливати на патогенез запальних змін у шлунково-кишковому тракті та кровообіг в організмі.

Мета: надати характеристику перебігу поєднаної патології хронічного гастродуоденіту (ХГД) та первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) у дітей та визначити її залежність від забезпечення магнієм організму обстежених пацієнтів.

Матеріали і методи. Обстежено 47 дітей віком 10–17 років з поєднаними перебігом ХГД та ПАГ. Першу (I) групу дослідження склали 27 дітей з концентрацією магнію у сироватці крові <0,8 ммоль/л. У другу (II) групу увійшло 20 дітей з концентрацією магнію у сироватці крові ≤0,8 ммоль/л.

Результати. У дітей II групи відмічалися більш виразні клінічні прояви, особливо відчуття важкості в епігастральній ділянці у 80% та серцебиття у 55,0% дітей порівняно з 51,9% (p=0,047) та з 25,9% (p=0,04) дітей I групи відповідно. Показник активності був низьким в обох групах обстежених, проте у пацієнтів II групи були гірші результати оцінки якості нічного сну (p=0,04), а також відмічалась тенденція до менших значень показників самопочуття порівняно з дітьми I групи. Результати ДМАТ показали, що середньодобовий САТ у дітей I групи дорівнював 141,1±1,7 мм рт. ст., у дітей II групи — 142,3±1,5 мм рт.ст. (p=0,6). Середньодобовий ДАТ був 69,4±1,2 мм рт.ст. у дітей I групи проти 70,8±1,1 мм рт.ст. у дітей II групи (p=0,39). Варіант нічного зниження артеріального тиску «Non-dipper» було встановлено у 44,4% дітей I групи порівняно з 75,0% дітей II групи (p=0,04). За результатами ендоскопічного дослідження у 50% дітей II групи порівняно з 22,2% дітей I групи зустрічався пангастрит (p=0,02).

Висновки. Діти з поєднаним перебігом ХГД та ПАГ, у яких концентрація магнію у сироватці крові була менше 0,8 ммоль/л, вірогідно частіше виявляли скарги на відчуття важкості в епігастральній ділянці та серцебиття. Вони мали гірші показники якості нічного сну, а також більшу поширеність запального процесу при ураженні слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

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: хронічний гастродуоденіт, первинна артеріальна гіпертензія, дефіцит магнію, діти.

Characteristics of the course of chronic gastroduodenitis in combination with primary arterial hypertension in children depending on the supply of magnesium

Yu.V. Marushko¹, A.S. Zlobynets², T.V. Hyschchak¹¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Private Higher Educational Establishment «Kyiv Medical University», Ukraine

Magnesium is one of the most common elements in the human body and its deficiency can significantly affect the pathogenesis of inflammatory changes in the gastrointestinal tract and blood circulation in the body.

The purpose: To characterize the course of combined pathology of chronic gastroduodenitis and primary arterial hypertension in children and to determine its dependence on the magnesium supply.

Materials and methods. 47 children of 10–17 years old with combined course of chronic gastroduodenitis (CHD) and primary hypertension (PH) were examined. The first (I) group consisted of 27 children with a concentration of magnesium in the serum ≤0.8 mmol/l. The second (II) group included 20 children with a serum concentration of magnesium ≤0.8 mmol/l.

Results. Group II children showed more pronounced clinical manifestations, especially epigastric sensation in 80% and palpitations in 55.0% of children compared to 51.9% (p=0.047) and 25.9% (p=0.04) of children in group I, respectively. The activity rate was low in both groups, however, in patients in group II, there were worse results of the assessment of the quality of night sleep (p=0.04), as well as a tendency to lower values of indicators of well-being in comparison with the children of group I. The results of ABPM showed that the average daily SAT in children of group I was 141.1±1.7 mm Hg, in children of group II — 142.3±1.5 mm Hg. (p=0.6). The average daily DBP was 69.4±1.2 mmHg. in children of group I against 70.8±1.1 mm Hg in children of group II, (p=0.39). The non-dipper overnight reduction option was found in 44.4% of children in group I compared to 75.0% of children in group II (p=0.04). According to the results of endoscopic examination, pangastritis (p=0.02) was observed in 50% of children in group II compared to 22.2% of children in group I.

Conclusion. Children with a combined course of CHD and PH with serum magnesium concentration less than 0.8 mmol/l were more likely to experience complaints of epigastric gravity and palpitations. They had poorer night sleep quality, as well as a higher prevalence of inflammatory process in lesions of the gastric mucosa and duodenum.

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: chronic gastroduodenitis, primary hypertension, magnesium deficiency, children.

Характеристика течения хронического гастродуоденита в сочетании с первичной артериальной гипертензией у детей в зависимости от обеспечения организма магнием

Ю.В. Марушко¹, А.С. Злобинець², Т.В. Гищак¹

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина

Магний является одним из самых распространенных элементов в организме человека, и его дефицит может существенным образом влиять на патогенез воспалительных изменений в желудочно-кишечном тракте и кровообращение в организме.

Цель: охарактеризовать течение сочетанной патологии хронического гастродуоденита (ХГД) и первичной артериальной гипертензии (ПАГ) у детей и определить ее зависимость от обеспечения магнием организма обследованных пациентов.

Материалы и методы. Обследовано 47 детей в возрасте 10–17 лет с сочетанным течением ХГД и ПАГ. Первую (I) группу исследования составили 27 детей с концентрацией магния в сыворотке крови $\leq 0,8$ ммоль/л. Во вторую (II) группу вошли 20 детей с концентрацией магния в сыворотке крови $\leq 0,8$ ммоль/л.

Результаты. У детей II группы отмечались более выраженные клинические проявления, особенно ощущение тяжести в эпигастральной области — у 80% и сердцебиение — у 55,0% детей по сравнению с 51,9% ($p=0,047$) и с 25,9% ($p=0,04$) детей I группы соответственно. Показатель активности был низким в обеих группах обследованных, однако у пациентов II группы были худшие результаты оценки качества ночного сна ($p=0,04$), а также отмечалась тенденция к меньшим значениям показателей самочувствия по сравнению с детьми I группы. Результаты СМАД показали, что среднесуточное САД у детей I группы составило $141,1 \pm 1,7$ мм рт.ст., у детей II группы — $142,3 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p=0,6$). Среднесуточное ДАД было $69,4 \pm 1,2$ мм рт.ст. у детей I группы по сравнению с $70,8 \pm 1,1$ мм рт.ст. у детей II группы ($p=0,39$). Вариант ночного снижения артериального давления «Non-dipper» был установлен у 44,4% детей I группы по сравнению с 75,0% детьми II группы ($p=0,04$). По результатам эндоскопического исследования у 50% детей II группы по сравнению с 22,2% детей I группы встречался пангастрит ($p=0,02$).

Выводы. Дети с сочетанным течением ХГД и ПАГ, у которых концентрация магния в сыворотке крови была меньше 0,8 ммоль/л, достоверно чаще предъявляли жалобы на чувство тяжести в эпигастральной области и сердцебиение. У них отмечались худшие показатели качества ночного сна. А также большая распространенность воспалительного процесса при поражении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

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: хронический гастродуоденит, первичная артериальная гипертензия, дефицит магния, дети.

Вступ

Патологія гастродуоденальної зони (ГДЗ) та первинна артеріальна гіпертензія (ПАГ) займають одні з провідних місць у загальній захворюваності дитячого населення. Хвороби органів травлення знаходяться на другому місці у структурі поширеності та на четвертому місці в структурі захворюваності за класами хвороб серед дітей та підлітків. За даними Державного комітету статистики України, на хронічний гастродуоденіт (ХГД) у 2017 р. захворіло 86 719 дітей, що становить 4,57%. Загальносвітові статистичні дані свідчать, що в структурі усіх гастродуоденальних хвороб у дітей гастрит зустрічається у 17,9–46%, дуоденіт — у 12,7–32,4%, гастродуоденіт — у 16–64% випадків [7,19,12]. Поширеність ПАГ у дітей та підлітків становить від 2% до 18% [6,13].

Артеріальну гіпертензію (АГ) та хронічну патологію ГДЗ тісно пов'язують із магнієвим дефіцитом, як у дорослих [21,30], так і у дітей [10,20,22]. Так, відомо, що дефіцит магнію зустрічається у 27,3–36,0% дітей з високим нормальним артеріальним тиском (АТ) та у 45,6–49,6% дітей з артеріальною гіпертензією [20,28].

За даними Л.Н. Боярської та співавт., у 32,2% дітей з органічними ураженнями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) — гастрозофагеальна

рефлюксна хвороба, хронічний гастродуоденіт (ХГД) — визначають прояви магнієвого гіпоелементозу. Причому у 25,1% з них відбувається зниження рівня еритроцитарного магнію при нормальних концентраціях сироваткового, і ще у 7,1% — зниження концентрації як внутрішньоклітинного, так і позаклітинного магнію [2].

Дефіцит магнію може суттєвим чином вплинути на патогенез запальних змін в ШКТ [3,4] та кровообіг в організмі [27]. Вплив дефіциту магнію на організм пов'язаний з тим, що магній бере участь у великій кількості ферментативних реакцій, у тому числі в енергетичному обміні [14,19,29], синтезі макромолекул, транскрипції ДНК [18], стабілізації мембран [24] тощо.

За даними ВООЗ, дефіцит магнію займає одне з вагомих місць у розвитку патології людини і за Міжнародною класифікацією захворювань десятого перегляду (МКХ-10) реєструється як окреме захворювання під кодом Е61.2. Дефіцит магнію розвивається внаслідок зниження вмісту поживних речовин у продуктах харчування, надмірної термічної обробки їжі, хронічних захворювань тощо. Рекомендовані добові норми для дітей віком 1–3, 4–8 і 9–13 років становлять 80, 130 і 240 мг відповідно [15].

Нормальний рівень магнію — визнана константа, яка контролює здоров'я людини; магній необхідний для нормального розвитку дитини. Вміст магнію у сироватці крові не завжди відображає його внутрішньоклітинний дефіцит. Так, у 10–30% населення дефіцит магнію проявляється субклінічними ознаками при рівні магнію у сироватці менше 0,80 ммоль/л [8,17]. Тому в практичній медицині прийнято використовувати клінічні маркери дефіциту магнію, до яких відносяться: швидка втомлюваність при звичайних навантаженнях, депресія, порушення координації, зниження уваги і пам'яті, розвиток фобій, аритмії, емоційність, порушення сну, плаксивість, подразливість, тахікардія, ектопічна аритмія, артеріальна гіпертензія, головний біль, нестійкі випорожнення, бронхоспазм, судоми, посмикування м'язів, біль у гомілкових і шийних м'язах [1,17].

На сьогодні обмін магнію у дітей при коморбідній патології ШКТ та ПАГ не вивчений. Враховуючи зміни вмісту магнію при патології ШКТ та серцево-судинної системи та його вплив на перебіг вказаних патологій, перспективним є дослідження ролі магнієвого дефіциту при коморбідності наведених станів.

Мета роботи: дати характеристику перебігу поєднаної патології ХГД та ПАГ у дітей та визначити її залежність від забезпечення магнієм організму хворого.

Матеріал і методи дослідження

Було обстежено 47 дітей віком від 10 до 17 років з поєднаними перебігом ХГД та ПАГ, що перебували на стаціонарному лікуванні у дитячій клінічній лікарні №5 Святошинського району м. Києва. Було виділено дві групи дослідження. Першу групу склали 27 дітей з концентрацією магнію у сироватці крові більше 0,8 ммоль/л (середній рівень магнію $0,93 \pm 0,04$ ммоль/л). У другу групу увійшли 20 дітей, у яких концентрація магнію у сироватці крові була меншою або дорівнювала 0,8 ммоль/л (середній рівень магнію $0,74 \pm 0,02$ ммоль/л).

Критеріями включення дітей у дослідження були клінічні прояви ХГД та ПАГ з урахуванням скарг, анамнезу, проведення діагностичної фіб्रोєзофагогастроуденоскопії (ФЕГДС), добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) та інформована згода батьків або опікунів на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: прийом протимікробних препаратів і колоїдних препаратів віс-

муту протягом останніх двох місяців перед дослідженням.

Дослідження було виконано згідно з принципами Хельсинської декларації. Протокол дослідження був затверджений комісією з питань етики ПВНЗ «Київський медичний університет» (протокол №2 від 02.12.2014 р.).

Верифікація діагнозу здійснювалась згідно з протоколами діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей (наказ МОЗ України від 29.01.2013 №59).

Усім дітям проведено загальноклінічне обстеження та лабораторно-інструментальні дослідження, необхідні для уточнення основного та супутніх захворювань. Для визначення стану слизового і підслизового шару стінки шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) виконувалось ФЕГДС з прицільною біопсією.

Діагностика хелікобактерної інфекції проводилась гістологічним методом, визначенням антигенів *H. pylori* в калі — СІТО TEST *H. Pylori* Ag (фірми CerTestBiotec. S. L., Іспанія), та окремим пацієнтам методом експрес-діагностики за допомогою тест-системи «ХЕЛІК» з індикаторною трубкою (ООО «АМА», Росія).

Стабільна форма ПАГ визначалася за класифікацією В.Г. Майданника та співавт. (2006 р.) за допомогою ДМАТ з використанням апарату Meditech АВРМ-04 (Угорщина). Артеріальний тиск вимірювався за стандартним протоколом кожні 15 хвилин вдень (6.30–21.30) і кожні 30 хвилин вночі (22.00–6.00).

Опитування за тестом диференційованої самооцінки функціонального стану (САН) за методикою В.А. Доскіна та співавт. (1973) проводилося для діагностики астеничного синдрому. За допомогою тесту визначали рівень самопочуття, активності і настрою. У нормі рівень «Самопочуття» повинен становити не менше 50 балів, «Активності» — 55 балів, «Настрою» — 54 бали.

Якість нічного сну досліджували за допомогою анкети бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну (А.М. Вейн, Я.И. Левин, 1998). За суми балів від 22 і більше якість сну оцінювалася як нормальна; за суми 1–21 бал якість сну вважалася такою, що межує з нормою; за суми менше 19 балів встановлювалася інсомнія (порушення сну).

Вміст магнію у сироватці крові визначали за допомогою фотометричного колориметричного методу з використанням реактивів фірми Human (Німеччина) на апараті Humalazer-2000.

Таблиця 1

Скарги у дітей з поєднаною патологією ХГД та ПАГ залежно від концентрації магнію у сироватці крові

Скарга	I група n=27, абс. (%)	II група n=20, абс. (%)	χ^2	P
Больовий абдомінальний синдром	24 (88,9)	18 (90,0)	0,01	0,9
Порушення апетиту	10 (37,0)	8 (40,0)	0,04	0,84
Нудота	21 (77,8)	18 (90,0)	1,22	0,27
Відрижка	6 (22,2)	9 (45,0)	2,74	0,1
Печія	2 (7,4)	1 (5,0)	0,11	0,74
Блювота	1 (3,7)	3 (15,0)	1,88	0,17
Відчуття важкості у ділянці шлунка	14 (51,9)	16 (80,0)	3,94	0,047
Загальна слабкість	6 (22,2)	6 (30,0)	0,37	0,55
Підвищена втомлюваність	21 (77,8)	19 (95,0)	2,69	0,1
Головний біль	26 (96,3)	19 (95,0)	0,05	0,83
Запаморочення	15 (55,6)	13 (65,0)	0,43	0,51
Кардіалгії	9 (33,3)	8 (40,0)	0,12	0,73
Серцебиття	7 (25,9)	11 (55,0)	4,11	0,04

Результати обробляли комплексом ліцензійного програмного забезпечення для статистичної обробки даних SPSS та Microsoft Excel-2003 з обчисленням середнього значення (M) і похибки середньої величини (m). Оцінку достовірності відмінностей проводили параметричними і непараметричними методами за допомогою критеріїв Стьюдента та Вілкоксона. Для порівняння частотних показників у вибірках застосовувався критерій Пірсона χ^2 . Відмінності вважалися значущими при вірогідності помилки (α) нульової гіпотези не більше 5% ($p < 0,05$).

Результати дослідження

Нами була вивчена клінічна характеристика пацієнтів з поєднаним перебігом ПАГ та ХГД залежно від рівня магнію в сироватці крові. Детальна характеристика скарг наведена у табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, у пацієнтів II групи порівняно з дітьми I групи достовірно частіше відмічались скарги на відчуття важкості в епі-

гастральній ділянці ($\chi^2=3,94$ $p=0,047$) та серцебиття ($\chi^2=4,11$, $p=0,04$). Скарги на нудоту, блювання, відрижку та втомлюваність мали тенденцію до більшої частоти при низькому вмісті магнію, однак дані недостовірні.

У дітей із коморбідною патологією залежно від концентрації магнію в сироватці крові були проаналізовані результати опитування за тестом САН (табл. 2).

Як видно з даних табл. 2, показник активності у дітей з коморбідною патологією був низьким в обох групах обстежених, проте у пацієнтів II групи були достовірно гірші результати оцінки якості нічного сну ($p=0,04$), а також відмічалась тенденція до менших значень показників самопочуття порівняно з дітьми із нормальним вмістом магнію.

Загалом погане самопочуття спостерігалось у 10 (37,0%) дітей I групи дослідження та у 9 (45,0%) дітей II групи ($\chi^2=0,3$, $p=0,58$). Недостатня активність була виявлена у значній кількості дітей з коморбідною патологією незалежно від рівня магнію: у 21 (77,8%) дитини при нормальному вмісті магнію і у 18 (90%) дітей при його дефіциті ($\chi^2=1,22$, $p=0,27$). Зниження настрою спостерігалось у 8 (29,6%) дітей I групи порівняно з 10 (50,0%) дітьми II групи ($\chi^2=2,02$, $p=1,16$).

Недостатня якість нічного сну була виявлена у 10 (50%) дітей з коморбідною патологією при дефіциті магнію в організмі і у 6 (22,2%) дітей з коморбідною патологією за відсутності такого дефіциту ($\chi^2=3,95$, $p=0,047$). При детальній оцінці показників якості нічного сну у дітей з поєднаною патологією у 10 (50,0%) пацієнтів II групи відмічалась погана якість вранішнього пробудження проти 6 (22,2%) дітей I групи ($\chi^2=3,95$, $p=0,046$), а також тенденцію до частих нічних пробуджень у 8 (40,0%) дітей II групи порівняно з 4 (14,8%) дітьми I групи ($\chi^2=3,83$, $p=0,05$).

У процесі об'єктивного обстеження серця у дітей з поєднаною патологією привернуло

Таблиця 2

Диференційована самооцінка функціонального стану та якості нічного сну у дітей з поєднаною патологією ХГД та ПАГ залежно від концентрації магнію у сироватці крові (у балах)

Показник	I група, концентрація магнію >0,8 ммоль/л (n=27)	II група, концентрація магнію >0,8 ммоль/л, (n= 20)	Норма*	P
Самопочуття	52,0±1,9	46,7±2,0	≥50	0,06
Активність	44,9±1,8	43,5±2,3	≥55	0,63
Настрій	57,4±1,5	55,7±1,7	≥54	0,46
Сон	21,5±0,45	20,1±0,5	≥22	0,04

Примітка: * – нормальні значення показників тесту диференційованої самооцінки функціонального стану за В.А Доскіним (1973) та тесту бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну за А.М. Вейном (1998), у балах.

увагу те, що синусова тахікардія у пацієнтів II групи зустрічалася у 11 (55,0%) дітей, що було у 1,9 разу частіше порівняно з дітьми I групи 8 (29,6%) ($\chi^2=3,07$ $p=0,08$).

Результати ДМАТ показали, що середньодобовий САТ у дітей I групи дорівнював $141,1 \pm 1,7$ мм рт. ст., у дітей II групи — $142,3 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p=0,6$). Середньодобовий ДАТ був $69,4 \pm 1,2$ мм рт. ст. у дітей I групи проти $70,8 \pm 1,1$ мм рт. ст. у дітей II групи ($p=0,39$). Варіант «Dipper» нічного зниження артеріального тиску зустрічався у 5 (18,5%) дітей у I групі проти 3 (15,0%) дітей у II групі ($\chi^2=0,1$; $p=0,75$). Варіант «Non-dipper» було встановлено у 12 (44,4%) дітей I групи порівняно з 15 (75,0%) дітьми II групи ($\chi^2=4,39$; $p=0,04$). Варіант «Night-riser» спостерігався у 7 (25,9%) дітей I групи порівняно з 4 (20,0%) пацієнтами II групи ($\chi^2=0,23$; $p=0,64$). Варіант «Over-dipper» був тільки у 1 (3,7%) дитини I групи ($\chi^2=0,76$; $p=0,38$).

Таким чином, як порушення нічного сну, так і недостатній ступінь нічного значення АТ, що є несприятливою прогностичною ознакою ПАГ, були притаманні переважно дітям із дефіцитом магнію в організмі.

Результати ендоскопічного дослідження показали, що еритематозна гастродуоденопатія була діагностована у 19 (70,4%) дітей I групи та 8 (40,0%) дітей II групи ($\chi^2=4,34$, $p=0,04$). Гіпертрофічні зміни слизової оболонки (СО) шлунка і ДПК спостерігались у 1 (3,7%) дитини I групи та 2 (10,0%) дітей II групи ($\chi^2=0,76$; $p=0,38$); субатрофія СО — у 2 (7,4%) дітей I групи та у 3 (15,0%) дітей II групи ($\chi^2=0,7$; $p=0,4$); ерозії виявлялися у 7 (35,0%) дітей II групи, що було у 1,9 разу частіше порівняно з 5 (18,5%) дітьми I групи ($\chi^2=1,64$; $p=0,2$). Таким чином, дітям з нормальним рівнем магнію в організмі були притаманні переважно поверхневі зміни СО шлунка і ДПК. За наявності дефіциту магнію частіше виявлялися інші органічні порушення (гіпертрофія, субатрофія, ерозії).

При дослідженні поширеності запального процесу та ступеня гіперемії СО ГДЗ у дітей з поєднаною патологією ХГД та ПАГ залежно від концентрації магнію у сироватці крові (табл. 3) було встановлено, що у пацієнтів з концентрацією магнію менше 0,8 ммоль/л достовірно частіше зустрічався пангастрит ($\chi^2=5,35$, $p=0,02$).

Привертало увагу, що діти II групи порівняно з пацієнтами I групи мали тенденцію до вираженого ступеня гіперемії СО шлунка ($\chi^2=3,31$, $p=0,07$) та дифузної гіперемії СО ДПК ($\chi^2=3,83$, $p=0,05$).

Таблиця 3

Поширеність запального процесу та ступінь гіперемії слизової оболонки гастродуоденальної зони у дітей із поєднаною патологією ХГД та ПАГ залежно від концентрації магнію у сироватці крові

Показник	I група n=27, абс. (%)	II група n=20, абс. (%)	χ^2	P
Ураження відділів шлунка:				
— антрум	14 (51,9)	10 (50,0)	0,02	0,9
— тіло+антрум	6 (22,2)	11 (55,0)	5,35	0,02
Ступінь гіперемії:				
— виразний	9 (33,3)	12 (60,0)	3,31	0,07
— помірний	12 (44,4)	10 (50,0)	0,14	0,71
— слабкий	3 (11,1)	1 (5,0)	0,55	0,46
Дванадцятипала кишка				
— гіперемія вогнищева	7 (25,9)	4 (20,0)	0,23	0,64
— гіперемія дифузна	4 (14,8)	8 (40,0)	3,83	0,05

При вивченні поширеності інфікованості *H.pylori* та базальної секреції у дітей із поєднаною патологією ХГД та ПАГ достовірної різниці між групами не виявлено.

Обговорення

Виявлені нами особливості клінічної картини коморбідного перебігу корелюють із даними інших авторів. Зокрема за даними Л.Н. Боярської також було виявлено значні кореляційні зв'язки між рівнем магнію у сироватці крові і ЧСС у дітей із патологією ШКТ ($r=-0,9$; $p<0,05$), хоча рівень АТ в цій роботі не вивчався [2].

Дані щодо значення дефіциту магнію в перебігу ПАГ у дітей у літературі дещо суперечливі. Так, можна зустріти відомості як про відсутність достовірної різниці в показниках магнію у дітей з різним рівнем АТ [10], так і про зв'язок гіпомагніємії та АГ [20]. Проте в роботі R.J.I. Alfonso та співавт., де не було виявлено достовірної різниці рівня магнію в сироватці крові між дітьми з АГ і дітьми з нормальним АТ, середні значення рівня магнію були нижчими за отримані нами. Вони коливалися в межах від $0,723 \pm 0,17$ ммоль/л у дітей з АГ до $0,767 \pm 0,15$ ммоль/л у дітей з нормотензією. Водночас у нашому дослідженні при середньому рівні магнію у сироватці крові $0,93 \pm 0,04$ ммоль/л середньодобовий САТ дорівнював $141,1 \pm 1,7$ мм рт. ст., середньодобовий ДАТ — $69,4 \pm 1,2$ мм рт. ст. При середньому рівні магнію в сироватці крові $0,74 \pm 0,02$ ммоль/л середньодобовий САТ дорівнював $142,3 \pm 1,5$ мм рт. ст. та середньодобовий ДАТ був $70,8 \pm 1,1$ мм рт. ст.

Виявлено також, що певна категорія дітей з АГ має вищі рівні магнію у сироватці крові порівняно із загальною дитячою популяцією, що направлено на попередження вазоспастич-

них реакцій і пов'язано з участю магнію у стрес-лімітуючих системах організму [5]. У такому разі приєднання до ПАГ хронічного запального процесу в СО ШКТ і, як наслідок, погіршення засвоєння магнію, може суттєвим чином знизити пристосувальні реакції і пришвидшити прогресування ПАГ.

Зв'язок недостатньої якості нічного сну і магнієвого дефіциту було виявлено у багатьох роботах [16,23], і наші дані є ще одним підтвердженням того, що нормальний рівень магнію необхідний для повноцінного відпочинку організму та відновлення його функцій у нічний період. Проте зв'язок нічного сну і недостатнього ступеня нічного зниження АТ у дітей з коморбідним перебігом ПАГ і ХГД нами було виявлено вперше. Такі особливості регуляції АТ можуть суттєвим чином погіршувати перебіг ПАГ у дітей із запальними змінами СО ШКТ.

Дітям із концентрацією магнію у сироватці крові менше 0,8 ммоль/л було притаманне дифузне ураження СО шлунка. Можливо, це пов'язано з тим, що дефіцит магнію в раціоні харчування може призводити до підвищення С-реактивного білка в сироватці крові, що вважається показником хронічного запального процесу та підвищує ризик виникнення хронічних захворювань [25]. Недостатність магнію супроводжується зниженням загальної імунорезистентності організму, що сприяє формуванню різних запальних захворювань органів травлення. Водночас хронічні захворювання ШКТ збільшують потребу у споживанні магнію [15].

За нашими даними, поширеність *H. pylori* у дітей із поєднаним перебігом ХГД та ПАГ не залежала від концентрації магнію у сироватці крові, що збігається з даними М.А. Elzaki, який виявив незначне зниження концентрації магнію в сироватці крові при хелікобактер-асоційованому гастриті — $1,9 \pm 0,2$ мг/дл порівняно з $2,00 \pm 0,20$ мг/дл у пацієнтів з гастритом без *H. pylori* ($p=0,58$) [11]. Однак це суперечить даним N. Ozturk та співавт., які виявили достовірно нижчу концентрацію магнію в сироватці у дітей з хронічним боєм у животі та хелікобактеріозом — $1,79 \pm 0,35$ мг/дл

порівняно з $2,33 \pm 0,18$ мг/дл у здорових дітей ($p < 0,05$) [26].

Таким чином, встановлений негативний вплив дефіциту магнію на перебіг поєднаної патології ШКТ та АГ у дітей. Такі дані вказують на необхідність проведення лікувальних заходів, спрямованих на корекцію дефіциту магнію.

Висновки

1. У дітей із поєднаним перебігом ХГД та ПАГ, у яких концентрація магнію у сироватці крові була менше 0,8 ммоль/л, частіше відмічались скарги на відчуття важкості в епігастральній ділянці ($\chi^2=3,94$, $p=0,047$) та серцебиття ($\chi^2=4,11$, $p=0,04$), інші скарги мали тенденцію до більшої частоти, однак дані недостовірні. За результатами тесту бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну діти II групи мали гірші показники якості нічного сну ($\chi^2=3,95$, $p=0,047$), переважно за рахунок поганої якості вранішнього пробудження.

2. При проведенні ДМАТ у дітей II групи (75%) частіше зустрічався варіант нічного зниження АТ «Non-dipper» порівняно з 44,4% дітей I групи ($\chi^2=4,39$, $p=0,04$).

3. За наявності дефіциту магнію у дітей з коморбідним перебігом ПАГ і ХГД ураження СО шлунка і ДПК мають більшу поширеність запального процесу і більш глибокі морфологічні зміни (ерозії, гіпертрофія, субатрофія) порівняно з дітьми без дефіциту магнію, у яких переважають вогнищеві поверхневі запальні зміни СО.

Перспективи подальших досліджень

Зважаючи на суперечливі літературні дані щодо змін концентрації магнію у сироватці крові у дітей з коморбідною патологією ХГД та ПАГ, перспективним є подальше вивчення вмісту цього мікроелемента і застосування препаратів магнію для покращення лікування дітей.

Фінансування. Це дослідження не отримало конкретного гранту від жодного фінансового агентства у державному, комерційному чи некомерційному секторах.

Автори заявляють, що конфлікту інтересів немає.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beketova GV, Soldatova OV. (2015). Astenia — battery is low? Physiological approaches to the correction of astenic and psychovegetative disorders in children with chronic gastroduodenitis. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*. 2(10): 62–74 [Бекетова ГВ, Солдатова ОВ. (2015). Астенія — сели батарейки? Физиологические подходы к коррекции астенических и психовегетативных нарушений у детей с хроническим гастродуоденитом. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2(10): 62–74].
2. Voiarska LM, Gorbachova SV, Potapenko SV. (2015). An importance of magnesium deficiency in the formation of vegetative disadaptation in children and adolescents with digestive tract pathology. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. 6: 29–32 [Боярская ЛН, Горбачева СВ, Потапенко СВ. (2015). Значение дефицита магния в формировании вегетативной дезадаптации у детей и подростков с патологией желудочно-кишечного тракта. *Запорожский медицинский журнал*. 6: 29–32].
3. Grigus YaI, Mikhaylova OD, Gorbunov AyU, Vakhrushev YaM. (2015). Significance of magnesium in physiology and pathology of the digestive system. *Ekspiermental'naya i Klinicheskaaya Gastroenterologiya*. 118(6): 89–94 [Григус ЯИ, Михайлова ОД, Горбунов АЮ, Вахрушев ЯМ. (2015). Значение магния в физиологии и патологии органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 118(6): 89–94].
4. Marushko YuV, Asonov AO, Hushchak TV. (2019). The role of magnesium in humans and the effect of reduced magnesium on the quality of life of children with gastroesophageal reflux disease. *SOVREMENNAYA PEDIATRIYA*. 1(97): 124–130 [Марушко ЮВ, Асонов А.О., Гишчак ТВ. (2019). Роль магнію в організмі людини та вплив зменшеного вмісту магнію на якість життя дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Современная педиатрия*. 1(97): 124–130]. doi 10.15574/SP.2019.97.124
5. Marushko YuV, Hushchak TV. (2013). Mahnii ta yoho znachennia dlia dytiachoho orhanizmu. *Dytiachiy likar*. 1: 9–13 [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ. (2013). Магній та його значення для дитячого організму. *Дитячий лікар*. 1: 9–13].
6. Matukha LF, Orlovska NV, Mayatska OV. (2015) Arterial Hypertension for children and teenagers: risk factors, diagnostic aspects and prophylaxis bases. *Simeina medytsyna*. 6: 131–135 [Матюха ЛФ, Орловська НВ, Маяцька ОВ. (2015). Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків: фактори ризику, аспекти діагностики та основи профілактики. *Сімейна медицина*. 6: 131–135].
7. Skirda Yu, Petishko OP, Zavgorodnyaya NyU. (2017). Epidemiological features of diseases of the digestive system in children and adolescents in Ukraine. *Gastroenterology*. 51(4): 229–223 [Скирда Ю, Петішко ОП, Загородня НЮ. (2017). Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення в дітей та підлітків в Україні. *Гастроентерологія*. 51(4): 229–223].
8. Tarasov EA, Blinov DV, Zimovina UV, Sandakova EA. (2015). Magnesium deficiency and stress: Issues of their relationship, diagnostic tests, and approaches to therapy *Terapevticheskij arhiv*. 9: 114–122 [Тарасов ЕА, Блинов ДВ, Зимовина УВ, Сандакова ЕА. (2015). Дефицит магния и стресс: вопросы в заимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии. *Терапевтический архив*. 9: 114–122].
9. Akbulut UE, Fidan S, Emeksiz HC, Ors OP. (2018). Duodenal pathologies in children: a single-center experience. *J Pediatr (Rio J)*. 94: 273–278.
10. Alfonso RJI, Ballesteros HM, Mollineda TA, Heredia RD et al. (2019). Serum magnesium in normotensive, pre-hypertensive, hypertensive and obese school-age children. *Medicentro*. 23(2): 84–93.
11. Ali MAE. (2019). Assessment of Serum High Sensitivity C-Reactive Protein, Lipid Profile and Magnesium among Sudanese Patients with H. Pylori Infection (In Khartoum State). *Khartoum: Sudan University of Science & Technology, College of Medical Laboratory Science*: 65.
12. Alper A, Hardee S, Rojas-Velasquez D et al. (2016). Prevalence and clinical, endoscopic, and pathological features of duodenitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 62: 314–316.
13. Bell CS, Samuel JP, Samuels JA. (2019). Prevalence of Hypertension in Children: Applying the New American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline. *Hypertension*. 73(1): 148–152.
14. Bruno S, Margiotta M, Marchesani F et al. (2017). Magnesium and calcium ions differentially affect human serine racemase activity and modulate its quaternary equilibrium toward a tetrameric form. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1865(4): 81–387.
15. Cao S, Hodges JK, McCabe LD, Weaver CM. (2019). Magnesium requirements in children: recommendations for reevaluation and comparison with current evidence for adults. *Nutr Today*. 54: 195–206.
16. Cao Y, Zhen S, Taylor AW, Appleton S et al. (2018). Magnesium intake and sleep disorder symptoms: Findings from the Jiangsu Nutrition Study of Chinese adults at five-year follow-up. *Nutrients*. 21(10): E1354.
17. Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A, Wallace TC et al. (2016). Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: the time has come. *Adv Nutr*. 7(6): 977–93.
18. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. (2015). Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 95: 1–46
19. Ge J, Huang F, Nesmelov YE. (2017). Metal cation controls phosphate release in the myosin ATPase. *Protein Science*. 26: 2181–2186.
20. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, Hernandez-Ronquillo G, Gomez-Diaz R et al. (2016). Low serum magnesium levels and its association with high blood pressure in children. *J Pediatr*. 168: 93–98.
21. Han H, Fang X, Wei X, Liu Y et al. (2017). Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition Journal*. 16: 26.
22. Hirschler V, Gonzalez C, Maccallini G, Molinari C, Castano L; San Antonio de los Cobres Study Group Collaborators. (2017). Association between blood pressure and magnesium and uric acid levels in indigenous Argentinean children at high altitude. *Am J Hum Biol*. 29(4): 10.1002/ajhb.22989.
23. Ikonte CJ, Mun JG, Reider CA, Grant RW, Mitmesser SH. (2019). Micronutrient Inadequacy in Short Sleep: Analysis of the NHANES 2005–2016. *Nutrients*. 11: 2335.
24. Jiang P, Lv Q, Lai T, Xu F. (2017). Does hypomagnesemia impact on the outcome of patients admitted to the intensive care unit? A systematic review and meta-analysis. *Shock*. 47(3): 288–295.
25. Nielsen FH. (2018). Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J Inflamm Res*. 11: 25–34.
26. Ozturk N, Kurt N, Ozgeris FB et al. (2015). Serum zinc, copper, magnesium and selenium levels in children with helicobacter pylori infection. *Eurasian J Med*. 47(2): 126–129.
27. Rios FJ, Montezano AC, Antunes TT, Touyz RM. (2017). Magnesium, vascular function and hypertension. In: JF Collins (editor). *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Academic Press: 353–364.
28. Rodriguez-Ramirez M, Simental-Mendia LE, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Madero A et al. (2015). Prevalence of Prehypertension in Mexico and Its Association with Hypomagnesemia. *Am J Hypertension*. 28: 1024–1030.
29. Sinha P, Paswan RK, Kumari A, Kumar S, Bimal S. (2016). Magnesium-Dependent Ecto-ATP Diphosphohydrolase Activity in Leishmania donovani. *Current Microbiol*. 73: 811–819.
30. Wang Y, Wei J, Zeng C, Yang T et al. (2018). Association between serum magnesium concentration and metabolic syndrome, diabetes, hypertension and hyperuricaemia in knee osteoarthritis: a cross-sectional study in Hunan Province, China. *BMJ Open*. 8: e019159.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Тараса Шевченка,

13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Злобинець Антоніна Сергіївна — асистент каф. дитячих хвороб ВПНЗ «Київський медичний університет». Адреса: м. Київ, вул. Бориспільська, 2. <https://orcid.org/0000-0003-3817-1684>

Гишчак Тетяна Віталіївна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії післядипломної освіти, НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Тараса Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>

Стаття надійшла до редакції 24.10.2019 р., прийнята до друку 31.01.2020 р.

УДК 616.61/.63-022-053.2-036:612.017"45"

Т.В. Буднік

Епідеміологія антибактеріальної резистентності у дітей з інфекцією сечової системи: її динаміка за 2009–2019 рр. та вплив на перебіг захворювання

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):32-37; doi 10.15574/SP.2020.105.32

For citation: Budnik TV. (2020). Epidemiology of antibacterial resistance in children with urinary tract infection: dynamics for 2009-2019 and its impact on the disease course. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 32-37. doi 10.15574/SP.2020.105.32

Швидкі темпи антибіотикорезистентності (АБР) серед дітей з інфекцією сечової системи (ІСС) диктують необхідність всебічного вивчення її поширеності, характеру, прогнозу розвитку задля розуміння механізмів управління.

Мета: вивчення епідеміології АБР у госпіталізованих дітей та підлітків з ІСС, оцінка темпів селекції стійких штамів *E. coli* за останні 10 років, а також впливу АБР на перебіг захворювання.

Матеріали і методи. Поширеність резистентних штамів кишкової палички залежно від віку та статі вивчали в загальній когорті хворих на ІСС (n=2754) віком від 1 міс. до 18 р. за період 2009–2019 рр. Динаміку та темпи розвитку АБР *E. coli* досліджено в 3-х групах порівняння: I група — діти 2009 року спостереження (n=337), II група — 2014 року спостереження (n=328), III група — 2019 року спостереження (n=379).

Результати. Показано поширеність АБР у дітей з ІСС: кожна 2-а дитина мала резистентність (57,6%±1,6 (1586/2754)) та кожна 3-4-а дитина — полірезистентність (27,4%±3,04 (755/2754)). Резистентні штами уропатогенів частіше реєстровано у дітей вікових категорій 1–3 роки та 4–6 років, як серед хлопчиків (25/95 (26±16,91) і 27/95 (28±16,04)), так і серед дівчаток (417/1491 (28±4,07) та 477/1491 (32±3,7)). У віці до 1 року серед хлопчиків частіше, ніж у дівчаток, реєстрували резистентність (8/95 (9±33,33) vs 75/1491 (5±11,03), p=0,039) та полірезистентність (3/53 (5±55,48) vs 14/702 (2±25,95), p=0,034). Статистично значущим було переважання полірезистентності у хлопчиків віком 7–12 років (17/53 (33±19,78) vs 154/702 (22±6,98), p=0,021) та у дівчаток віком 1–3 роки (175/702 (25±6,42) vs 8/53 (16±32,23), p=0,04). Резистентність серед штамів *E. coli* зросла на 11% за останні 5 років та на 19% за 10 років, і на 2019 р. становила 70%±4,06 (176/252). Частка полірезистентних штамів *E. coli* серед пацієнтів із резистентністю в 2019 р. склала 40%±9,12 (70/176). Математичний прогноз поширеності резистентних штамів *E. coli* через 15 років наближався до 100% (y=9,5x6+41=98%) при R²=0,9918. Через 10 років показник відповідав 88,5%, а через 5 років — 79%. Відносний ризик реінфекції (RR) у пацієнтів 2019 р. мав статистично значущі переваги порівняно навіть за останні 5 років (RR₂₀₁₄=1,130±0,224 [0,728;1,753] vs RR₂₀₁₉=1,496±0,195 [1,021;2,191], p<0,05). Виявлено прямо пропорційну кореляцію високої сили між показниками резистентності *E. coli* та реінфекції у дітей за критерієм Пірсона (p=0,975, p<0,05).

Висновки. Виявлено особливості поширеності АБР серед дітей із ІСС за останні 10 років, визначено темпи і прогноз її розвитку, показано вплив на формування рекурентного перебігу даної патології.

Обстеження пацієнтів та інтерпретацію результатів проведено у рамках положень Гельсінської Декларації.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекція сечової системи, діти, кишкова паличка, антибактеріальна резистентність.

Epidemiology of antibacterial resistance in children with urinary tract infection: dynamics for 2009–2019 and its impact on the disease course

T.V. Budnik

Shupyk National Medical Academy for Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The rapid rate of antibiotic resistance (ABR) among children with urinary tract infection (UTI) dictates the need for a comprehensive study of its prevalence, nature, the prognosis for understanding management mechanisms.

The aim. Study of the epidemiology of ABR in hospitalized children and adolescents with UTI, evaluation of the rate of selection of resistant *E. coli* strains over the past 10 years and the impact of ABR on the disease course.

Materials and methods. The prevalence of resistant *E. coli* (ABR) strains depending on age and gender was studied in a total cohort of patients with UTI (n=2754) aged 1 month. up to 18 years for the period 2009–2019. The dynamics and rates of *E. coli* ABR development were investigated in 3 comparison groups: group I — children in 2009 (n=337), group II — 2014 (n=328), III group — 2019 (n=379).

Results. The prevalence of ABR in children with UTI is shown: every two children had resistance (57.6%±1.6 (1586/2754)) and every 3–4 children had polyresistance (27.4%±3.04 (755/2754)). Resistant uropathogenic strains are more commonly reported in children aged 1–3 years and 4–6 years, both among boys (25/95 (26±16.91) vs 27/95 (28±16.04)), and among girls (417/1491 (28±4.07) vs 477/1491 (32±3.7)). Under the age of 1 year, boys (more often than girls) had resistance (8/95 (9±33.33) vs 75/1491 (5±11.03), p=0.039) and polyresistance (3/53 (5±55.48) vs 14/702 (2±25.95), p=0.034). The statistically significant advantages of polyresistance in boys aged 7–12 years (17/53 (33±19.78) vs 154/702 (22±6.98), p=0,021) and in girls aged 1–3 years (175/702 (25±6.42) vs 8/53 (16±32.23), p=0,04). Resistance among *E. coli* strains has increased by 11% over the past 5 years and by 19% over 10 years, reaching 70%±4.06 (176/252) in 2019. The proportion of *E. coli* polyresistant strains among patients with resistance in 2019 was 40%±9.12 (70/176). The mathematical prediction of the prevalence of resistant *E. coli* strains after 15 years approached 100% (y=9.5x6+41=98%) at R²=0.9918. After 10 years, the indicator corresponded to 88.5%, and after 5 years — 79%. The relative risk of reinfection (RR) in patients in 2019 had statistically significant benefits compared to even the last 5 years (RR₂₀₁₄=1.130±0,224 [0,728; 1,753] vs RR₂₀₁₉=1.496±0,195 [1,021; 2,191], p<0,05). A high Pearson correlation was found between high-strength correlation between *E. coli* resistance and reinfection in children (p=0.975, p<0.05).

Conclusions. The results of the study revealed the prevalence of ABR among children with UTI over the past 10 years, determined the pace and prognosis of its development, emphasized the impact on the formation of recurrent course of this pathology.

Patient screening and interpretation of the results were conducted within the framework of the Helsinki Declaration.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: urinary tract infection, children, *Escherichia coli*, antibacterial resistance.

Эпидемиология антибактериальной резистентности у детей с инфекцией мочевой системы: ее динамика за 2009–2019 гг. и влияние на течение заболевания

Т.В. Будник

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

Быстрые темпы антибиотикорезистентности (АБР) среди детей с инфекцией мочевой системы (ИМС) диктуют необходимость всестороннего изучения ее распространенности, характера, прогноза развития для понимания механизмов управления.

Цель: изучение эпидемиологии АБР у госпитализированных детей и подростков с ИМС, оценка темпов селекции устойчивых штаммов *E. coli* за последние 10 лет, а также влияния АБР на течение заболевания.

Материалы и методы. Распространенность резистентных штаммов кишечной палочки в зависимости от возраста и пола изучалась в общей когорте больных ИМС ($n=2754$) в возрасте от 1 мес. до 18 лет за период 2009–2019 гг. Динамика и темпы развития АБР исследованы в 3-х группах сравнения: I группа — дети 2009 года наблюдения ($n=337$), II группа — 2014 года наблюдения ($n=328$), III группа — 2019 года наблюдения ($n=379$).

Результаты. Показана распространенность АБР у детей с ИМС: каждый 2-й ребенок имел резистентность ($57,6\% \pm 1,6$ ($1586/2754$)) и каждый 3–4-й ребенок — полирезистентность ($27,4\% \pm 3,04$ ($755/2754$)). Резистентные штаммы уропатогенов чаще регистрированы у детей возрастных категорий 1–3 года и 4–6 лет, как среди мальчиков ($25/95$ ($26 \pm 16,91$) vs $27/95$ ($28 \pm 16,04$)), так и среди девочек ($417/1491$ ($28 \pm 4,07$) vs $477/1491$ ($32 \pm 3,7$)). В возрасте до года среди мальчиков чаще, чем у девочек, регистрировалась резистентность ($8/95$ ($9 \pm 33,33$) vs $75/1491$ ($5 \pm 11,03$), $p=0,039$) и полирезистентность ($3/53$ ($5 \pm 55,48$) vs $14/702$ ($2 \pm 25,95$), $p=0,034$). Статистически значимым было преобладание полирезистентности у мальчиков в возрасте 7–12 лет ($17/53$ ($33 \pm 19,78$) vs $154/702$ ($22 \pm 6,98$), $p=0,021$) и у девочек 1–3 лет ($175/702$ ($25 \pm 6,42$) vs $8/53$ ($16 \pm 32,23$), $p=0,04$). Резистентность штаммов *E. coli* возросла на 11% за последние 5 лет и на 19% за 10 лет и в 2019 г. составляла $70\% \pm 4,06$ ($176/252$). Доля полирезистентных штаммов *E. coli* среди пациентов с резистентностью в 2019 г. составила $40\% \pm 9,12$ ($70/176$). Математический прогноз распространенности резистентных штаммов *E. coli* через 15 лет приближался к 100% ($y=9,5x+41=98\%$) при $R^2=0,9918$. Через 10 лет показатель соответствовал 88,5%, а через 5 лет — 79%. Относительный риск реинфекции (RR) у пациентов в 2019 г. имел статистически значимые преимущества по сравнению даже с показателями за последние пять лет ($RR_{2014}=1,130 \pm 0,224$ [$0,728$; $1,753$] vs $RR_{2019}=1,496 \pm 0,195$ [$1,021$; $2,191$], $p<0,05$). Выявлена прямо пропорциональная корреляция высокой силы между показателями резистентности *E. coli* и реинфекции у детей согласно критерия Пирсона ($\rho=0,975$, $p<0,05$).

Выводы. Установлены особенности распространенности АБР среди детей с ИМС за последние 10 лет, обозначены темпы и прогноз ее развития, подчеркнута влияние на формирование рекуррентного течения данной патологии.

Обследование пациентов и интерпретация результатов проведены в рамках положений Хельсинкской Декларации.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, дети, кишечная палочка, антибактериальная резистентность.

Вступ

За останні два десятиліття резистентність до антибіотиків у членів сімейства грам-негативних ентеробактерій, до яких також належить *E. coli*, надзвичайно зросла у всьому світі [5,6,9]. Серед механізмів розвитку стійкості передусім наголошується на появі організмів, що продукують бета-лактамази з розширеним спектром дії (група бактеріальних ферментів, спрямованих на боротьбу з бета-лактамами антибіотиками) [1,4]. Якщо раніше збудників з такими властивостями виявляли лише у госпіталізованих пацієнтів з інфекцією сечової системи (ІСС), то з часом їх стали ідентифікувати й у амбулаторних пацієнтів, тобто резистентні штами поширилися серед населення [2,11]. У багатьох країнах, де переважає нерегульоване призначення антибіотиків (до яких належить й Україна), часто спостерігаються тривожні тенденції до резистентності уропатогенів [8,12]. Однак дані щодо поширеності антибіотикорезистентності (АБР) серед пацієнтів з ІСС педіатричного

профілю обмежені. Існує небагато досліджень, у яких показано поширеність стійких штамів *E. coli* та фактори ризику АБР, пов'язані з лікарняними та амбулаторними ІСС у дітей [3,7]. Зростаюча поширеність резистентних штамів кишкової палички серед населення, відсутність централізованого моніторингу даних її чутливості до антибіотиків унеможлиблює емпіричний вибір лікування дитини з ІСС.

Метою дослідження стало всебічне вивчення епідеміології антибіотикорезистентності (АБР) у госпіталізованих дітей та підлітків з ІСС, оцінка темпів селекції стійких штамів *E. coli* за останні 10 років, а також впливу АБР на перебіг захворювання.

Робота виконана у рамках НДР кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок», 0114U002216, термін виконання 2013–2018 рр. та «Вивчення впливу гіпоурікемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтуван-

ня оптимальної терапії», термін виконання 2019–2023 рр.

Матеріал і методи дослідження

В епідеміологічному частково ретроспективному дослідженні взяли участь 2 754 дитини з ІСС віком від 1 місяця до 18 років, що були проліковані в дитячому нефрологічному стаціонарі ДМКЛ №1 м. Києва за період 2009–2019 рр. Діагностичні та терапевтичні заходи, а також інтерпретацію отриманих результатів проведено за інформованою згодою пацієнтів, батьків та з дотриманням положень Гельсінської декларації.

Верифікацію діагнозів проведено на основі рекомендацій уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України №627 від 3.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». Було використано наступні стандартні методи діагностики: загальний аналіз крові та сечі, печінкові та ниркові проби із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), визначення протейнограми, С-реактивного білка, аналіз сечі за Нечипоренком та Зимницьким, бактеріальний посів сечі для визначення збудника (шляхом серійного розведення у бульйоні Мюлера–Хінтона) та його чутливості диско-дисперсійним методом, УЗД нирок та сечового міхура, мікційна цистограма, екскреторна урографія за показаннями.

Поширеність резистентних штамів кишкової палички вивчалася в загальній когорті хворих (n=2754) залежно від віку та статі дитини за означений період часу, в той час як динаміка АБР *E. coli* та темпи її росту оцінювалися в трьох групах порівняння: I група — діти

2009 року спостереження (n=337), II група — 2014 року (n=328), III група — 2019 року (n=379).

Оцінку характеру розподілу досліджуваних показників та перевірку статистичних гіпотез проведено за критерієм згоди Пірсона χ^2 . Для часткових значень розраховувався 95% довірчий інтервал (ДІ) розподілу параметра. Розрахунок абсолютних та відносних частот ймовірності проводили методом відношення шансів (ВШ) із розрахунком стандартної похибки при умові 95% ДІ. Порогове значення для статистичної значущості було встановлено на рівні $\leq 0,05$ [10].

Математично-статистичні розрахунки проведено шляхом використання програм Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15_RTM_VL1_RTM_RU) та STATISTICA 13.0 (Stat Soft Inc., серійний № ZZS9990000099100363DEMO-L).

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідження увійшли діти з різними нозологічними формами ІСС в активну фазу захворювання. Переважали дівчатка — 94% (2588/2754), частка хлопців становила 6% (166/2754).

Етіологічну структуру ІСС генеральної сукупності наведено на рис. 1. *E. coli* була виділена у 55,0%±1,69 (1514/2754) хворих, *Enterococcus faecalis* — у 7,7%±6,47 (212/2754), *Klebsiella pneumoniae* — у 2,4%±11,83 (67/2754), *Enterobacter cloacae* — 1,2%±16,96 (33/2754), *Proteus mirabilis* — у 1,7%±14,33 (46/2754), інші збудники — 1,0%±18,43 (28/2754). У 31%±2,79 (854/2754) дітей бактеріальну флору не було типовано, а у 18%±3,99 (496/2754) мала місце асоціація мікробних штамів.

Резистентні штами у загальній кількості патогенів було виявлено у 57,6%±1,6 (1586/2754) випадків, тобто кожна друга дитина мала АБР. Причому до амоксициліну — 53,4%±1,75 (1470/2754), цефуроксиму — 34,2%±2,59 (942/2754), цефтазидиму — 28%±3,0 (771/2754), ципрофлоксацину — 6,3%±7,19 (174/2754), фуразидину К — 5,6%±7,67 (154/2754). Полірезистентність склала 27,4%±3,04 (755/2754), тобто АБР до двох антибактеріальних препаратів одночасно мала місце у кожній 3–4-ї дитини.

Розподіл пацієнтів із резистентними та полірезистентними штамми за віком та статтю наведено у табл. 1. Як видно з таблиці, резистентні штами уропатогенів були майже однаково ($p=0,93$) поширені в популяції дівчат та хлопців —

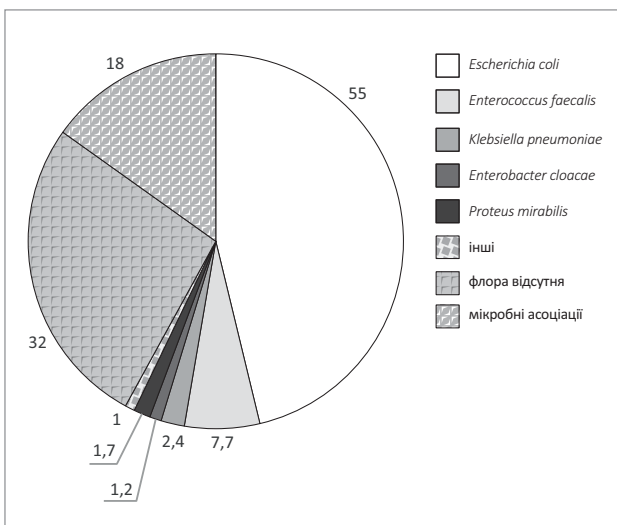


Рис. 1. Етіологія ІСС у дітей за останні 10 років, %

1491/2588 (58±1,65) і 95/166 (57±6,6) відповідно, так само як і полірезистентність, переважання якої серед хлопців було статистично незначущим: дівчата — 702/2588 (27±3,16); хлопці — 53/166 (32±11,14), $p=0,078$.

Однак, якщо аналізувати показники за віковими категоріями, то очевидні наступні тенденції: резистентні штами максимально часто реєструвались у дітей вікових категорій 1–3 р. та 4–6 р., як серед хлопчиків (25/95 (26±16,91) і 27/95 (28±16,04)), так і серед дівчаток (417/1491 (28±4,07) та 477/1491 (32±3,7)). У віці до року серед дівчаток статистично рідше реєструвались резистентність (75/1491 (5±11,03) vs 8/95 (9±33,33), $p=0,039$) та полірезистентність (14/702 (2±25,95) vs 3/53 (5±55,48), $p=0,034$). Також статистично значущою була розбіжність у реєстрації полірезистентності у віковій категорії 7–12 років на користь хлопців (17/53 (33±19,78) vs 154/702 (22±6,98), $p=0,021$) та у віковій категорії 1–3 роки на користь дівчаток (175/702 (25±6,42) vs 8/53 (16±32,23), $p=0,04$).

Динаміку змін у видовому складі збудників ІСС кожні п'ять років можна оцінити за аналізом діаграми. Як видно з рис. 2, провідним уропатогеном в усіх групах спостереження залишилась кишкова паличка із тенденцією до зростання її питомої ваги. У 1-й групі пацієнтів (2009 р.) частка *E. coli* складала 47%±5,69 (158/337), у 2-й групі (2014 р.) — 64%±4,06 (210/328) і в 3-й групі (2019 р.) — 66,5%±3,58 (252/379). Отже, важливу роль у виборі антибактеріального препарату відіграє моніторинг резистентності саме *E. coli*.

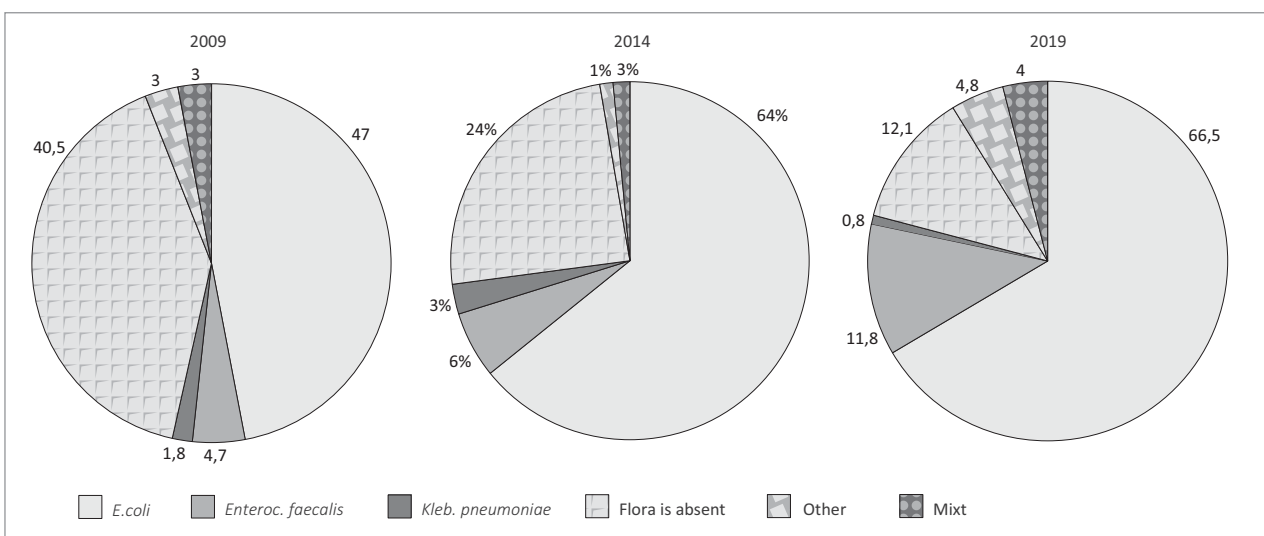
Таблиця 1

Розподіл хворих із стійкими штамми уропатогенів за віком та статтю

Вік, роки	Резистентні штами		Полірезистентні штами		p
	хлопці абс. (%±ДІ)	дівчата абс. (%±ДІ)	хлопці абс. (%±ДІ)	дівчата абс. (%±ДІ)	
до 1	8/95 (9±33,33)	75/1491 (5±11,03)	3/53 (5±55,48)	14/702 (2±25,95)	* $p=0,039$ * $p=0,034$
1–3	25/95 (26±16,91)	417/1491 (28±4,07)	8/53 (16±32,23)	175/702 (25±6,42)	* $p=0,32$ * $p=0,04$
4–6	27/95 (28±16,04)	477/1491 (32±3,7)	15/53 (28±21,63)	183/702 (26±6,23)	* $p=0,17$ * $p=0,19$
7–12	22/95 (23±18,41)	298/1491 (20±5,08)	17/53 (33±19,78)	154/702 (22±6,98)	* $p=0,085$ * $p=0,021$
13–18	13/95 (14±25,39)	224/1491 (15±6,04)	10/53 (18±28,18)	176/702 (25±6,4)	* $p=0,71$ * $p=0,053$
Загалом	95/166 (57±6,6)	1491/2588 (58±1,65)	53/166 (32±11,14)	702/2588 (27±3,16)	* $p=0,93$ * $p=0,078$
Загалом	1586/2754 (57,6±1,6)		755/2754 (27,4±3,04)		

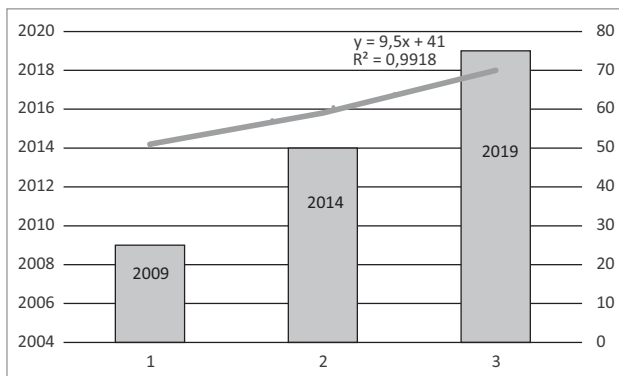
Примітка: p — відмінності між показниками у групах порівняння за статтю, оцінені критерієм χ^2 із поправкою Сїтса; *p — статистична відмінність за резистентністю, * — статистична відмінність за полірезистентністю.

Результати вивчення динаміки резистентних штамів кишкової палички показано на рис. 3. Рівень резистентних штамів *E. coli* у 2009 р. становив 51,2±7,41 (86/168) при 95% ДІ, у 2014 р. — 59±5,65 (124/210) та в 2019 р. — 70,0±4,06 (176/252). Отже, рівень резистентності *E. coli* серед дітей із ІСС мав тенденцію до зростання: за останні 5 років — на 11%, а у порівнянні за 10 років — на 19%. Частка полірезистентних штамів *E. coli* також мала тенденцію до збільшення, і у 2019 р. майже кожна друга дитина із резистентністю мала полірезистентний штам — 40±9,12 (70/176).



Примітка: 2009 р. — I група пацієнтів, 2014 р. — II група, 2019 р. — III група.

Рис.2. Етіологічний спектр збудників ІСС у дітей в групах порівняння за останні 10 років, %



Примітка: $y=9,5x+41$ — формула лінії тренду для розрахунку прогностичних значень у наступні періоди часу, де x — номер періоду, R^2 — статистична значущість.

Рис.3. Динаміка резистентності *E. coli* у дітей з ІСС у групах порівняння за останні 10 років

Математичне рівняння лінії тренду дозволило визначити прогноз відносно АБР на найближчі 5–15 років. Так, прогноз поширеності резистентних штамів за формулою лінії тренду говорить, що через 15 років кількість хворих на ІСС з АБР буде наближатись до 100% ($y=9,5x6+41=98\%$) при високій статистичній точності прогнозу, тому що $R^2=0,9918$. Через 10 років показник АБР буде відповідати 88,5% поширеності серед дітей із ІСС, а через 5 років — 79%.

Рекурентний перебіг ІСС серед загального контингенту хворих за період 2009–2019 рр. становив $32,8\% \pm 2754$ (903/2754). Динаміку рекурентного перебігу ІСС у дітей з інтервалом кожні п'ять років та розрахунки його ймовірності (OR) і відносного ризику (RR) наведено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, ймовірність реінфекції (OR) мала тенденцію до зростання з часом, але розбіжність у показниках кожні п'ять років не мала статистичної значущості ($OR_{2009}=0,919 \pm 0,213$ [0,605;1,396] vs $OR_{2014}=1,088 \pm 0,213$ [0,717;1,652], $p>0,05$ та $OR_{2014}=1,088 \pm 0,213$ [0,717;1,652] vs $OR_{2019}=1,299 \pm 0,181$ [0,911;1,853], $p>0,05$). В той час як ризик реінфекції (RR) у пацієнтів 2019 р. мав статистично значущі переваги порівняно навіть з пацієнтами групи 2014 р. ($RR_{2014}=1,130 \pm 0,224$ [0,728;1,753] vs $RR_{2019}=1,496 \pm 0,195$ [1,021;2,191], $p<0,05$).

Сила зв'язку між показниками резистентності *E. coli* та показниками реінфекції у дітей із ІСС за період 2009–2019 рр., оцінена за кореляційним аналізом Пірсона, відповідала коефіцієнту $\rho=0,975$ ($p<0,05$), що свідчило про пряму залежність між ними високої сили.

Отримані результати дослідження мають важливе практичне значення для лікарів

Таблиця 2

Оцінка динаміки реінфекції ІСС у дітей за коефіцієнтами ймовірності (OR) та відносного ризику (RR) у 2009–2019 рр.

Показник	2009 р.	2014 р.	2019 р.	p
%±ДІ (абс.)	29,8±11,65 (50/168)	32,4±9,8 (68/210)	42,0±7,26 (106/252)	* $p>0,05$ # $p<0,05$
OR±S, ДІ	0,919±0,213 [0,605;1,396]	1,088±0,213 [0,717;1,652]	1,299±0,181 [0,911;1,853]	* $p>0,05$ # $p>0,05$
RR±S, ДІ	0,885±0,224 [0,570;1,373]	1,130±0,224 [0,728;1,753]	1,496±0,195 [1,021;2,191]	* $p>0,05$ # $p<0,05$

Примітка: ДІ — 95% довірчий інтервал, S — стандартна похибка, OR — ймовірність реінфекції, RR — відносний ризик реінфекції, * p — показник 2009 р. порівняно з 2014 р., # p — показник 2014 р. порівняно з 2019 р.

загальної практики та профільних спеціалістів, оскільки вказують на динамічне поширення резистентних штамів патогенів, як це було показано на прикладі *E. coli*, у дитячій популяції. З одного боку, було підкреслено зв'язок між резистентністю та формуванням рекурентного перебігу ІСС, з іншого — вказано на механізми управління педіатричною ІСС. Лікарі повинні враховувати вплив будь-якого застосування антибіотиків на подальшу антимікробну стійкість та уникати їх непотрібного використання. А також дотримуватись локальних даних щодо чутливості та національних рекомендацій за необхідності призначення антибактеріального засобу в лікуванні ІСС.

Висновки

1. Антибактеріальна стійкість уропатогенів є поширеним явищем серед дітей із ІСС: кожна друга дитина мала резистентність ($57,6\% \pm 1,6$ (1586/2754)) та кожна третя-четверта дитина — полірезистентність ($27,4\% \pm 3,04$ (755/2754)).
2. Резистентні штами патогенів частіше реєструвалися у дітей віком 1–3 роки та 4–6 років, як серед хлопців ($25/95$ ($26 \pm 16,91$)) і $27/95$ ($28 \pm 16,04$)), так і серед дівчат ($417/1491$ ($28 \pm 4,07$)) та $477/1491$ ($32 \pm 3,7$)).
3. У віці до року серед хлопців частіше, ніж у дівчат, реєструвалася резистентність ($8/95$ ($9 \pm 33,33$)) vs $75/1491$ ($5 \pm 11,03$), $p=0,039$) та полірезистентність ($3/53$ ($5 \pm 55,48$)) vs $14/702$ ($2 \pm 25,95$), $p=0,034$).
4. Статистично значуще переважання полірезистентності виявлено у хлопців віком 7–12 років ($17/53$ ($33 \pm 19,78$)) vs $154/702$ ($22 \pm 6,98$), $p=0,021$) та у дівчаток віком 1–3 роки ($175/702$ ($25 \pm 6,42$)) vs $8/53$ ($16 \pm 32,23$), $p=0,04$).
5. Резистентність серед штамів *E. coli* зросла на 11% за останні 5 років та на 19% за 10 років

і в 2019 р. становила $70\% \pm 4,06$ (176/252). Доля полірезистентних штамів *E. coli* також зросла і в 2019 р. склала $40\% \pm 9,12$ (70/176) серед пацієнтів із резистентністю.

6. Математичний прогноз поширеності резистентних штамів *E. coli* через 15 років наближався до 100% ($y=9,5x6+41=98\%$) при $R^2=0,9918$. Через 10 років показник відповідав 88,5%, а через 5 років – 79%.

7. Відносний ризик реінфекції (RR) у пацієнтів 2019 р. мав статистично значущі переваги порівняно навіть з 2014 р. ($RR_{2014}=1,130 \pm 0,224$ [0,728;1,753] vs $RR_{2019}=1,496 \pm 0,195$ [1,021;2,191], $p<0,05$).

8. Пряму пропорційну залежність високої сили між показниками резистентності *E. coli* та реінфекції підтверджено за кореляційним аналізом Пірсона ($\rho=0,975$, $p<0,05$).

Конфлікт інтересів не заявлений.

Подяка

Автор висловлює подяку завідувачці дитячого нефрологічного відділення ДМКЛ №1 м. Києва Мордовець Єлизаветі Михайлівні та лікарям відділення Тихоненко Наталії Олександрівні, Гороховській Тетяні Олександрівні, Виноградовій Тетяні Миколаївні та Маркотенко Ользі Олександрівні за допомогу в обстеженні та курації пацієнтів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ahn DH, Kim KW, Cho HK, Tchah H et al. (2015). Febrile Urinary Tract Infections Caused by Community-Acquired Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing and-Nonproducing Bacteria: A Comparative Study. *Pediatr Infect Vaccine*.22: 29–35. doi: 10.1016/j.eimc.2016.01.012
2. Aragon IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E et al. (2018, Jan). The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*.4(1): 128–138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001
3. Brubaker L, Wolfe AJ. (2017, Feb). Microbiota in 2016: Associating infection and incontinence with the female urinary microbiota. *Nature Reviews Urology*.14(2): 72–74. doi: 10.1038/nrurol.2016.262
4. Bryce A, Costelloe C, Hawcroft C et al. (2016). Faecal carriage of antibiotic resistant *Escherichia coli* in asymptomatic children and associations with primary care antibiotic prescribing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016. 16: 359. doi:10.1186/s12879-016-1697-6
5. Calzi A, Grignolo S, Caviglia I, Calevo MG et al. (2016, Sep). Resistance to oral antibiotics in 4569 Gramnegative rods isolated. *Eur J Pediatr*;175(9): 1219–25. doi: 10.1007/s00431-016-2763-1
6. Kim SH, Lee JA. (2015). The impact of the antibiotic burden on the selection of its resistance among gram negative bacteria isolated from children. *Pediatr Infect Vaccine*.22: 178–85. doi: <http://dx.doi.org/10.14776/piv.2015.22.3.178>
7. Lee SJ. (2018, Dec 21). Recent advances in managing lower urinary tract infections. *F1000Res*.7. pii: F1000 Faculty Rev-1964. doi: 10.12688/f1000
8. Magistro G, Stief CG. (2019, Jan). The Urinary Tract Microbiome: The Answer to All Our Open Questions? *Eur Urol Focus*.5(1): 36–38. doi: 10.1016/j.euf.2018.06.011
9. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Panopoulou M, Tsouvala E et al. (2015). Susceptibility patterns of uropathogens identified in hospitalised children with communityacquired urinary tract infections in Thrace, Greece. *J Glob Antimicrob Resist*. 3: 85–90. doi: 10.1016/j.jgar.2015.02.006
10. Martin Bland. (2015). An introduction to medical statistics: Oxford University Press. 4th edition: 464 pp. ISBN 978-0-19-958992-0
11. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. (2015, Feb). The microbiome of the urinary tract — a role beyond infection. *Nat Rev Urol*.12(2): 81–90.
12. Wolfe AJ, Brubaker L. (2019, Feb). Urobiome updates advances in urinary microbiome research. *Nat Rev Urol*.16(2): 73–74. doi: 10.1038/s41585-018-0127-5

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 13.11.2019 р., прийнята до друку 05.02.2020 р.

УДК 616.33-008.3-053/3-07-08:615.874.2

А.О. Єфанова, Н.В. Мишина

Синдром зригування у дітей раннього віку: діагностика і корекція

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):38-42; doi 10.15574/SP.2020.105.38

For citation: Yefanova AA, Mishina NV. (2020). Regurgitation syndrome in young children: diagnosis and correction. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 38-42. doi 10.15574/SP.2020.105.38

На сьогодні функціональні розлади травної системи залишаються актуальною проблемою практичної педіатрії і поширеною причиною звернення батьків до лікарів. Дані популяційних обстежень свідчать, що протягом першого року життя близько половини дітей мають хоча б один із симптомів функціональних порушень шлунково-кишкового тракту, а нерідко — поєднання декількох симптомів.

Мета: оцінка клінічної ефективності антирефлюксних сумішей у дітей із синдромом зригування.

Матеріали і методи. Було обстежено 42 дитини віком від 1 до 12 місяців. Оцінювався фізичний і психічний розвиток, неврологічний статус. Для виключення органічного ураження травної системи, а саме пілоростенозу, використовувалось сучасне ультразвукове обстеження шлунка. Основну групу склали 20 дітей, які одержували антирефлюксну молочну суміш, що містила загусник, — неперетравлюваний полісахарид камедь. Групу порівняння склали 22 дитини, які в якості загусника одержували перетравлюваний полісахарид крохмаль.

Результати. Були виявлені зміни в інтенсивності і частоті зригувань у дітей, які отримували антирефлюксні лікувальні суміші. Встановлено, що антирефлюксна дія суміші, до складу якої в якості загусника входить камедь, настає швидше та має виразніший ефект.

Висновки. Корекція синдрому зригування у дітей повинна бути комплексною і розподілена на декілька послідовних етапів: роз'яснювальна робота з метою психологічної підтримки батьків, застосування поступальної терапії при годуванні дитини, нормалізація режиму вигодовування та проведення адекватної дієтотерапії.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи.

На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: травна система, синдром зригування, діти, регургітація, антирефлюксні суміші.

Regurgitation syndrome in young children: diagnosis and correction

А.А. Yefanova, N.V. Mishina

State Institution «Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine»; Dnipro, Ukraine

Today, functional disorders of the digestive system remain an actual problem of practical pediatrics and a common reason for parents to see doctors. Population survey suggest that during the first year of life, about half of the children have at least one of the symptoms of functional disorders of the gastrointestinal tract, and often a combination of several symptoms.

Goal of research: to evaluate the clinical efficiency of antireflux blends in children with the syndrome of regurgitation.

Materials and methods. The 42 children aged 1 to 12 months were examined. Also during the children's clinical research was assessed a physical and mental development, neurological status. To exclude organic lesions of the digestive system, called pyloric stenosis, was used a modern ultrasound examination of the stomach. The main group consisted of 20 children who received anti-reflux milk formula, which has a polysaccharide — gum as a thickener. The comparison group consisted of 22 children who received a polysaccharide — starch as a thickener.

Results. In children who received anti-reflux therapeutic mixtures, with the content of two types of thickeners: gums and modified starch were identified changes in the intensity and frequency of regurgitation. Research experience has shown that the antireflux effect of the mixture, which contains gum as a thickener, occurs faster and has the most pronounced effect.

Conclusions. Correction of regurgitation syndrome in children should be complex and divided into several successive stages: explanatory work with the purpose of psychological support of parents, the use of progressive therapy when feeding the child, the normalization of the feeding schedule and the implementation of adequate diet 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 a 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: digestive system, regurgitation, children, regurgitation, anti-reflux mixtures.

Синдром срыгивания у детей раннего возраста: диагностика и коррекция

А.А. Єфанова, Н.В. Мишина

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Сегодня функциональные расстройства пищеварительной системы остаются актуальной проблемой практической педиатрии и распространенной причиной обращения родителей к врачам. Данные популяционных обследований говорят о том, что в течение первого года жизни около половины детей имеют хотя бы один из симптомов функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, а нередко — совокупность нескольких симптомов.

Цель: оценка клинической эффективности антирефлюксных смесей у детей с синдромом срыгивания.

Материалы и методы. Было обследовано 42 ребенка в возрасте от 1 до 12 месяцев. Оценивались физическое и психическое развитие, неврологический статус. Для исключения органического поражения пищеварительной системы, а именно пилоростеноза, использовалось современное ультразвуковое обследование желудка. Основную группу составили 20 детей, получавших антирефлюксную молочную смесь, содержащую в качестве загустителя полисахарид камедь. Группу сравнения составили 22 ребенка, которые в качестве загустителя получали полисахарид крахмал.

Результаты. Были выявлены изменения в интенсивности и частоте срыгиваний у детей, получавших антирефлюксные лечебные смеси. Опыт работы показал, что антирефлюксное действие смеси, в состав которой в качестве загустителя входит камедь, наступает быстрее и имеет наиболее выраженный эффект.

Выводы. Коррекция синдрома срыгивания у детей должна быть комплексной и разделена на несколько последовательных этапов: разъяснительная работа с целью психологической поддержки родителей, применение поступательной терапии при кормлении ребенка, нормализация режима вскармливания и проведение адекватной диетотерапии.

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 детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: пищеварительная система, синдром срыгивания, дети, регургитация, антирефлюксные смеси.

Вступ

На сьогодні функціональні розлади травної системи залишаються актуальною проблемою практичної педіатрії і поширеною причиною звернення батьків до лікарів. До функціональних належать порушення, які діагностуються за відсутності органічних уражень органів травлення, а також за відсутності вроджених вад розвитку. У 60–70% випадків при зверненні до лікаря провідною скаргою у батьків, які мають дітей перших місяців життя, є симптоми дискомфорту з боку шлунково-кишкового тракту малюка: зригування, кишкові коліки, діарея, запор [1,2]. Ці стани виникають у майже здорових дітей, не викликаючи суттєвих змін у їхньому здоров'ї. У малюків зберігається добрий апетит, позитивна динаміка приросту маси тіла. Однак повторюваний характер цих симптомів порушує психологічний клімат у сім'ї [8,10].

Дані популяційних обстежень свідчать про те, що протягом першого року життя близько половини дітей мають хоча б один із симптомів функціональних порушень шлунково-кишкового тракту, а нерідко — поєднання декількох симптомів [1,11,12].

У 2016 році в рамках Американського тижня гастроентерологів були представлені Римські критерії IV із новим алгоритмом ведення дітей та дорослих із функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту. Згідно з Римськими критеріями IV, функціональні порушення травлення трактуються як функціональні гастроентерологічні розлади, які зумовлені порушенням взаємозв'язку між головним мозком та шлунково-кишковим трактом. Окремо виділені функціональні порушення шлунково-кишкового тракту у новонароджених та дітей раннього віку [4,9]:

- G1 — регургітація;
- G2 — румінація;
- G3 — синдром циклічної блювоти;
- G4 — коліти новонароджених;
- G5 — функціональна діарея;
- G6 — дисхезія новонароджених;
- G7 — функціональні запори.

До функціональних розладів шлунково-кишкового тракту, які проявляються блювотою у дітей, відносять регургітацію, румінацію та циклічну блювоту.

Регургітація — це пасивний невимушений закид невеликої кількості шлункового вмісту у ротову порожнину і назовні. На відміну від блювоти, при регургітації м'язи передньої черевної стінки, діафрагми та шлунка не беруть участі в механізмі розвитку зригування. Блювання часто супроводжується вегетативними реакціями (гіперсаливація, блідість обличчя, тахікардія, похолодання кінцівок), що не спостерігається при регургітації. Розвиток регургітації пов'язаний з анатомо-фізіологічними особливостями езофагально-кардіального відділу стравоходу, а саме:

— переважно горизонтальне положення дитини протягом дня та відносно високий внутрішньочеревний тиск;

— недостатня перистальтика шлунка та кишечника, за рахунок чого відбувається уповільнена евакуація їжі із шлунка;

— недостатній розвиток циркуляторних м'язів кардіального відділу шлунка на тлі високого тонусу пілоричного сфінктера, хаотичне спонтанне розслаблення нижнього стравохідного сфінктера;

— наявність відносно короткого черевного сегмента стравоходу, розгорнутий кут Гіса у новонароджених та дітей першого року життя.

Фізіологічний характер зригування, з одного боку, є наслідком загальної функціональної незрілості дитячого організму, більш притаманної недоношеним дітям, але певною мірою наявної і у доношених дітей. Згідно з Римськими критеріями IV, для діагностики регургітації у дітей віком від 3-х тижнів до 12 місяців необхідна наявність епізодів пасивного закиду невеликої кількості шлункового вмісту у ротову порожнину два або більше разів на день протягом трьох і більше тижнів [9].

За даними О.Ю. Білоусової, зригування хоча б один раз на добу спостерігається майже у половини дітей перших трьох місяців життя, у 2/3 дітей віком до чотирьох місяців, а до року — лише у 5% дітей. Частота зригування у дітей

першого року життя, за даними ряду досліджень, становить від 18% до 50% [1].

На думку О.Г. Шадріна, зригування спостерігається майже у 100% новонароджених та дітей до трьох місяців, а до року спостерігається у 20% дітей (рис.1). Самопочуття дитини при цьому задовільне, фізичний розвиток не порушується. Після введення густого прикорму (4–6 місяців) у більшості дітей зригування зникають [12].

При введенні прикорму необхідно звертати увагу на об'єм їжі та частоту годувань. Хороший апетит здорової дитини, неконтрольоване часте годування можуть бути причиною для перегодовування та повторної появи синдрому зригування [5,7].

Згідно з рекомендаціями ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2005, 2009), на яких ґрунтується розуміння патогенезу малюкової регургітації, лікування даної патології повинно бути комплексним і розподіленим на декілька послідовних етапів: лікувальне харчування, медикаментозна терапія та хірургічні методи. Необхідно проводити роз'яснювальну роботу з метою психологічної підтримки та заспокоєння батьків. Батькам слід пояснити причину порушення стану дитини, створити спокійну, позитивну атмосферу в сім'ї, налагодити психоемоційний контакт матері і дитини [6,13,14].

У раціон дитини включається спеціалізоване (лікувальне) харчування антирефлюксними молочними сумішами, в'язкість яких підвищена за рахунок введення до складу продукту спеціальних загусників. Виробники сумішей використовують два види загусників-полісахаридів: неперетравлювані (камедь, що складає основу клейковини ріжкового дерева) чи перетравлювані (модифікований рисовий, кукурудзяний, картопляний крохмаль). Антирефлюксні суміші добре переносяться дітьми і забезпечують потребу дитини в усіх харчових речовинах та енергії. Вуглеводи камеді належать до таких, що не перетравлюються ферментами верхніх відділів травної системи. Це забезпечує їхню дію на протязі всього травного тракту. Крім того, під дією соляної кислоти у шлунку в'язкість клейковини бобів ріжкового дерева збільшується, що призводить до розшарування та утворення однорідного желеподібного харчового згустку, який перешкоджає зригуванню. За рахунок того, що клейковина ріжкового дерева не гідролізується травними ферментами, потрапляючи до товстого кишечника, під дією ферментів корисної

мікрофлори вона підлягає ферментизації і забезпечує свої пребіотичні властивості [5,7,12].

Антирефлюксні суміші призначаються диференційовано, залежно від виду загусників а також від стану здоров'я дитини. Суміші, до складу яких входить клейковина ріжкового дерева, більше показані при інтенсивних зригуваннях (3–5 балів) [1,9].

Деякі дослідники *in vitro* показали зниження всмоктування мінеральних речовин та мікроелементів із суміші з неперетравлюваними загусниками, в той час як перетравлювані загусники не впливають на всмоктування мікроелементів. Однак у клінічних дослідженнях це припущення не підтвердилось. Діти, котрі одержували суміші із неперетравлюваними загусниками, не відставали у фізичному розвитку, у них не було виявлено порушення антропометричних та біохімічних показників [5].

Медикаментозна терапія при зригуванні у дітей раннього віку має обмежене застосування у зв'язку з наявністю побічного ефекту прокінетиків та віковими обмеженнями застосування антисекреторних препаратів.

Мета дослідження: оцінка клінічної ефективності антирефлюксних сумішей у дітей із синдромом зригування.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 42 дитини віком від 1 до 12 місяців, батьки яких вперше звернулись по медичну допомогу з приводу частого зригування. При клінічному обстеженні дітей оцінювався фізичний і психічний розвиток. Усі обстежені діти мали середній фізичний розвиток і не відставали в психомоторному розвитку.

Під час дослідження були проведені клінічні інструментальні обстеження, які виключили наявність органічної патології у дітей.

Згідно з рекомендаціями групи експертів ESPGHAN, ступінь виразності синдрому оцінювався за п'ятибальною шкалою:

- 0 балів — відсутність зригувань;
- 1 бал — менше 5 зригувань на добу з незначним об'ємом, не більше 2–3 мл;
- 2 бали — більше 5 зригувань на добу з разовим об'ємом більше 3 мл;
- 3 бали — постійні зригування невеликого об'єму протягом 30 хв і більше після кожного годування;
- 4 бали — зригування від половини до повного об'єму суміші, яку з'їла дитина, у половині годувань;

— 5 балів — зригування від половини до повного об'єму суміші, яку з'їла дитина, після кожного годування.

Основну групу склали 20 дітей, які одержували антирефлюксну молочну суміш з неперетравлюваним полісахаридом — камедь ріжкового дерева — у якості загусника.

Групу порівняння склали 22 дитини, що в якості загусника одержували перетравлюваний полісахарид — крохмаль.

Антирефлюксні суміші призначались диференційовано, залежно від виду загусника та стану здоров'я дитини. Суміші, до складу яких входила клейковина ріжкового дерева, одержували діти з інтенсивними зригуваннями (3–5 балів). При неінтенсивних зригуваннях (1–2 бали) у якості загусників використовували модифікований крохмаль.

Суміші вводились в раціон дитини для корекції зригування в об'ємі 20–40–60 мл перед годуванням з ложки чи окремої пляшечки. Тривалість застосування антирефлюксних сумішей при цьому визначалась індивідуально, залежно від важкості прояву синдрому зригування. Після досягнення стійкого терапевтичного ефекту дитину поступово переводили на вигодування звичайними та адаптованими сумішами чи тільки материнським молоком.

Також звертали увагу на техніку годування: годували дитину, тримаючи її у напіввертикальному положенні під кутом 45–60°; після годування протягом 20–30 хвилин продовжували утримувати малюка у такому положенні або вертикально. Узголів'я ліжечка дитини мало бути піднятим на 30°.

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

Результати дослідження та їх обговорення

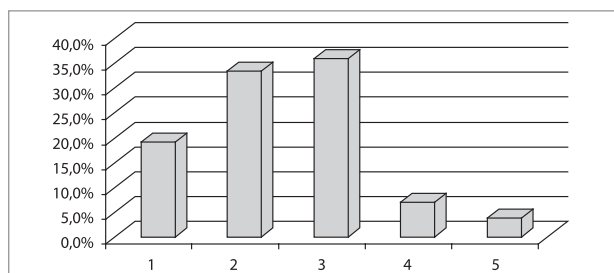
На грудному вигодуванні знаходилося 28 дітей. При грудному вигодуванні створювалась спокійна атмосфера для матері-годувальниці, спрямована на збереження лактації, нормалізацію режиму харчування дитини, виключення перегодування та аерофагії. За підозри на харчову алергію у дитини матері призначалась жорстка елімінаційна безмолочна дієта з виключенням усіх молочних продуктів та курячих яєць. Діти, які знаходились на штучному вигодуванні (14 малюків),

отримували високоадаптовану суміш. Прикорм вводився згідно з існуючими нормами.

При інтенсивному зригуванні у дітей зменшувався об'єм разового годування та збільшувалась кількість годувань на 1–2 за добу.

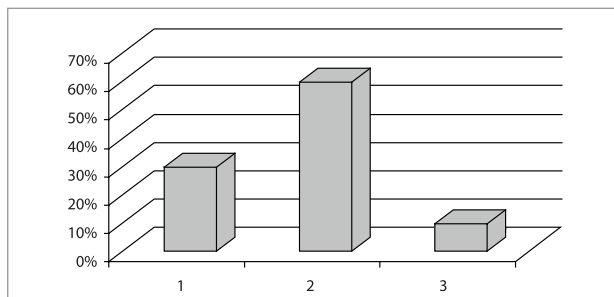
У 8 (19,2%) дітей інтенсивність зригування складала 1 бал, у 14 (33,6%) дітей — 2 бали, у 15 (36%) дітей — 3 бали, у 3 (7,2%) дітей — 4 бали, у 2 (4%) дітей — 5 балів (рис.1).

На 15-у добу дієтотерапії та поступальної терапії в основній групі не спостерігалось зригування у 6 (30%) дітей, у 12 (60%) дітей змен-



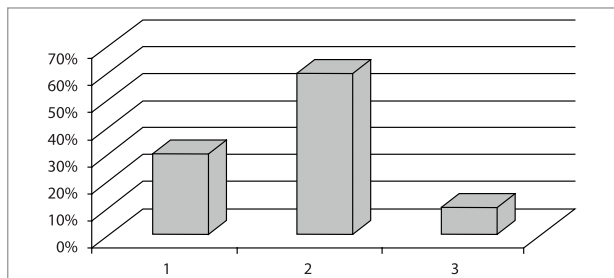
Примітка. По вісі абсцис: ступінь виразності синдрому зригувань згідно з рекомендаціями ESPGHAN: 1 — менше 5 зригувань на добу з незначним об'ємом не більше 2–3 мл; 2 — більше 5 зригувань на добу з разовим об'ємом більше 3 мл; 3 — постійні зригування невеликого об'єму протягом 30 хв і більше після кожного годування; 4 — зригування від половини до повного об'єму суміші, яку з'їла дитина, у половині годувань; 5 — зригування від половини до повного об'єму суміші, яку з'їла дитина, після кожного годування. По вісі ординат: кількість дітей, %.

Рис.1. Розподіл дітей за частотою та інтенсивністю зригувань



Примітка. По вісі абсцис: зміни інтенсивності та частоти зригувань: 1 — не спостерігалось зригувань; 2 — спостерігалось зменшення частоти та об'єму зригувань; 3 — об'єм і частота зригувань залишилися без змін. По вісі ординат: кількість дітей, %.

Рис.2. Зміни інтенсивності та частоти зригувань у дітей, які отримували суміші з вмістом камеді



Примітка. По вісі абсцис: зміни інтенсивності та частоти зригувань: 1 — не спостерігалось зригувань; 2 — спостерігалось зменшення частоти та об'єму зригувань; 3 — об'єм і частота зригувань залишилися без змін. По вісі ординат: кількість дітей, %.

Рис.3. Зміни інтенсивності та частоти зригувань у дітей, які отримували суміші з вмістом модифікованого крохмалю

пились частота та об'єм зригувань протягом доби, у 2 (10%) пацієнтів об'єм та частота зригувань залишилися без змін (рис.2).

У групі порівняння не спостерігалось зригування у 6 (28,8%) дітей, у 11 (52,8%) дітей зменшилась частота та об'єм зригувань протягом доби, у 5 (18,4%) пацієнтів об'єм та частота зригувань залишилися без змін (рис. 3).

Таким чином, наш досвід роботи показав високу ефективність використання у дітей зі зригуваннями спеціальних лікувальних сумішей, які містять два види загусників-полісахаридів: неперетравлюваних (камедь, що складає основу клейковини ріжкового дерева) та перетравлюваних (модифікований крохмаль). Слід зазначити, що антирефлюксна дія суміші, до

складу якої в якості загусника входить камедь, настає швидше та має найбільш виразний ефект.

Висновки

Корекція синдрому зригування у дітей повинна бути комплексною і розподілена на декілька послідовних етапів: роз'яснювальна робота з метою психологічної підтримки батьків, застосування поступальної терапії при годуванні дитини, нормалізація режиму вигодовування та проведення адекватної дієтотерапії. Перевага при цьому надається молочним сумішам, які в якості загусника містять клейковину бобів ріжкового дерева.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Belousova OYu. (2010). Dietoterapiya pri sindrome srygivaniya u detej rannego vozrasta. Zdorov'ya Ukrainy. 4: 36–37 [Белоусова ОЮ. (2010). Дієтотерапія при синдромі срыгивания у дітей раннього віку. Здоров'я України. 4: 36–37].
2. Belousova OYu. (2015). Sovremennyy vzglyad na funktsionalnye zapory u detej rannego vozrasta: osobennosti vskarmlivaniya i principe nemedikamentoznoy terapii. Zdorov'e rebenka. 1(60): 150–158 [Белоусова ОЮ. (2015). Современный взгляд на функциональные запоры у детей раннего возраста: особенности вскармливания и принципы немедикаментозной терапии. Здоровье ребенка. 1(60): 150–158].
3. Efanova AA, Myshyna NV. (2017). Funktsionalnye narusheniya zheludochno-kishechnogo trakta i ih dietologicheskaya korektsiya u detej pervogo goda zhizni. Zdorov'e rebenka. 12; 2: 67–69 [Ефанова АА, Мишина НВ. (2017). Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта и их диетологическая коррекция у детей первого года жизни. Здоровье ребенка. 2: 67–69].
4. Yesypova SI, Dmytryshyn BYa, Bovkun OA, Dmytryshyn OA. (2018). Pediatrichni kriteriyi Rimu IV: zmini ta porivnyannya z Rimskimi kriteriyami III. Semejnaya medycyna. 1(75): 20–23 [Єсіпова СІ, Дмитришин БЯ, Бовкун ОА, Дмитришин ОА. (2018). Педіатричні критерії Риму IV: зміни та порівняння з Римськими критеріями III. Семейная медицина. 1 (75): 20–23].
5. Zaharova YN, Sugyan NG, Pikov MY. (2014). Sindrom srygivaniya u detej rannego vozrasta: diagnostika i korektsiya. Effektivnaya farmakoterapiya. 3: 18–28 [Захарова ИН, Сугян НГ, Пыков МИ. (2014). Синдром срыгивания у детей раннего возраста: диагностика и коррекция. Эффективная фармакотерапия. 3: 18–28].
6. Ychenko SY, Duka ED. (2016). Mikroaspiratsionnyy sindrom v praktike pediatra: sovremennye osobennosti i rol v formirovanii bronhoobstruktivnogo sindroma. Zdorov'e rebenka. 7(75): 90–93 [Ильченко СИ, Дука ЕД. (2016). Микроаспирационный синдром в практике педиатра: современные особенности и роль в формировании бронхообструктивного синдрома. Здоровье ребенка. 7(75): 90–93].
7. Korenyuk OS. (2014). Efektivnist likuvalnogo harchuvannya v kompleksnij terapii sindromu zriguvannya u detej grudnogo viku. Medychnyy forum. 2: 93–99 [Коренюк ОС. (2014). Ефективність лікувального харчування в комплексній терапії синдрому зригування у дітей грудного віку. Медичний форум. 2: 93–99].
8. Majdannik VG, Ivannyk LM. (2013). Klinichni rekomendatsiyi z diagnostiki ta likuvannya funktsionalnih gastroinstinalnih rozladiv u ditej. Kyiv: 66 [Майданник ВГ, Іванник ЛМ. (2013). Клінічні рекомендації з діагностики та лікування функціональних гастроінстиціальних розладів у дітей. Київ: 66].
9. Majdannik VG. (2016). Rimski kriteriyi IV: sho novogo?. Mizhnarodnyj zhurnal pediatriji, akusherstva ta ginekologiyi. 10;1: 8–18 [Майданник ВГ. (2016). Римські критерії IV (2016): що нового? Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 10;1: 8–18].
10. Nyankovskiy SL, Ivaxnenko OS. (2010). Diyetoterapiya funktsionalnih porushen shlunkovo-kishkovogo traktu u ditej pershogo roku zhittya. Novosti medycyny u farmatsiyi v Ukraini. 5: 15. [Няньковський СЛ, Івахненко ОС. (2010). Дієтотерапія функціональних порушень шлунково-кишкового тракту в дітей першого року життя. Новості медицини та фармації в Україні. 5: 15].
11. Nyankovskiy SL, Ivaxnenko OS, Yaczula MS. (2013). Principi harchovoyi korektsiyi funktsionalnih rozladiv travnoyi sistemi u ditej rannogo viku. Zdorov'e rebenka. 4(47): 69–74 [Няньковський СЛ, Івахненко ОС, Яцула МС. (2013). Принципи харчової корекції функціональних розладів травної системи у дітей раннього віку. Здоровье ребенка. 4 (47): 69–74].
12. Shadrin OG, Marushko TL, Polkovnychenko LM. (2012). Suchasni pidhodi do likuvannya sindromu regurgitatsiyi u ditej rannogo viku. Zdorov'e rebenka. 6(41): 9–14 [Шадрин ОГ, Марушко ТЛ, Полковниченко ЛМ. (2012). Сучасні підходи до лікування синдрому регургітації у дітей раннього віку. Здоровье ребенка. 6 (41): 9–14].
13. Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D. (1993). A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. Working Group of the European Society of Pediatric Gastro-enterology and Nutrition (ESPGAN). Eur. J. Pediatr. 9:704–711.
14. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C. (2009). Rediatic gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 4: 498–547.

Відомості про авторів:

Сфанова Алла Олександрівна — к.мед.н., асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-0486-9737>

Мишина Наїра Валеріївна — д.мед.н., доц. каф. пропедевтики дитячих хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6720-8939>

Стаття надійшла до редакції 02.11.2019 р., прийнята до друку 14.02.2020 р.

УДК 616.314-083+613.96+616.311.2-002+616.33

І.С. Лісецька

Стан гігієни ротової порожнини та рівень гігієнічних знань у підлітків із катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):43-48; doi 10.15574/SP.2020.105.43

For citation: Lisecka IS. (2020). Oral hygiene and hygiene knowledge in adolescents with catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 43-48. doi 10.15574/SP.2020.105.43

Дотримання на належному рівні гігієни ротової порожнини (РП) є важливим фактором, що впливає на виникнення захворювань пародонта. Відомо, що формування навичок догляду за РП відбувається саме в дитячому віці, тому питання вивчення стану гігієни РП та рівня гігієнічних знань у підлітків із катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом із метою подальшої розробки схеми профілактичних заходів залишається одним з актуальних напрямків стоматології дитячого віку.

Мета — вивчення стану гігієни РП та рівня гігієнічних знань у підлітків із катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом.

Матеріали і методи. Вивчали стан гігієни та рівень знань щодо дотримання індивідуальної гігієни РП у підлітків віком від 12 до 18 років. Основну групу склали 86 підлітків з катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом; у групу порівняння увійшли 56 підлітків з катаральним гінгівітом та без соматичних захворювань. У якості контролю було проведено аналогічне дослідження у 30 підлітків без ознак запалення ясен та соматичних захворювань. Оцінку гігієнічного стану РП проводили за допомогою індексу гігієни РП Гріна—Вермільйона (Oral Hygiene Index-Simplified, Green—Vermillion, 1964) (OHI-S), який дозволяє виявляти не тільки зубний наліт, але й зубний камінь. Оцінку рівня гігієнічних знань та навичок проводили традиційним анкетно-опитувальним методом анкетування серед організованих популяцій, рекомендованих ВООЗ для епідеміологічних досліджень, з внесеними додатками.

Результати. У підлітків основної групи було виявлено незадовільний стан гігієни РП, який за індексом OHI-S становив $(1,78 \pm 0,03)$ бала. Стан гігієни РП у дітей групи порівняння був задовільним, що підтверджувалось значенням індексу OHI-S $(1,34 \pm 0,01)$ бала. У підлітків групи контролю стан гігієни РП за індексом OHI-S був добрим та становив $(0,37 \pm 0,01)$ бала ($p < 0,001$). Підлітки основної групи скаржилися на кровоточивість ясен у 1,5 рази частіше, ніж підлітки групи порівняння; діти групи контролю таких скарг не мали. Більшість підлітків в усіх групах знали, як правильно доглядати за РП: $(70,93 \pm 4,93)\%$ в основній групі, $(73,68 \pm 5,88)\%$ у групі порівняння, $(86,67 \pm 6,31)\%$ у групі контролю. Однак не всі опитані регулярно доглядали за РП. В основній групі тільки $(52,33 \pm 5,42)\%$ опитаних вказали на регулярний догляд за РП, що було в 1,3 разу менше, ніж у групі порівняння, та у 1,6 разу менше, ніж у групі контролю, — $(66,67 \pm 6,3)\%$ та $(86,67 \pm 6,31)\%$ відповідно.

Висновки. Більшість підлітків звертають увагу на стан гігієни РП, незважаючи на недостатнє розуміння ними важливості проблеми та переважно неналежну якість догляду за РП. Необхідно проводити додаткове гігієнічне навчання підлітків, обов'язкове повторне інформування щодо ризиків виникнення стоматологічних захворювань, з метою формування стійкого розуміння необхідності дотримання індивідуальної гігієни РП.

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: катаральний гінгівіт, хронічний гастродуоденіт, підлітки, гігієна ротової порожнини.

Oral hygiene and hygiene knowledge in adolescents with catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis.

I.S. Lisecka

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Proper oral hygiene is an important factor influencing the onset of periodontal disease. It is known that the formation of oral care skills occurs in childhood, so the question of the study of oral hygiene and level of hygienic knowledge in adolescents with catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis in order to further develop a scheme of preventive measures for preventive measures.

The aim is to study oral hygiene and hygiene knowledge in adolescents with catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis.

Materials and methods. Hygiene status and level of knowledge regarding individual oral hygiene in adolescents aged 12 to 18 years were studied. The main group consisted of 86 adolescents with catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis; the comparison group included 56 adolescents with catarrhal gingivitis and without somatic diseases. As a control, a similar study was conducted in 30 adolescents with no evidence of gum inflammation and somatic disease. The oral hygiene was assessed using the Oral Hygiene Index-Simplified, Green—Vermillion, 1964 (OHI-S), which allows not only plaque but also tartar to be detected. Assessment of the level of hygienic knowledge and skills was performed by the traditional questionnaire survey among organized populations recommended by WHO for epidemiological studies, with additions.

Results. In the adolescents of the main group were found unsatisfactory oral hygiene, which by the index OHI-S was (1.78 ± 0.03) points. Oral hygiene in children of the comparison group was satisfactory, which was confirmed by the OHI-S index value (1.34 ± 0.01) . In adolescents in the control group, oral hygiene according to the OHI-S index was good and was (0.37 ± 0.01) points ($p < 0.001$). The adolescents of the main group complained of bleeding gums 1.5 times more often than the adolescents of the comparison group; the children of the control group had no such complaints. Most adolescents in all groups knew how to properly care for the oral cavity: $(70.93 \pm 4.93)\%$ in the main group, $(73.68 \pm 5.88)\%$ in the comparison group, $(86.67 \pm 6.31)\%$ in the control group. However, not all interviewees regularly looked after the oral cavity. In the main group, only $(52.33 \pm 5.42)\%$ of respondents indicated regular oral care, which was 1.3 times less than in the comparison group and 1.6 times less than in the control group, — $(66.67 \pm 6.3)\%$ and $(86.67 \pm 6.31)\%$ respectively.

Conclusions. Most adolescents pay attention to oral health despite their lack of understanding of the importance of the problem and the generally poor quality of oral care. Additional hygienic training of adolescents and mandatory re-informing of the risks of dental diseases should be conducted in order to form a stable understanding of the need for individual oral hygiene.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the institution's Local Ethics Committee. Informed consent was obtained from the parents of the children for the research.

The author declares that there is no conflict of interest.

Key words: catarrhal gingivitis, chronic gastroduodenitis, adolescents, oral hygiene.

Состояние гигиены ротовой полости и уровень гигиенических знаний у подростков с катаральным гингивитом и хроническим гастродуоденитом*И.С. Лисецкая*

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Поддержание на надлежащем уровне гигиены ротовой полости (РП) является важным фактором, влияющим на возникновение заболеваний пародонта. Известно, что формирование навыков ухода за РП происходит именно в детском возрасте, поэтому вопрос изучения состояния гигиены РП и уровня гигиенических знаний у подростков с катаральным гингивитом и хроническим гастродуоденитом с целью дальнейшей разработки схемы профилактических мероприятий остается одним из актуальных направлений стоматологии детского возраста.

Цель — изучение состояния гигиены РП и уровня гигиенических знаний у подростков с катаральным гингивитом и хроническим гастродуоденитом.

Материалы и методы. Изучали состояние гигиены и уровень знаний относительно поддержания индивидуальной гигиены РП у подростков в возрасте от 12 до 18 лет. Основную группу составили 86 подростков с катаральным гингивитом и хроническим гастродуоденитом; в группу сравнения вошли 56 подростков с катаральным гингивитом и без соматических заболеваний. В качестве контроля было проведено аналогичное исследование у 30 подростков без признаков воспаления десен и соматических заболеваний. Оценку гигиенического состояния РП проводили при помощи индекса гигиены РП Грина—Вермильона (Oral Hygiene Index-Simplified, Green—Vermillion, 1964) (OHI-S), позволяющего выявлять не только зубной налет, но и зубной камень. Оценку уровня гигиенических знаний и навыков проводили традиционным анкетно-опросным методом анкетирования среди организованных популяций, рекомендованных ВОЗ для эпидемиологических исследований, с внесенными дополнениями.

Результаты. У подростков основной группы было выявлено неудовлетворительное состояние гигиены РП, которое по индексу OHI-S составило $(1,78 \pm 0,03)$ балла. Состояние гигиены РП у детей группы сравнения было удовлетворительным, что подтверждалось значением индекса OHI-S $(1,34 \pm 0,01)$ балла. У подростков группы контроля состояние гигиены РП по индексу OHI-S было хорошим и составило $(0,37 \pm 0,01)$ балла ($p < 0,001$). Подростки основной группы жаловались на кровоточивость десен в 1,5 раза чаще, чем подростки группы сравнения; дети группы контроля таких жалоб не имели. Большинство подростков во всех группах знали, как правильно ухаживать за РП: $(70,93 \pm 4,93)\%$ в основной группе, $(73,68 \pm 5,88)\%$ в группе сравнения, $(86,67 \pm 6,31)\%$ в группе контроля. Однако не все опрошенные регулярно ухаживали за РП. В основной группе только $(52,33 \pm 5,42)\%$ опрошенных указали на регулярный уход за РП, что было в 1,3 раза меньше, чем в группе сравнения, и у 1,6 раза меньше, чем в группе контроля, — $(66,67 \pm 6,3)\%$ и $(86,67 \pm 6,31)\%$ соответственно.

Выводы. Большинство подростков обращают внимание на состояние гигиены РП, несмотря на недостаточное понимание ими важности проблемы и ненадлежащее качество ухода за РП. Необходимо проводить дополнительное гигиеническое обучение подростков, обязательное повторное информирование относительно рисков возникновения стоматологических заболеваний, с целью формирования стойкого понимания необходимости поддерживать индивидуальную гигиену РП.

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.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: катаральный гингивит, хронический гастродуоденит, подростки, гигиена ротовой полости.

Вступ

Здоров'я підростаючого покоління є одним із вагомих показників, що визначає здоров'я нації. Численні дослідження останніх років свідчать, що фундамент здоров'я дорослої людини, у тому числі стоматологічного, закладається саме в дитячому віці, отже здоров'я дитячого населення є чутливим індикатором загального благополуччя суспільства [6,9]. Дані закордонних і вітчизняних досліджень свідчать, що захворювання тканин пародонта серед дитячого населення залишаються на високому рівні. Так, поширеність хронічного катарального гінгівіту у дітей 12–15-річного віку становить 70–80%, сягаючи в окремих регіонах 95–98%, а локалізованого та генералізованого пародонтиту — 4,1–16,4% [2,4,7,10,17]. Встановлено, що у віці 12 років 3% дітей страждають на пародонтит середнього ступеня важкості; у 15–16 років уже у 12–18% дітей виявляють пародонтальні кишені глибиною 4–5 мм [11,13].

Сучасні погляди на розвиток захворювань тканин пародонта вказують на провідні позиції мікрофлори ротової порожнини (РП), що реалізуються за рахунок зменшення нормофлори, збільшення умовно-патогенних мікрофлори,

надмірного обсіменіння та інфікування пародонтопатогенами з одночасним погіршенням гігієни РП. Зниження місцевого та загального імунітету за наявності соматичних захворювань є головними ланками етіології та патогенезу захворювання [1,5,11,16]. Відомо, що патогенез захворювань тканин пародонта тісно пов'язаний із патологічними процесами в організмі, спричиненими порушенням функціонування найважливіших систем, причому частота та важкість ураження тканин пародонта виявляється вищою у дітей із загальносоматичними захворюваннями, наприклад шлунково-кишкового тракту [4,10]. Одночасне погіршення стану гігієни РП призводить до збільшення кількості умовно-патогенної мікрофлори. Дотримання на належному рівні гігієни РП є одним із вагомих факторів, що впливає на формування стоматологічного здоров'я загалом та пародонта зокрема серед дитячого контингенту. Відомо, що формування навичок догляду за РП відбувається саме у дитячому віці [2,8].

Отже, питання вивчення стану гігієни РП та рівня гігієнічних знань у підлітків із здоровим пародонтом і катаральним гінгівітом (КГ) із метою подальшої розробки профілактичних

заходів залишається одним з актуальних напрямків стоматології дитячого віку.

Мета дослідження — вивчення стану гігієни ротової порожнини та рівня гігієнічних знань у підлітків із здоровим пародонтом і катаральним гінгівітом.

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Комплексна оцінка та оптимізація методів прогнозування, діагностики та лікування стоматологічних захворювань у населення різних вікових груп», № державної реєстрації 0114 U001788.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було проведено клінічне стоматологічне обстеження з визначенням стану гігієни ротової порожнини 86 підлітків з катаральним гінгівітом (КГ) та хронічним гастродуоденітом (ХГД) віком від 12 до 18 років, які склали основну групу. Верифікацію діагнозу ХГД здійснювали лікарі-гастроентерологи ОДКЛ м. Івано-Франківська на основі чинних національних та міжнародних керівництв та рекомендацій: на підставі даних клініко-інструментального обстеження в динаміці відповідно до «Стандартів надання допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія», затверджених наказом МОЗ України від 10.08.2007 року №471, Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), класифікації захворювань шлунково-кишкового тракту.

До групи порівняння включили 56 підлітків аналогічного віку з діагностованим КГ, які на момент обстеження не мали скарг на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів. Діагностику КГ виконували відповідно до класифікації хвороб пародонта, прийнятої на XVI пленумі Всесоюзного наукового товариства стоматологів (1983).

У якості контролю було проведено аналогічне дослідження у 30 підлітків відповідного віку без ознак запалення ясен та соматичних захворювань. Групи хворих були однорідними за показниками та репрезентативними. Розподіл підлітків на групи відбувався шляхом рандомізації.

Із метою оцінки гігієнічного стану РП усім хворим проводили визначення індексу гігієни РП Гріна—Вермільйона (Oral Hygiene Index-Simplified, Green—Vermillion, 1964) (ОНІ-S), який дозволяє виявляти не тільки зубний наліт, але й зубний камінь [11]. Індекс гігієни визначали до, після та у віддалені терміни

(через 6 та 12 місяців) після лікування. Зафарбовували вестибулярну поверхню 16, 11, 26, 31 і язичну поверхню 46, 36 зубів йодвмісним розчином. На відповідних поверхнях досліджуваних зубів визначали індекс зубного нальоту (Debris-index — DI), індекс зубного каменю (Calculus-index — CI-S) і виражали у балах [74].

Зубний наліт (DI):

0 — зубного нальоту немає;

1 — зубний наліт покриває не більше 1/3 поверхні коронки зуба;

2 — зубний наліт покриває від 1/3 до 2/3 поверхні зуба;

3 — зубний наліт покриває >2/3 поверхні зуба.

Зубний камінь (CI):

0 — зубний камінь не виявлений;

1 — надясенний зубний камінь покриває менше 1/3 коронки зуба;

2 — надясенний зубний камінь покриває від 1/3 до 2/3 коронки зуба чи є підясенний у вигляді окремих частин;

3 — надясенний зубний камінь покриває 2/3 коронки зуба і/чи підясенний оточує пришийкову частину зуба.

Обчислення ОНІ-S проводили за формулою:

$$OHIS = \left(\frac{\Sigma_{zn}}{n} \right) + \left(\frac{\Sigma_{zk}}{n} \right), \text{ де}$$

zn — сума балів зубного нальоту;

zk — сума балів зубного каменю;

n — кількість обстежених зубів (6 зубів).

Оцінка результатів. За допомогою ОНІ-S визначали рівень гігієни РП за наступними критеріями: 0–0,6 бала — гарний рівень гігієни; 0,7–1,6 бала — задовільний; 1,7–2,5 бала — незадовільний; більше 2,6 бала — поганий, що свідчить про відсутність регулярного догляду за РП.

Оцінку рівня гігієнічних знань та навичок підлітків проводили традиційним анкетно-опитувальним методом серед організованих популяцій, рекомендований ВООЗ для епідеміологічних досліджень [14, 15]. В основу анкети-запитальника було поставлено як запропонований ВООЗ перелік питань для встановлення рівня стоматологічної культури населення, так і внесені нами додатки. Анкета включала 11 питань, що характеризують різні аспекти інформування, суб'єктивної оцінки стоматологічного статусу (окремо для оцінки стану зубів і стану тканин пародонта), розуміння та усвідомлення необхідності дотримання індивідуальної гігієни та базових понять гігієни РП.

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження були застосовані комп'ютерні

Таблиця 1
Середні значення індексу ОНІ-S у групах порівняння залежно від ступеня важкості КГ (M±m)

Група	Легкий ступінь		Середній ступінь	
	п	бал	п	бал
Основна (n=86)	36	1,51±0,03*	50	1,97±0,03*
Порівняння (n=57)	39	1,28±0,01	18	1,47±0,02

Примітка: * – достовірність різниці із групою порівняння $p < 0,001$.

програми на основі Microsoft Excel, де матеріали групувались за контингентом вивчення (розрахунок відносних та середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частина завдань розробки даних виконувалась із використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel та Statistica 12.0, зокрема програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення [3,12].

Дослідження проводилося без участі фармацевтичних компаній, а всі лікарські засоби були зареєстровані в МОЗ України в установленому порядку, призначалися звичайним способом відповідно до умов, зазначених у реєстраційному досьє. Клінічне дослідження проведено відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської Декларації.

Усі маніпуляції з підлітками здійснювались після ознайомлення та підписання батьками інформаційної згоди на проведення клінічних досліджень, а після 14 років – і дітьми, з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказів МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., №616 від 03.08.2012 р. Протокол проведення клініко-лабораторних досліджень був схвалений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол №83/15 від 03.06.2015 р.).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз стану гігієни РП в обстежених підлітків показав, що структура індексу ОНІ-S була найгіршою у підлітків основної групи. У них виявлено незадовільний стан гігієни РП, що за індексом ОНІ-S дорівнював (1,78±0,03) бала. Стан гігієни РП в групі порівняння був задовільним, що підтверджувалось значенням індексу ОНІ-S у (1,34±0,01) бала. У підлітків групи контролю стан гігієни РП за індексом ОНІ-S був добрим та дорівнював (0,37±0,01) бала ($p < 0,001$).

Аналіз показників гігієнічного індексу залежно від ступеня важкості КГ у підлітків із ХГД та без соматичної патології показав зростання значень відносно наявності соматичної патології (табл.1). У середньому у підлітків основної групи при легкому ступені КГ індекс ОНІ-S зі значеннями (1,51±0,03) бала був у 1,2 разу більшим стосовно відповідних значень у групі порівняння (1,28±0,01) бала ($p < 0,001$). При КГ середнього ступеня важкості в обстежених основної групи індекс ОНІ-S був у 1,3 разу вищим стосовно отриманих даних у групі порівняння – (1,97±0,03) бала проти (1,47±0,02) бала ($p < 0,001$).

Аналіз результатів не виявив осіб із поганим та дуже поганим станом гігієни РП. У підлітків основної групи переважав незадовільний стан гігієни РП, у підлітків групи порівняння переважно реєстрували задовільний стан гігієни РП. Тоді як у підлітків зі здоровим пародонтом та без соматичної патології переважно реєстрували добрий стан гігієни РП.

Однією із задач дитячого лікаря-стоматолога є активний вплив на модифіковані фактори ризику виникнення стоматологічних захворювань або їх ускладнень, серед яких недостатня гігієна РП, зубні відкладення, а також підвищення рівня гігієнічних знань підлітків та особистої відповідальності за стан здоров'я РП [2]. У зв'язку з цим було досліджено рівень знань підлітків щодо дотримання індивідуальної гігієни РП.

Результати анкетування показали, що підлітки усіх груп скаржились на хворі зуби (запитання «Чи турбують Вас хворі зуби?»), однак найбільше ствердних відповідей дали підлітки основної групи – (52,33±5,42)%, що у 1,6 разу більше, ніж у групі порівняння, та в 3,1 разу більше, ніж у групі контролю, – (31,58±6,21)% ($p < 0,05$) та (16,67±6,92)% ($p < 0,001$) відповідно.

Щодо кровоточивості ясен, то жодна дитина з групи контролю не мала таких скарг, тоді як (48,84±5,42)% підлітків основної групи дали ствердну відповідь, що в 1,5 рази більше, ніж серед підлітків групи порівняння, – (31,58±6,21)% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Було встановлено, що більшість обстежених підлітків знають, як правильно доглядати за РП: (70,93±4,93)% в основній групі, (73,68±5,88)% у групі порівняння та (86,67±6,31)% у групі контролю. На недостатній обсяг інформації вказали (25,58±4,73)% підлітків основної групи, (24,56±5,75)% групи порівняння та (13,33±6,31)% групи контролю.

Більшість опитаних підлітків вказали, що доглядати за РП їх навчили батьки: (60,47±5,3)% основної групи, (43,86±6,63)% групи порівняння та (40,0±9,1)% групи контролю. Значна частка респондентів відповіли, що інформацію стосовно правил догляду за РП вони отримали від лікаря-стоматолога, причому у групі контролю було (46,67±9,26)% таких відповідей, що у 1,9 разу більше, ніж в основній групі, та в 1,2 разу менше, ніж в групі порівняння, – (24,42±4,66)% та (38,6±6,51)% відповідно, проте достовірна різниця була виявлена між відповідями підлітків основної групи та групи контролю ($p < 0,05$).

Однак аналіз відповідей підлітків щодо оцінки ними власних навичок догляду за РП показав, що не всі підлітки регулярно доглядають за РП. В основній групі тільки (52,33±5,42)% респондентів вказали на регулярний догляд за РП, що у 1,3 разу менше, ніж у групі порівняння, та у 1,6 разу менше, ніж у групі контролю, (66,67±6,3)% та (86,67±6,31)% відповідно, проте достовірна різниця була виявлена між відповідями підлітків основної групи та групи контролю ($p < 0,001$).

Також виявлено, що не всі респонденти чистять зуби двічі на добу. Найкращий показник був серед підлітків групи контролю та становив (46,67±9,26)% – чистять зуби двічі на добу (після сніданку та ввечері) та (43,33±9,2)% – чистять зуби двічі на добу (до сніданку та ввечері), тоді як в основній групі ці показники були достовірно нижчими (30,23±4,98)% і (37,21±5,24)%, а в групі порівняння (36,84±6,45)% і (40,35±6,56)% відповідно. Однак достовірної різниці при порівнянні відповідей підлітків між групами спостереження не виявлено.

Що стосується питання тривалості чищення зубів, то простежується аналогічна ситуація. Так, достатню кількість часу (більше 3 хв) цій процедурі приділяють переважно респонденти групи контролю (46,67±9,26)%, що в 2,4 разу більше, ніж в основній групі, та у 1,3 разу, ніж у групі порівняння, – (19,77±4,22)% та (36,84±6,45)% відповідно ($p < 0,05$).

Результати порівняльного аналізу використання додаткових засобів гігієни РП виявили достовірно вищі показники у підлітків групи контролю – (30,0±8,51)% проти (10,47±3,32)% в основній групі та (21,05±5,45)% у групі порівняння, але достовірна різниця була виявлена між відповідями підлітків основної групи та групи контролю ($p < 0,05$).

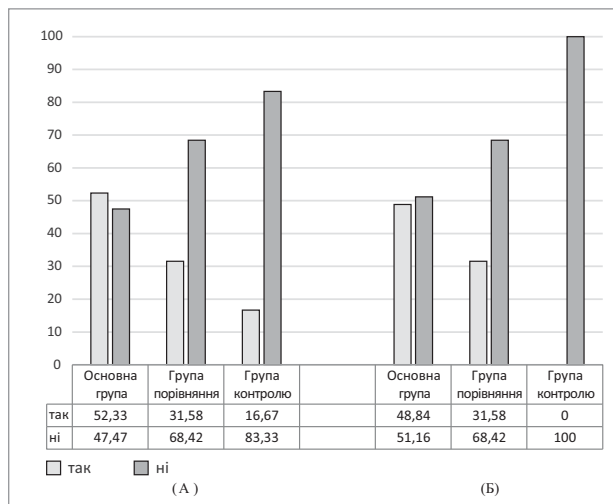


Рис. 1. Відповіді підлітків груп спостереження на запитання «Чи турбують Вас зуби (А) та кровоточивість ясен (Б)?» (%)

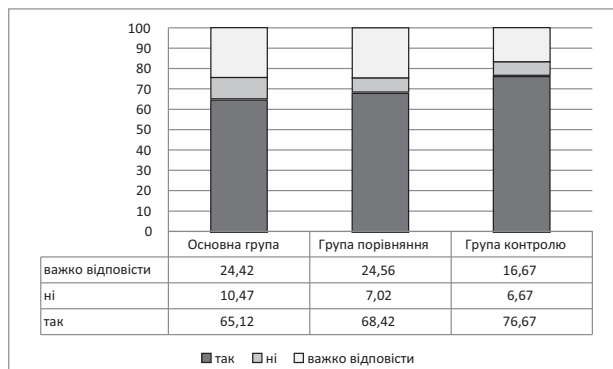


Рис. 2. Кількість підлітків в групах обстеження, що звертають увагу на стан ротової порожнини (%)

Було встановлено, що більшість обстежених підлітків усіх груп звертають увагу на стан РП, попри недостатній рівень догляду та розуміння проблеми. Про це повідомили (65,12±5,17)% підлітків основної групи, (68,42±6,21)% підлітків групи порівняння та (76,67±7,85)% підлітків групи контролю (рис.2).

Висновки

Аналіз показників гігієнічного індексу залежно від ступеня важкості КГ у підлітків із ХГД та без соматичної патології показав зростання значень відносно наявності соматичної патології. За результатами анкетування, більшим обсягом інформації щодо дотримання гігієни РП володіють підлітки контрольної групи, вони також ретельніше доглядають за РП, що підтверджується показниками гігієнічного індексу, згідно з яким у середньому було зареєстровано добрий стан гігієни РП. В основній групі більшість підлітків володіли необхідними знаннями, однак менше половини з них регулярно та правильно доглядали за гігієною РП,

що відображалось у показниках індексу гігієни РП, — було виявлено незадовільний стан гігієни РП.

Отже, необхідно проводити гігієнічне навчання з індивідуальним підбором засобів догляду за гігієною РП (як основних, так і додаткових), інформування щодо ризику виникнення стоматологічних захворювань з метою формування у підлітків стійкого розуміння та усвідомлення необхідності регулярного та якісного догляду за гігієною РП. Регулярне правильне чищення зубів із достатньою тривалістю та кратністю повинно стати стабільною

звичкою та невід'ємною складовою здорового способу життя, оскільки від цього залежить стоматологічне і загальне здоров'я, як сьогодні, так і в майбутньому.

Перспективи подальших досліджень

Заплановано повторне визначення стану гігієни РП у підлітків після лікування та у віддаленні терміни, а також повторне анкетування з метою визначення стійкості знань обстежених дітей щодо гігієни РП та дотримання правил догляду за нею.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Berezna OE. (2014). Changes in the qualitative composition of oral microflora in children with chronic catarrhal gingivitis in different regions of Poltava region. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2(111):3: 346—9 [Бережна ОЕ. (2014). Зміни якісного складу мікрофлори порожнини рота у дітей з хронічним катаральним гінгівітом в різних регіонах Полтавської області. *Вісник проблем біології і медицини*. 2(111):3: 346—9].
- Borisova IV. (2016). Promoting the health and hygiene activity of young people is an important area of improvement in dental health. *Ukraine. The nation's health*. 3(39): 70—75 [Борисова ІВ. (2016). Стимулювання медико-гігієнічної активності молоді - важливий напрямок поліпшення стоматологічного здоров'я. *Україна. Здоров'я нації*. 3(39): 70—75].
- Detsyk OZ. (2011). Methodical approaches to generalization of scientific research results. *Galician Medical Bulletin*. 18(2): 5—8 [Децик ОЗ. (2011). Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень. *Галицький лікарський вісник*. 18(2): 5—8].
- Malyi DyU, Antonenko MJ. (2013). The epidemiology of periodontal disease: an age aspect. *Ukrainian scientific-medical youth journal*. 3: 41—3 [Малий ДЮ, Антоненко МЮ. (2013). Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 3: 41—3].
- Mashchenko IS, Samoilenko VA, Pindus TO. (2012). Diagnostic and prognostic significance of biocenosis and local immunity in chronic generalized catarrhal gingivitis in adolescents. *Modern dentistry*. 3: 54—7 [Машченко ІС, Самоїленко ВА, Пиндус ТО. (2012). Діагностична та прогностична значущість показників біоценозу та локального імунітету при хронічному генералізованому катаральному гінгівіті в юнаків. *Современная стоматология*. 3: 54—7].
- Peresyphkina TV. (2014). Health status and prognosis of disease prevalence among Ukrainian adolescents. *Child's health*. 8 (59): 12—5 [Пересипкіна ТВ. (2014). Стан здоров'я та прогноз поширеності захворювань серед підлітків України. *Здоров'я ребенка*. 8(59): 12—5].
- Savichuk NO. (2013). Innovative approaches to the prevention of dental caries in children and pregnant women. *Modern dentistry*. 5: 46—50 [Савичук НО. (2013). Інноваційні підходи до профілактики карієсу зубів у дітей і вагітних жінок. *Современная стоматология*. 5: 46—50].
- Sedelnikova LF, Revenok BA, Myalkovsky KO. (2016). Hygienic and psychological aspects of increasing the effectiveness of treatment of inflammatory periodontal diseases in young people. *Preventive and pediatric dentistry*. 2 (15): 5—9 [Сидельникова ЛФ, Ревенок БА, Мьяльківський КО. (2016). Гігієнічні і психологічні аспекти підвищення ефективності лікування запальних захворювань пародонта у молоді. *Профілактична та дитяча стоматологія*. 2(15): 5—9].
- Skyrda II, Petishko OP, Zavgorodnya NU. (2017). Epidemiological features of digestive diseases in children and adolescents in Ukraine. *Gastroenterology*. 51(4): 229—36 [Скирда ІЮ, Петішко ОП, Завгородня НЮ. (2017). Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення в дітей та підлітків в Україні. *Гастроентерологія*. 51(4): 229—36].
- Khomenko LO, Bidenko NV, Ostapko OI, Golubeva IM. (2016). Pediatric periodontology: the state of the art in the world and Ukraine. *Dentistry news*. 3(88): 67—71 [Хоменко ЛО, Біденко НВ, Остапко ОІ, Голубева ІМ. (2016). Дитяча пародонтологія: стан проблем у світі та Україні. *Новини стоматології*. 3(88): 67—71].
- Khomenko LO, Kiselnikova LP, Smolyar NI, Tchaikovsky YB et al. (2015). Therapeutic dentistry of childhood. In 2 volumes. Kyiv: Book Plus: 543 [Хоменко ЛО, Кисельникова ЛП, Смоляр НІ, Чайковський ЮБ та ін. (2015). Терапевтична стоматологія дитячого віку: у 2 т. Київ: Книга-Плюс: 543].
- Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. (2007). *Biostatistics: A Guide to Design, Biostatistics. Analysis and Discovery*. Amsterdam, etc.: Elsevier Academic Press: 502.
- Hayat Al-Ghutaimel, Hisham Riba, Salem Al-Kahtani, Saad Al-Duhaimi. (2014). Common Periodontal Diseases of Children and Adolescents. *Int J Dent*. 06: 1—11.
- Richard J. Lamont, George N. Hajishengallis, Howard F. Jenkinson. (2014). *Oral microbiology and immunology*. United Kingdom: 531.
- Sukhabogi Jr, Shekar C, Hameed IA, Venkat Ramana, Gurneet Sandhu. (2014). Oral Health status among 12- and 15-year-old children from Government and Private Schools in Hyderabad, Andhra Pradesh, India. *Ann Med Health Sci Res*. 4(3): 272—7.
- WHO. (2003). *Oral promotion through schools: WHO Information Series on School Health*, document 11. Geneva.
- WHO. (2013). *Oral health surveys: basic methods — 5th edition*: 125.

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к.мед.н., асистент каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>

Стаття надійшла до редакції 08.11.2019 р., прийнята до друку 27.01.2020 р.

УДК 616.248-008.6-053.2-036.1-092-097-08:612.017.1

О.М. Охотнікова, О.Г. Кваченюк, К.В. Мелліна, О.В. Поночевна

Еозинофільний гранульоматоз з поліангіітом: сучасний погляд на патогенез та лікування (літературний огляд)

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):49-62; doi 10.15574/SP.2020.105.49

For citation: Okhotnikova OM, Kvachenik OH, Mellina KV, Ponochevna OV. (2020). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: modern view on pathogenesis and treatment (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 49-62. doi 10.15574/SP.2020.105.49

Еозинофільний гранульоматоз з поліангіітом (ЕГПА), раніше відомий як синдром Чарджа—Стросса, являє собою некротизуючий васкуліт судин малого і середнього калібру, що характеризується клінічними проявами астми, гіпереозинофілією крові, тканин та позалегеновими симптомами. Не дивлячись на те, що ЕГПА зустрічається досить рідко, останніми роками дане захворювання є об'єктом уважного вивчення. Це обумовлено тим, що ЕГПА є концептуально складною патологією, яка має подвійну категоризацію із системними васкулітами (СВ) та гіпереозинофільними синдромами (ГЕС). На даний момент залишаються відкритими питання патофізіологічної і діагностичної невизначеності хвороби, адже й досі немає повного розуміння взаємодії між еозинофілами та антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА), які є особливостями патогенезу даного васкуліту. Результати останніх досліджень вказують на фенотипові підтипи ЕГПА на підставі АНЦА-статусу, але поки що недостатньо інформації щодо методів лікування з урахуванням даних фенотипів хвороби. ЕГПА також залишається діагностичною проблемою, тому що протягом тривалого часу може розглядатися лише в площині алергічної патології. Астма може бути основним проявом хвороби, а хронічна потреба у прийомі глюкокортикостероїдів може маскувати інші ознаки захворювання. Наразі активно вивчається імунна дисрегуляція і генетична схильність організму пацієнтів з ЕГПА, що може вирішити проблему класифікації з уточненням підтипів хвороби і надати можливість вчасно діагностувати дане захворювання, а також використовувати спеціально адаптовані методи лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: еозинофільний гранульоматоз з поліангіітом, синдром Чарджа—Стросса, гіпереозинофільний синдром, бронхіальна астма.

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: modern view on pathogenesis and treatment (literature review)

O.M. Okhotnikova, O.H. Kvachenik, K.V. Mellina, O.V. Ponochevna

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), formerly known as Churg—Strauss syndrome is a rare systemic disease situated between primary small vessel vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and hypereosinophilic syndromes (HES). Clinical manifestations in EGPA tend to divide patients into two subsets of the disease, with a predominance of vasculitic or eosinophilic manifestations, and ANCA can differentiate between these two subsets. This subclassification contrasts ANCA-positive and ANCA-negative EGPA, but we have no insufficient understanding to use phenotype-tailored therapies. EGPA also remains a diagnostic problem because it can only be considered in the plane of allergic pathology for a long time. Asthma may be the primary or predominant manifestation for years, and the chronic corticosteroids requirement may mask other signs of the disease. Currently, immune dysregulation, genetic predisposition and clarify disease subcategorization are being actively studied, which can solve the problem of classification of EGPA. All of which will allow us to opportune diagnosis the disease and use specially adapted therapies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Churg—Strauss syndrome, hypereosinophilic syndromes, asthma.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: современный взгляд на патогенез и лечение (литературный обзор)

Е.Н. Охотникова, Е.Г. Кваченюк, К.В. Мелліна, Е.В. Поночевная

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

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), ранее известный как синдром Чарджа—Стросса, представляет собой некротизирующий васкулит сосудов малого и среднего калибра и характеризуется такими клиническими проявлениями, как астма, гиперэозинофилия крови, тканей и внелегочные симптомы. Несмотря на то, что ЭГПА встречается достаточно редко, в последние годы данное заболевание является объектом прицельного изучения. Это обусловлено тем, что ЭГПА — концептуально сложная патология, которая имеет двойную категоризацию с системными васкулитами (СВ) и гиперэозинофильными синдромами (ГЭС). В настоящее время остаются открытыми вопросы патофизиологической и диагностической неопределенности заболевания, так как до сих пор не до конца изучено взаимодействие между эозинофилами и антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), которые являются особенностями патогенеза данного васкулита. Результаты последних исследований указывают на фенотипические подтипы ЭГПА на основании АНЦА-статуса, однако на сегодня недостаточно имеющейся информации о методах лечения с учетом данных фенотипов болезни. ЭГПА также остается диагностической проблемой, потому что в течение длительного времени может рассматриваться только в плоскости аллергической патологии. Астма может быть основным проявлением болезни, а хроническая потребность в приеме глюкокортикостероидов может маскировать другие признаки заболевания. Активное изучение иммунной дисрегуляции и генетической предрасположенности организма пациентов с ЭГПА может решить проблему классификации с уточнением подтипов болезни и дать возможность вовремя диагностировать данное заболевание, а также использовать специально адаптированные методы лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, синдром Чарджа—Стросса, гиперэозинофильный синдром, бронхиальная астма

Вступ

Еозинофільний гранульоматоз з поліангіітом (ЕГПА) вперше був описаний Якобом Чарджем і Лотте Строссом у 1951 році як стан алергічного ангіїту з гранульоматозом. У процесі подальших наукових досліджень ЕГПА було віднесено до системних некротичних васкулітів переважно судин дрібного та середнього калібру, які асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) (рис. 1). Незважаючи на це, АНЦА виявляється лише у третини пацієнтів з ЕГПА [8,51,41].

Клінічними особливостями даної патології є астма, серцева недостатність, гломерулонефрит та/або периферична невропатія, а також ураження інших органів. Крім того, обов'язковими критеріями є еозинофілія крові $>10\%$ та тканин, а також некротичний васкуліт з екстраваскулярним гранульоматозним запаленням (табл. 1) [38].

Епідеміологія еозинофільного гранульоматозу з поліангіітом

Поширеність ЕГПА коливається від 7,3 до 17,8 на 1 000 000 [49,74], а щорічна захворюваність становить від 0,5 до 6,8 випадку на 1 000 000 дорослих на рік [3,74,92]. Рівні даних показників приблизно однакові в Європі, Японії та Сполучених Штатах Америки. ЕГПА частіше зустрічається у дорослих віком від 40 до 60 років [57]. У дітей середній вік на момент встановлення діагнозу становить

12 років. ЕГПА не має гендерних або етнічних відмінностей у дорослих, хоча у жінок відзначають розвиток ЕГПА в більш молодому віці, більш тривалий анамнез бронхіальної астми та меншу частоту ураження нирок [10]. Серед дітей співвідношення хлопчиків:дівчатка дорівнює 0,74. **ЕГПА у дитячому віці характеризується переважним ураженням легень і серця, а також високою смертністю (18%)** [101]. На сьогодні даних про захворюваність та поширеність ЕГПА в Україні немає [60].

Етіологія і патогенез еозинофільного гранульоматозу з поліангіітом

Враховуючи, що основним клінічним проявом ЕГПА є бронхіальна астма, тривалий час вважалось, що тригерами даного захворювання є алергени. Однак результати досліджень свідчать про те, що лише 1/3 пацієнтів з ЕГПА мають підтверджену систематичними обстеженнями сенсibiliзацію до найбільш поширених алергенів.

Як тригери ЕГПА розглядалися фактори оточуючого середовища, такі як антигени у вдихуваному повітрі (пари дизельного палива, зерновий пил та ін.), гіпосенсибилізація або імунізація [26,58]. L. Guillevin і співавт. [26] провели дослідження, в якому із 43 пацієнтів з ЕГПА гіпосенсибилізацію в анамнезі мали 19, а п'ятеро були вакциновані протягом місяця до встановлення діагнозу [26]. Однак цей фактор може розглядатися не як тригер, а як стимулюючий прогресування захворювання у пацієнтів, які вже мали латентний, але не діагностований, ЕГПА.

Деякі лікарські засоби, переважно антагоністи лейкотрієнових рецепторів (наприклад, монтелукаст), все ще вважаються потенційними тригерами розвитку ЕГПА [31,68,94]. Однак при прийомі препаратів даної групи розвиток ЕГПА спостерігався після зниження дози глюкокортикостероїдів (ГКС), які пацієнти отримували з приводу погано контрольованої бронхіальної астми. Неможна виключити, що в цих випадках бронхіальна астма була першим проявом захворювання, розвиток якого провокували не антагоністи лейкотрієнових рецепторів, а зниження дози ГКС. На користь цього твердження свідчить той факт, що поява розгорнутої картини ЕГПА іноді спостерігалася після відміни ГКС у хворих на бронхіальну астму, які не отримували препаратів антагоністів лейкотрієнових рецепторів [71]. У літературі також описані випадки розвитку ЕГПА при застосуванні макролідних антибіотиків, карбамазепіну, пропілтіоурацилу, алопуринолу і хініну [22,34,37,64].

Таблиця 1

Критерії діагностики, класифікаційні критерії та визначення еозинофільного гранульоматозу з поліангіітом

<p>Критерії діагностики за Ланхем та співавт. (1984 р.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Астма • Еозинофілія периферичної крові $>1500/\text{мм}^3$ або $>10\%$ від загальної кількості лейкоцитів • Підтверджений васкуліт ≥ 2 органів.
<p>Класифікаційні критерії Американського коледжу ревматологів (ACR, 1990 р.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Астма • Еозинофілія крові $>10\%$ від загальної кількості лейкоцитів • Невропатія • Легеневі інфільтрати • Аномалії приносних пазух • Виявлення позасудинних еозинофілів (тканинна еозинофільна інфільтрація)
<p>Номенклатура системних васкулітів (II Міжнародна консенсусна (узгоджувальна) конференція, Чепел-Хілл, 2012 р.)</p> <p>Багате на еозинофіли некротичне гранульоматозне запалення із залученням у патологічний процес дихальних шляхів, а також некротичний васкуліт переважно судин дрібного і середнього калібру, асоційований з астмою та еозинофілією крові. АНЦА найчастіше виявляються при ураженні нирок</p>

Існують переконливі дані, що АНЦА є патогенними факторами, що викликають розвиток васкуліту [39]. Антитіла до мієлопероксидази (МПО-АНЦА) та протеїнази-3 (ПР-3-АНЦА) можуть виступати стимулами праймованих (підготовлених до наступної активації) нейтрофілів *in vitro*, які, активуючись внаслідок «респіраторного вибуху» з виділенням реактивних форм кисню, пошкоджують ендотелій судин [42]. Крім того, в експериментальній мишачій моделі АНЦА-асоційованого васкуліту (ААВ) перенесення мишам антитіл класу IgG до МПО індукує малоімунний некротичний гломерулонефрит (синонім — швидко прогресуючий гломерулонефрит (ШПГН), тип 3) та васкуліт дрібних судин інших органів.

Результати останніх досліджень дозволили розподілити ЕГПА на два фенотипові підтипи з урахуванням АНЦА-статусу [62]. Близько 40% пацієнтів з ЕГПА мають позитивні АНЦА, при цьому МПО-АНЦА зустрічаються набагато частіше, ніж ПР-3-АНЦА. У 60% хворих АНЦА негативні [73].

Багато авторів звертали увагу на кореляцію рівня еозинофілів та активність ЕГПА. Р. Таї та співавт. [83] за допомогою моноклональних антитіл продемонстрували наявність активованих еозинофілів і продуктів їх дегрануляції як в стінці судин, так і в периваскулярних гранульомах [83]. Еозинофіли вивільняють декілька медіаторів запалення, таких як еозинофільний катіонний білок і нейротоксин, які мають відповідно кардіо- та нейротоксичну дію, і викликають розвиток кардіоміопатії та полінейропатії. Процеси диференціювання та активації еозинофілів, а також накопичення їх у тканинах регулюються інтерлейкіном-5 (ІЛ-5) та такими специфічними хемокінами, як еотаксин-3 і TARC/CCL-17 (тимус-асоційований регуляторний хемокін). ІЛ-5 (еозинофільний колоніестимулюючий фактор) являє собою поліпептидний цитокін, що продукується лімфоцитами Т-хелперами 2 типу (Th2) та мастоцитами (опасистими клітинами). ІЛ-5 разом з ІЛ-4 та ІЛ-13 індукують диференціацію В-клітин у плазматичні клітини, що дозволяє пояснити підвищення рівня загального імуноглобуліну Е (IgE), а також IgG4 при ЕГПА. Підвищення рівня ІЛ-5 є наслідком дисрегуляції Т-клітинної відповіді з переважанням Т2-ланки лімфоцитів під впливом ІЛ-25, який, в свою чергу, виробляється еозинофілами, що таким чином формує гіперзапальний цикл («замкнене коло») [84].

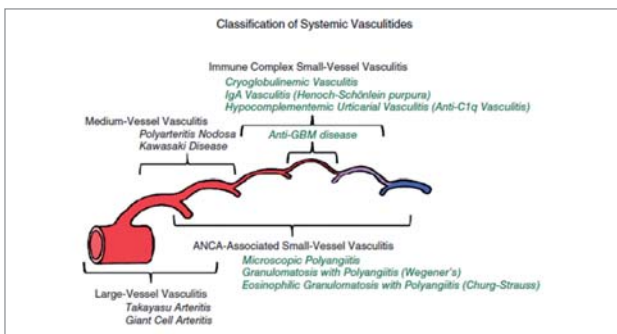
У 2008 році К. Polzer та співавт. [66] виявили значне підвищення рівня еотаксину-3 у сироватці хворих на активний ЕГПА разом з підвищенням кількості еозинофілів, рівня загального IgE та гострофазових показників [66]. Еотаксин-3 — хемокін, відомий як CCL26 або SCYA26. Він експресується ендотеліальними клітинами в серці, печінці, яєчниках та в інших органах і тканинах, а також запальними клітинами під впливом ІЛ-13 та ІЛ-4 у відповідь на пошкодження тканин і клітин. Еотаксин-3 володіє потужною хемотаксичною активністю щодо еозинофілів і сприяє інфільтрації тканин активованими еозинофілами. Th17- та В-клітини також відіграють певну роль у патогенезі ЕГПА, оскільки ІЛ-4 та ІЛ-13 стимулюють гуморальну імунну відповідь [69]. Відзначено, що підвищення кількості Th17-лімфоцитів під час активного ЕГПА сприяє секреції ІЛ-17А (найбільш вивченого члена сімейства ІЛ-17, який відіграє критичну роль у захисті організму від мікробних патогенів, а також від запалення тканин) у великій кількості [36].

Дослідження генетичної асоціації виявили декілька локусів, що пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ЕГПА. Доведена асоціація захворювання з HLA-DRB1*04, *07, *09 алелями HLA-DRB4 [96,97]. Для АНЦА-негативного варіанту ЕГПА встановлено зв'язок з гаплотипом IL10.2 промоутеру гена ІЛ-10 та з підвищеними рівнями ІЛ-10 у сироватці крові. Це спостереження відповідає можливому патогенезу ЕГПА, який включає опосередковану Th2-залежну запальну відповідь (рис. 2) [89].

Клінічні прояви еозинофільного гранульоматозу з поліангітом

ЕГПА — це мультисистемне захворювання, яке може бути клінічно гетерогенним. У розвитку ЕГПА виділяють три послідовні фази: алергічну, еозинофільну та васкулітну.

Алергічна фаза (продромальна) хвороби проявляється алергічним риносинуситом з поліпозом носа та/або бронхіальною астмою. Еозинофільна фаза характеризується периферичною еозинофілією та еозинофільною інфільтрацією тканин. У фінальній фазі ЕГПА розвивається системний васкуліт (у середньому через 3–9 років) з клінічною симптоматикою периферичної нейропатії, пурпурою, що пальпується, і малоімунним некротичним гломерулонефритом. Слід зазначити, що не всі хворі на ЕГПА мають характерну стадійність хвороби.



Примітка: ANCA (anti-neutrophil cytoplasm antibody) — антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; GBM (glomerular basement membrane) — базальна мембрана клубочків нирок

Рис. 1. Основні форми системних васкулітів, які класифіковані за калібром переважно уражених судин, згідно з рекомендаціями II Міжнародної консенсусної конференції, Чепел-Хілл, 2012 (Chapel Hill Consensus Conference (CHCC), 2012) [41].

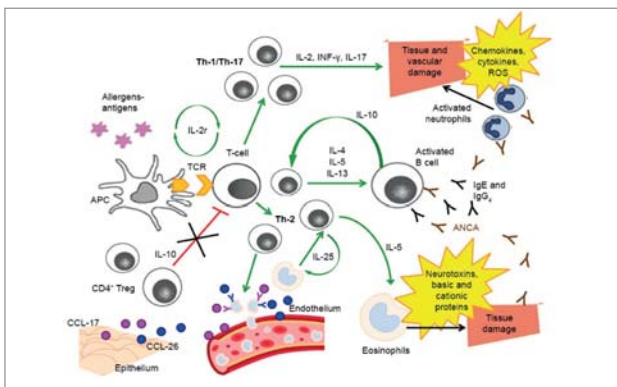


Рис.2. Спрощена схема ключових патофізіологічних явищ при еозинофільному гранульоматозі з поліангіітом. ANCA (anti-neutrophil cytoplasm antibody) — антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; APC (antigen-presenting cell) — антиген-презентуюча клітина; CCL-17 — хемокін; CCL-26 — еотаксин-3; IFN- γ (interferon- γ) — інтерферон-гамма; IL (interleukin) — інтерлейкін; Ig (immunoglobulin) — імуноглобулін; TCR (T-cell receptor) — T-клітинний рецептор; ROS (reactive oxygen species) — активні форми кисню [19]

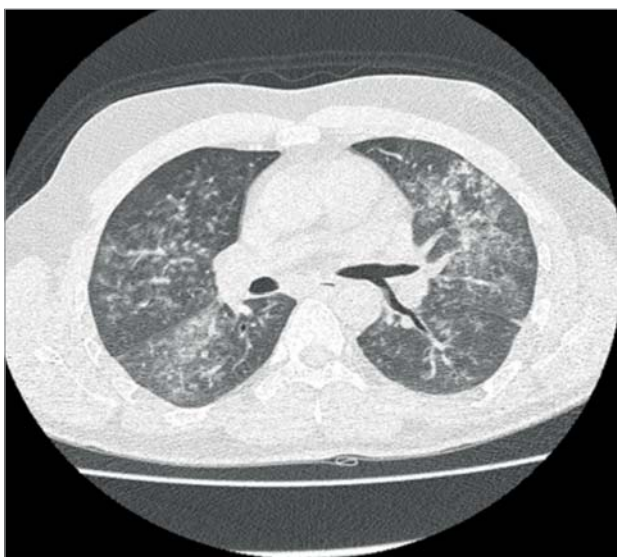


Рис. 3. Дифузні зміни паренхіми легень за типом «матового скла» у хворого 38 років з ЕГПА за даними комп'ютерної томографії [77]

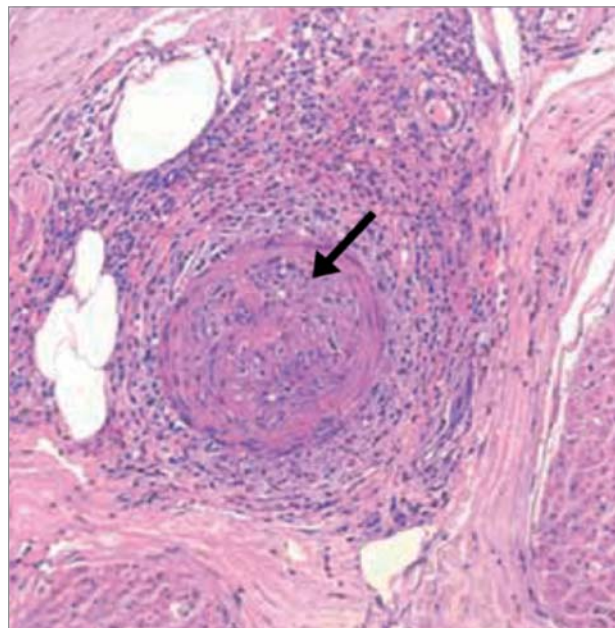


Рис. 4. Мікроскопічна картина біоптату литкового нерва демонструє епіневрально екстраваскулярні еозинофіли та васкуліт, які асоційовані з дегенерацією аксонів. У судинній стінці формується гранульома з нечіткими контурами (чорна стрілка) [45]

Бронхіальна астма при ЕГПА спостерігається у 95–100% хворих, зазвичай починається у зрілому віці, хоча можливий дебют захворювання і в дитинстві. Вона є гормонально залежною і характеризується швидко прогресуючим перебігом. Слід зазначити, що застосування ГКС для контролю астми може маскувати симптоми системного васкуліту. ЕГПА слід запідозрити у випадку, якщо бронхіальна астма супроводжується високою еозинofilією. Крім бронхіальної астми, **прояви ураження дихальної системи можуть включати плевральний випіт, мігруючі інфільтрати та зміни паренхіми легень за типом «матового скла» та альвеолярну кровотечу** (рис. 3) [10,12,73]. На відміну від мікроскопічного поліангіїту (МПА), легенева кровотеча при ЕГПА спостерігається рідше (у 4% випадків), але іноді вона може мати масивний характер і супроводжуватись ураженням нирок. Однак часто спостерігається помірно виразне кровохаркання, або наявність мінімальної кровотечі виявляється під час діагностичної бронхоскопії. Під час плевральної пункції виявляється еозинофільний ексудат. Біопсія плеври свідчить на користь **васкуліту з еозинофільними інфільтратами** [17]. Легеневі інфільтрати зустрічаються у 38,6% хворих і можуть бути одно- або двобічними, тимчасовими і часто зникають через декілька днів після прийому ГКС [6].

Ураження ЛОР-органів (вух, горла, носа) при ЕГПА зазвичай представлене параназаль-

ним синуситом (від 70% до 80% хворих на ЕГПА) [73]. Інші прояви хвороби включають риніт, закладення і поліпоз носа. На відміну від гранульоматозу з поліангітом (ГПА), при ЕГПА частіше виявляються носові поліпи та рідше — перфорація перегородки і деформація носа. За даними назоцитограми може виявлятися значне підвищення кількості еозинофілів [57,73].

Ураження нервової системи при ЕГПА. Периферична нейропатія є характерною ознакою фінальної фази васкуліту, яка спостерігається у 46–75% хворих [10,57,73]. Множинний мононеврит або змішана сенсомоторна периферична нейропатія є найбільш характерними проявами та, переважно, мають одnobічний або асиметричний характер [44]. Частіше уражається загальний малоомілковий та внутрішній підколінний нерви, що клінічно проявляється парестезією або болем і гіперестезією, які можуть виникати до початку рухових або сенсорних порушень. При помірному ступені ураження страждає лише поверхнева чутливість. Регрес рухових порушень з відновленням функції відзначається частіше, ніж регрес сенсорних розладів, що може супроводжуватися тривалим болем, парестезією і гіперестезією. Для підтвердження діагнозу може бути виконана біопсія нерва, хоча ознаки некротизуючого васкуліту і периневральну інфільтрацію еозинофілами та запальними клітинами виявляють лише в половині випадків, а найчастіше виявляється дегенерація аксонів (рис. 4).

Ураження центральної нервової системи при ЕГПА зустрічається рідше та асоціюється з більш високою летальністю [22]. Описані ураження 2, 3, 7 і 8 пар черепно-мозкових нервів, ішемія зорового нерва і гостре порушення мозкового кровообігу [7].

Ураження шкіри при ЕГПА характерне для фази васкуліту та спостерігається, за різними джерелами [10,48,57,73], у 40–70% хворих. Найчастіше зустрічаються петехії та пурпура, що пальпуються, і локалізуються переважно на нижніх кінцівках. Біопсія елементів пурпури демонструє картину лейкоцитокластичного васкуліту. Інші прояви шкірного синдрому включають папули, уртикарії, виразково-некротичне ураження, феномен Рейно та сітчасте ліведо. Підшкірні вузлики, які часто симетричні, гіперемовані та переважно локалізуються на пальцях, ліктях та верхній частині кінцівок, зустрічаються у 10–30% пацієнтів з ЕГПА. При біопсії даних елементів можуть виявлятися позасудинні гранульоми, які

не є специфічними для ЕГПА, оскільки вони спостерігаються і при запальних захворюваннях кишечника або інших васкулітах [28,29].

Залучення в патологічний процес серця — прогностично несприятлива ознака, адже серцеві захворювання є основними детермінантами смертності та довготривалого перебігу ЕГПА [32]. Клінічні прояви ураження серця варіабельні і зустрічаються у 27–47% випадків ЕГПА [10,57,73]. Найчастіше виявляється перикардит і кардіоміопатія, до інших уражень належать аритмія, коронарит, вади розвитку клапанів, еозинофільний міокардит, гіпертонія, застійна серцева недостатність [57]. Однак **внаслідок свого субклінічного перебігу серцеві ураження при даній патології можуть бути недооцінені**. У 2010 р. R. Dennert і співавт. [15] опублікували результати дослідження, в якому відзначили, що при проведенні деталізованих оглядів 32 амбулаторних пацієнтів з ЕГПА в стадії ремісії було виявлено 26% хворих з клінічною симптоматикою ураження серця, тоді як у 62% було виявлено зміни лише за допомогою додаткових методів обстеження: електрокардіографії (ЕКГ), ехокардіографії (Ехо-КГ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) [15]. Патологічно ураження серця відбувається за рахунок коронариту, екстраваскулярних гранулом та еозинофільної інтерстиціальної інфільтрації. Дослідження ендоміокардіальних біоптатів при гострому запальному процесі демонструє ознаки еозинофільного ендоміокардиту, в той час як на пізніх стадіях переважає ендоміокардіальний фіброз.

Ураження нирок при ЕГПА зустрічається рідше, ніж при інших АНЦА-асоційованих васкулітах, та відзначається у 16–27% пацієнтів [10,57]. При цьому клінічна картина може варіювати від ізольованого сечового синдрому до швидко прогресуючого гломерулонефриту. Рідше спостерігається тубулоінтерстиціальний нефрит, мезангіальний гломерулонефрит та фокальний сегментарний гломерулосклероз. Уретральний стеноз розвивається зрідка [2]. У біоптатах ниркової тканини виявляється вогнищевий або дифузний пауці-імунний (малоімунний) некротизуючий гломерулонефрит, рідше визначаються еозинофільні інфільтрати, гранульоми та нирковий васкуліт [79]. У пацієнтів з ЕГПА гломерулонефрит асоціюється з позитивними мієлопероксидазо-АНЦА [2]. **Ураження нирок пов'язане з гіршим прогнозом для пацієнтів з ЕГПА** [79].

Залучення шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у патологічний процес відзначається у 23 % хворих на ЕГПА і проявляється еозино-

фільним колітом або васкулітом мезентеріальних судин [10]. Симптоми, як правило, неспецифічні: абдомінальний больовий синдром, кишкова непрохідність, нудота, блювання, діарея та кровотеча. **Розвиток перфорації кишечника є прогностично несприятливою ознакою, що пов'язано з високим рівнем смертності таких хворих** [27]. Патогістологічне дослідження біоптатів кишечника виявляє екстраваскулярні гранульоми, які іноді подібні до псевдополіпозного розростання, васкуліт та/або еозинофільні інфільтрати. Крім того, потовщення стінок стравоходу та інших відділів ШКТ при ЕГПА є ознакою еозинофільної інфільтрації, що регресує при прийомі ГКС [27].

Окрім описаних вище ознак ураження різних органів і тканин, у понад половини хворих на ЕГПА спостерігаються неспецифічні симптоми, такі як слабкість, зниження маси тіла, міалгії, артралгії або артрит, лихоманка і втрата маси тіла [57].

Як відзначалося раніше, з'являється все більше доказів того, що ЕГПА має різні фенотипи залежно від АНЦА-статусу [62]. В АНЦА-позитивних хворих переважають такі клінічні прояви, як гломерулонефрит, альвеолярний капілярит, пурпура, ураження ЛОР-органів і множинний мононеврит, тоді як при АНЦА-негативному варіанті хвороби частіше зустрічаються кардіоміопатія, легеневі інфільтрати, плевральний випіт та лихоманка [10,57]. Проте особливості клінічних проявів і перебігу АНЦА-позитивного та АНЦА-негативного варіантів ЕГПА ще потребують подальшого вивчення. Зокрема, їй досі залишається відкритим питання вибору тактики імуносупресивної терапії залежно від АНЦА-статусу хворих [10].

Діагностика еозинофільного гранульоматозу з поліангіїтом

ЕГПА є діагностичною проблемою, адже на даний момент не існує універсальних діагностичних критеріїв. У 1984 році Ланхем та співавт. для встановлення діагнозу запропонували враховувати наявність бронхіальної астми, еозинофілії та васкуліту двох і більше органів у якості діагностичних критеріїв (табл. 1) [47]. У 1990 році Американський Коледж Ревматології (ACR) представив критерії класифікації (не діагностичні критерії) васкулітів, де ЕГПА був охарактеризований як васкуліт з бронхіальною астмою, еозинофілією, нейропатією, легневими інфільтратами, аномалією приносних пазух і позасудинною еозинофільною

інфільтрацією при біопсії (табл. 1) [51]. У 1994 році експерти Міжнародної узгоджувальної конференції, що проходила у Чепел-Хілл (Chapel Hill Consensus Conference, СНСС), запропонували свою номенклатуру і визначення найбільш поширених васкулітів. Тоді ЕГПА був визначений як синдром Чарджа—Стросса, що характеризується багатим на еозинофіли гранульоматозним запаленням із залученням у патологічний процес дихальних шляхів і некротичним васкулітом судин дрібного і середнього калібру, і пов'язаною з цим астмою та еозинофілією крові [40]. У 2012 році на II міжнародній консенсусній конференції (СНСС, 2012) був запропонований термін «ЕГПА» замість синдрому Чарджа—Стросса для досягнення номенклатурної симетрії з іншими АНЦА-асоційованими васкулітами, такими як ГПА і МПА [38]. Хоча пропозиції АCR та СНСС не є діагностичними критеріями, вони часто використовуються і для діагностики даного васкуліту.

Ще однією стороною проблеми класифікації ЕГПА є питання, що відбиває деяке протиріччя: чи можна діагностувати ЕГПА без наявності васкуліту або у разі негативних АНЦА [11]. Визначення ЕГПА в номенклатурі СНСС ґрунтується на доказах саме некротичного васкуліту. Хоча ця хвороба вважається системним розладом, добре відомо, що можуть зустрічатися й обмежені її форми. Тому їй досі залишається відкритим питання, чи дійсно пацієнт з бронхіальною астмою, гіпереозинофілією та багатим на еозинофіли гранульоматозним запаленням за відсутності некротичного васкуліту може відповідати діагнозу ЕГПА, що наразі лишається предметом дискусій. Також складність являє собою незрозуміла межа і подвійна категоризація ЕГПА з іншими гіпереозинофільними синдромами (ГЕС). Еозинофілія крові та еозинофільна інфільтрація тканин також характерні для ГЕС, тому диференціювати їх з ЕГПА дуже важко, особливо за відсутності клінічних або патогістологічних ознак васкуліту [78,90].

Отже, **ЕГПА необхідно підозрювати у пацієнтів з тривалим перебігом бронхіальної астми, алергічним ринітом і високою еозинофілією при розвитку у них ознак системного захворювання, що включають множинний мононеврит, легеневі інфільтрати, кардіоміопатії і пурпуру** [1]. Еозинофілія периферичної крові характерна для активного ЕГПА. Кількість еозинофілів зазвичай становить >1500 клітин в 1 мм^3 або $>10\%$ від загальної кількості лейкоцитів. Неспецифічне

підвищення рівня IgE спостерігається приблизно у 75% хворих [63]. Також можуть бути підвищені рівні інших неспецифічних маркерів запалення, такі як швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивний білок (СРБ).

За даними рентгенографії органів грудної клітки при ЕГПА зазвичай визначаються інфільтративні зміни, часто мігруючі [6]. Комп'ютерна томографія (КТ) є найбільш чутливим методом діагностики змін у легенях. У ретроспективному дослідженні 22 пацієнтів з активним ЕГПА при мультиспіральній КТ органів грудної клітки були виявлені інтерстиціальні зміни легень, в той час як при рентгенографії вони визначалися лише у 64 % хворих [82]. S. Worthly і співавт. [98] за допомогою КТ виявили інфільтрацію паренхіми легень, переважно у периферичних відділах у 15 (87%) із 17 хворих на ЕГПА. Рідше відзначалися плевральний і перикардальний випіт, вогнищеві ущільнення з порожнинами, потовщення стінок бронхів і міжчасточкових перегородок [98]. Варто зазначити, що зміни в легенях, які були виявлені при мультиспіральній КТ у хворих на ЕГПА, не є специфічними та зустрічаються при інших еозинофільних ураженнях легень.

Для діагностики ураження серця при ЕГПА застосовують ЕхоКГ [65]. Інформативним методом діагностики кардіоміопатії вважають МРТ, яка дозволяє оцінити структурні та функціональні особливості, перфузію і рубцеві зміни міокарда. Для диференціальної діагностики рубцевих і запальних змін міокарда пропонують використовувати позитронно-емісійну томографію (ПЕТ), МРТ з контрастуванням гадолінієм, а також КТ-коронарографію [80].

Як зазначалося вище, *важливе діагностичне значення має наявність АНЦА*, які виявляються у 40% хворих на ЕГПА та *можуть виявлятися за декілька років до розвитку васкуліту* [57,100].

Якщо діагноз ЕГПА викликає сумніви, доцільно провести біопсію шкіри, нервів або м'язів, рідше — міокарда, нирок і ШКТ [72]. При патогістологічному дослідженні можуть бути визначені три типи ураження:

1) некротичний васкуліт судин малого і середнього калібру з фібриноїдним некрозом і плеіоморфним клітинним інфільтратом, у якому переважають еозинофілі;

2) позасудинні гранульоми з центральним некрозом та епітеліоїдними клітинами, які достатньо типові для ЕГПА, але неспецифічні, так як вони визначаються і при інших васкулі-

тах (наприклад, при ГПА) або автоімунних захворюваннях;

3) еозинофільна інфільтрація стінок артерій та прилеглих тканин.

Наявність гістологічних ознак васкуліту судин дрібного і середнього калібру підтверджує діагноз ЕГПА. У менше ніж 20% хворих на ЕГПА ці типи ураження виявляються одночасно [7].

Диференціальний діагноз еозинофільного гранулематозу з поліангітом

При обстеженні хворих з імовірним діагнозом ЕГПА необхідно виключити інші причини гіпереозинофілії та підтвердити наявність васкуліту. Якщо в клінічній картині переважають бронхіальна астма, висока еозинофілія, легеневі інфільтрати, ураження приносних пазух та позалегенові ознаки васкуліту (наприклад, пурпура) та виявляються характерні гістологічні зміни (васкуліт, еозинофільна інфільтрація та/або гранулематозне запалення), діагноз зазвичай не викликає сумнівів, хоча прояви ЕГПА можуть імітувати інші захворювання, особливо в АНЦА-негативних пацієнтів (наприклад, еозинофілну астму, еозинофілну пневмонію або гіпереозинофільний синдром) [92].

Еозинофільна пневмонія (стара назва — хвороба Каррингтона) також характеризується наявністю хронічного синуситу, легеневих інфільтратів та еозинофілії. Однак при хронічній еозинофілній пневмонії, як правило, відсутні системні прояви, пов'язані з еозинофілією. Необхідно проводити обстеження для виключення таких причин реактивної гіпереозинофілії, як прийом лікарських засобів, пухлини (рак легень або шийки матки, лімфогранулематоз, неходжкінська Т-клітинна лімфома), стронгілоїдоз або токсокароз [63]. При оцінці цілеспрямованості виключення інших гельмінтозів необхідно враховувати епідеміологічний анамнез. У пацієнтів з еозинофілією необхідно визначати рівні антитіл класу IgM і IgG до *Aspergillus spp.*, а також визначати наявність *Aspergillus pp.* у мокротинні та/або бронхоальвеолярному вмісті, особливо за наявності бронхоектазів. Нормальний вміст IgE у сироватці крові нелікованих пацієнтів виключає діагноз бронхопульмонального аспергільозу [33].

Гіпереозинофільний синдром (ГЕС) являє собою більш складний диференціальний діагноз, оскільки він, як і ЕГПА, може бути пов'язаний з такими клінічними проявами, як кардіо-

патія, нервові порушення і/або ураження легень. Тим не менш, ГЕС має особливості, відмінні від ЕГПА: представлений мієлопроліферативним і лімфопроліферативним варіантами; може бути сімейним, ідіопатичним, асоційованим з автоімунними захворюваннями, перехресним; характеризується персистою еозинофілією понад $1,5 \times 10^9$ /л протягом щонайменше шести місяців та не має характерних для ЕГПА гістологічних змін при дослідженні біоптатів уражених тканин. Мієло- та лімфопроліферативні варіанти гіпереозинофільного синдрому розвиваються в результаті клональної проліферації еозинофілів і Т-лімфоцитів відповідно, які продукують еозинофілопоетини (ІЛ-5) [30,50]. *Ключове значення для диференціальної діагностики мають результати дослідження біоптату кісткового мозку* [95].

Гепатоспленомегалія разом з анемією та тромбоцитопенією за відсутності відповіді на лікування ГКС можуть свідчити на користь клональної (пухлинної) гіпереозинофілії в межах, наприклад, хронічної еозинофільної лейкемії (стара назва — мієлопроліферативний варіант гіпереозинофільного синдрому) та інших мієлоїдних гемобластозів (хронічного мієлоїдного лейкозу, системного мастоцитозу та мієлодиспластичних синдромів). Характерною ознакою пухлинного гіпереозинофільного синдрому є збільшення концентрації вітаміну В12 і триптази у сироватці крові [63].

Оцінка активності еозинофільного гранульоматозу з поліангітом

Хоча діагностичне значення АНЦА не викликає сумнівів, їхня роль в оцінці активності АНЦА-асоційованого васкуліту залишається дискусійною. R. Birck і співавт. [5] при метааналізі результатів 22 досліджень за участі 950 пацієнтів з АНЦА-асоційованими васкулітами не було підтверджено доцільності визначення титрів АНЦА в динаміці, що здебільшого було пов'язане з неоднорідністю проведених досліджень [5]. У когортному дослідженні [20] у 156 пацієнтів з гранульоматозом з поліангітом титри PR-3-АНЦА не корелювали з активністю хвороби [20]. Тим не менш результати деяких досліджень свідчать про те, що визначення титрів АНЦА в динаміці дозволяє оцінити ризик рецидиву васкуліту. У 87 хворих на АНЦА-асоційований васкуліт збереження PR-3-АНЦА через 18 і 24 місяці після початку імуносупресивної терапії супроводжувалось збільшенням ризику розвитку

рецидиву протягом 5 років у 2,7 і 4,6 разу відповідно [76]. G. Tomasson і співавт. [88] провели мета-аналіз результатів 18 досліджень, в яких оцінювали значення персистування або збільшення титру АНЦА як предиктора розвитку рецидиву васкуліту. При персистуванні АНЦА, а також при збільшенні їхнього титру в період ремісії відзначалося значне підвищення імовірності рецидиву захворювання. Отже, визначення титру АНЦА на фоні імуносупресивної терапії, швидше за все має певне значення для оцінки перебігу АНЦА-асоційованих васкулітів, хоча багато експертів критично оцінюють їхню роль в якості показника активності або предиктора рецидивів хвороби [55]. Принаймні у 25% пацієнтів немає чіткої кореляції між клінічними та імунологічними проявами АНЦА-асоційованих васкулітів, що не дозволяє обирати тактику ведення лише на підставі титрів АНЦА [85]. При ЕГПА можлива роль АНЦА як критерію активності або предиктора загострень хвороби є обмеженою, оскільки ці антитіла визначаються лише у третини хворих. Обговорюється роль більш специфічних маркерів активності, таких як рівень еотаксину-3. J. Zwerina і співавт. [99] продемонстрували зв'язок підвищення рівня еотаксину-3 з активністю ЕГПА. При пороговому значенні 80 пг/мл його чутливість і специфічність в оцінці активності даної хвороби досягала 98,6 %, [99]. Однак в низці інших досліджень роль еотаксину-3, як у якості диференційно-діагностичного критерію ЕГПА з іншими захворюваннями, так і в оцінці активності процесу, не підтвердилася [14, 24], у зв'язку з чим необхідне подальше вивчення клінічного значення цього показника.

Для клінічної оцінки активності ЕГПА, як і інших системних васкулітів, використовують індекс BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score). BVAS включає 56 клінічних проявів системних васкулітів, розподілених по 9 системах (наприклад, ураження легень: хрипи, вузлики або порожнини, плевральний випіт/плеврит, інфільтрати, ендобронхіальне залучення, виразне кровохаркання/альвеолярна кровотеча, дихальна недостатність) [81]. Кожна ознака оцінюється певним балом, після чого розраховується сумарне значення (максимальне значення — 63). Симптом враховується лише в тому випадку, якщо він, на думку лікаря, пов'язаний з васкулітом і з'явився протягом останніх 3-х місяців. Відповідно у пацієнтів з ремісією ЕГПА значення BVAS

дорівнює 0, а у хворих з активним васкулітом становить щонайменше 1 (зазвичай 3 і вище). Величина цього індексу не лише дозволяє оцінити активність і важкість системного васкуліту, але і має несприятливе прогностичне значення [21].

Важкість незворотних змін, що пов'язані з васкулітом та імуносупресивною терапією, визначають за допомогою індексу VDI (Vasculitis Damage Index) [18]. VDI включає в себе 64 ознаки, які розподілені по 11 системах (наприклад, ураження нирок: швидкість клубочкової фільтрації <50%, протеїнурія <0,5 г на добу або термінальна хронічна ниркова недостатність) [4]. Критерієм незворотності симптомів вважають його збереження протягом понад три місяці, при цьому йому присвоюється 1 бал. Необхідно відзначити, що VDI не може зменшитися. Наприклад, якщо протеїнурія 1 г на добу визначалася протягом чотирьох місяців, а потім зникла, значення індексу VDI дорівнює 1. При розрахунку VDI враховують не лише прояви системного васкуліту, але і стани, які можуть бути ускладненням імуносупресивної терапії (остеопороз, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, катаракта, медикаментозний цистит тощо) або проявом атеросклерозу (інфаркт міокарда). У пацієнтів з VDI ≥ 5 ризик смерті вищий у 7–11 разів, ніж у пацієнтів з менш виразними незворотними змінами з боку внутрішніх органів [21].

Лікування та прогноз еозинофільного гранульоматозу з поліангітом

На підставі результатів декількох проведених надійних рандомізованих контрольованих досліджень хворих на ЕГПА розроблений його менеджмент, який заснований на даних, що стосуються терапії інших АНЦА-асоційованих васкулітів, таких як ГПА і МПА. Нещодавні міжнародні зусилля були спрямовані на те, щоб допомогти сформувати керівні принципи ведення пацієнтів саме з ЕГПА. У 1996 році французька дослідницька група з вивчення васкулітів розробила шкалу оцінки прогнозу ЕГПА за п'ятьма факторами (Five-Factor Score, FFS) [28]. Ця шкала FFS використовувалася як інструмент для можливої корекції імуносупресивної терапії залежно від наявності або відсутності несприятливих прогностичних ознак. FFS 1996 року включала наступні параметри, які пов'язані з більш високим ризиком смерті (1 бал за кожний): протеїнурія (>1 г на добу), ниркова недостатність (креатинін >1,58 мг/дл),

ураження серця, важкі шлунково-кишкові прояви та залучення в патологічний процес ЦНС. У 2009 році шкала FFS була переглянута і доповнена за рахунок включення несприятливих прогностичних факторів, таких як: вік >65 років, серцева недостатність, ниркова недостатність (рівень креатиніну >1,70 мг/дл), ураження ШКТ і відсутність ураження ЛОР-органів [29]. 5-річна смертність при оцінці за FFS в 0 балів та ≥ 2 балів становить 9% та 40% відповідно.

На сьогодні ГКС залишаються головними препаратами в лікуванні ЕГПА. У пацієнтів з обмеженими формами ЕГПА, а також зі сприятливим прогнозом (FFS=0) можна використовувати лише ці препарати. Призначається преднізолон в дозі 1 мг/кг/день (максимум 60–80 мг/день) від 2 до 4 тижнів. У більш важких випадках рекомендується застосовувати метилпреднізолон в дозі 7,5–15 мг/кг внутрішньовенно щоденно протягом від 1 до 3 днів із поступовим зниженням дози препарату протягом щонайменше 6 місяців [61]. Хворим, які потребують постійного прийому ГКС в якості підтримуючої терапії, або пацієнтам з рецидивом захворювання рекомендується додати в терапію імуносупресанти, такі як метотрексат, лефлуномід, мікофенолату мофетил та азатиоприн [25,61]. Цікаво, що комбінація азатиоприну з ГКС для лікування неважкого перебігу ЕГПА порівняно з монотерапією ГКС не має переваг за показниками ремісії і ризиком виникнення рецидивів та не впливає на тривалість терапії ГКС [67].

Нещодавно Управління по контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів Сполучених Штатів Америки (Food and Drug Administration, FDA) надало дозвіл на терапію ЕГПА препаратом генно-інженерної біологічної терапії меполізумабом (моноклональним антитілом, яке зв'язується з ІЛ-5 та запобігає його взаємодії з рецептором на поверхні еозинофілів). За результатами багатоцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження MIRRA (NCT02020889) за участю хворих із рецидивним або рефрактерним перебігом ЕГПА, які отримували преднізолон у дозі <4 мг/день протягом 52 тижнів, лікування меполізумабом в дозуванні 300 мг підшкірно 1 раз на 3 тижні призвело до збільшення частки пацієнтів з досягненням ремісії, яка за шкалою BVAS оцінювалась в 0 балів [93]. Ефект даного препарату був також пов'язаний із більш тривалою ремісією та зменшенням використання ГКС. Однак рецидиви хвороби відзначались

майже у 47% хворих, які отримували меполізу-маб, порівняно з 81% пацієнтів ЕГПА, які отримували плацебо. На думку авторів дослідження, такий відсоток рецидивів серед пацієнтів, які отримували препарат моноклональних антитіл проти ІЛ-5, міг бути обумовлений декількома факторами:

1. ЕГПА — це гетерогенне захворювання з деякими проявами, які не обумовлені впливом еозинофілів, тобто ЕГПА — не лише еозинофільний процес.

2. Хоча меполізумаб знижує кількість еозинофілів у крові, досліджувана доза у 300 мг може бути недостатньою для тканинних еозинофілів. Вплив режиму дозування даного препарату на рецидиви ЕГПА потребує подальшого дослідження.

3. У деяких пацієнтів, які несприйнятливі до терапії меполізумабом, на момент початку лікування відзначалися незворотні пошкодження судин.

4. Надниркова недостатність, яка була викликана тривалим застосуванням ГКС, могла перешкоджати адекватному зниженню дози ГКС, що могло б сприяти розвитку ремісії [93].

Проводяться додаткові клінічні дослідження щодо оцінки ефекту *інших препаратів моноклональних антитіл до ІЛ-5 — реслізу-мабу та до альфа-ланцюга рецептора ІЛ-5 (ІЛ-5R α)* бенралізумабу. Реслізумаб оцінювався в рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів з бронхіальною астмою і поліпами носа. Цей препарат зв'язується з різними епітопами ІЛ-5, блокуючи його зв'язування з ІЛ-5R α , який експресується на мембрані еозинофілів людини і, таким чином, блокує дозрівання та активацію еозинофілів [91]. Наразі проводиться відкрите дослідження RITE (NCT02947945), метою якого є вивчення безпеки та ефективності реслізумабу (3 мг/кг внутрішньовенно кожні чотири тижні протягом 28 тижнів) у якості додаткової терапії ЕГПА. Протягом періоду дослідження, насамперед, буде оцінюватися стероїдзберігаючий ефект реслізумабу. Бенралізумаб нещодавно був дозволений FDA США в якості додаткової підтримуючої терапії пацієнтів з важкою формою бронхіальної астми *еозинофільного фенотипу* [46,87]. За аналогією з дослідженням RITE наразі триває дослідження VITE (NCT03010436), яке передбачає визначення ефективності і безпеки застосування при ЕГПА бенралізумабу в дозі

30 мг кожні 4 тижні протягом 8 тижнів та надалі кожні 8 тижнів протягом 24 тижнів, фокусуючись, передусім, на зміні дозування ГКС та розвитку загострення ЕГПА. Цілком імовірно, що найближчим часом будуть доступні нові терапевтичні стратегії у лікуванні даної патології.

Менш вивчені варіанти терапії рефрактерного або рецидивного перебігу ЕГПА іншими засобами біологічної терапії — *внутрішньовенним імуноглобуліном (ВВІГ), інтерфероном альфа (ІФН- α), ритуксимабом та омалізумабом*. Високі дози ВВІГ (2 г/кг/місяць) можуть бути корисними у досягненні тривалої ремісії у деяких пацієнтів з ЕГПА [13]. ІФН- α застосовували для підтримання ремісії та при рефрактерному перебігу хвороби лише із тимчасовим позитивним ефектом. Крім того, несприятливий профіль дії даного препарату, включаючи лейкоенцефалопатію та ризик інфікування, обмежує його використання [52–54].

Ритуксимаб (анти-В-клітинне моноклональне антитіло) продемонстрував ефективність в індукції ремісії (дослідження REOVAS, ІІ фаза (NCT 02807103) та підтриманні ремісії (дослідження MIANRITSEG, ІІІ фаза (NCT 03264473) у пацієнтів з ЕГПА [56,86]. Позитивні АНЦА, можливо, є предиктором гарного терапевтичного ефекту ритуксимабу, що потребує подальшого дослідження [56].

Омалізумаб (гуманізоване моноклональне антитіло проти ІgE), може мати стероїдзберігаючий ефект при ЕГПА, але рецидиви захворювання і важкі напади бронхіальної астми під час лікування омалізумабом обмежують його використання [35].

Для пацієнтів з ЕГПА із залученням у патологічний процес життєво важливих органів або із загрозливими проявами, включаючи швидко прогресуючий гломерулонефрит (ШПГН) або легеневу кровотечу, необхідно розглянути питання про додаткову терапію циклофосфамідом у комбінації з ГКС. Переливання свіжозамороженої плазми може бути використане у якості додаткової терапії, яка сприяє відновленню функції нирок при інших АНЦА-асоційованих авскулітах, які ускладнюються розвитком ШПГН [18]. Застосовувати циклофосфамід бажано в дозуванні від 500 до 750 мг/м² внутрішньовенно кожні 2 тижні від 2 до 3 доз, надалі — 1 раз на місяць. У 2007 році P. Cohen та співавт. [9] провели дослідження, яке засвідчило, що скорочення лікування циклофосфамідом з 12 до 6 курсів асоціювалося з більш частими рецидива-

ми [9]. Альтернативою є пероральний прийом циклофосфаміду в дозі 2 мг/кг/день, але проблемою постає його високий кумулятивний ефект. Враховуючи його значний токсичний профіль, бажано застосовувати не більше 10–15 г на курс [23]. Загальноприйнятою практикою стало проведення більш короткого курсу лікування циклофосфамідом з подальшим переходом на менш токсичний імуносупресант для підтримуючої терапії, оптимальна тривалість якої достовірно не встановлена, але переважно триває від 18 до 24 місяців [61,63].

Незважаючи на те, що ремісія досягається у понад 90% пацієнтів з ЕГПА, рецидив є звичайним явищем і зустрічається у 25–40% хворих [10,75]. Низький рівень еозинофілів при встановленні діагнозу пов'язаний з більш високим ризиком рецидивів захворювання. Застосування ГКС при ЕГПА має гарний ефект з 5- і 10-річним рівнем виживання у 90% та 79% пацієнтів відповідно [10]. Головною причиною більшості летальних випадків є васкуліт із розвитком серцевої недостатності [63]. Незважаючи на сприятливі показники виживання, ЕГПА асоціюється із незворотними ураженнями органів [16]. Бронхіальна астма також часто

зберігається і потребує постійного лікування оральними або інгаляційними ГКС.

Висновки

ЕГПА є достатньо рідкісним і гетерогенним васкулітом судин дрібного калібру, що клінічно проявляється розвитком бронхіальної астми та еозинофілією. На сьогодні єдиних діагностичних критеріїв і біомаркерів для диференціювання даної патології від алергічних захворювань та інших гіпереозинофільних синдромів не існує. Саме тому *ЕГПА необхідно розглядати з точки зору мультидисциплінарної проблеми, яка стосується перш за все алергологів, ревматологів, пульмонологів, онкогематологів, які мають пам'ятати про ЕГПА в нетипових клінічних сценаріях у пацієнтів з такими провідними синдромами як бронхіальна астма та еозинофілія*. Майбутні дослідження щодо даної патології мають бути спрямовані на з'ясування різниці між фенотипами ЕГПА, що може сприяти уточненню діагностичних критеріїв та застосуванню кращих терапевтичних рекомендацій.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beketova TV, Volkov MYu. (2016). The 2015 International guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 54(2): 129–137 [Бекетова ТВ, Волков МЮ. (2016). Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом — 2015. Научно-практическая ревматология. 54(2): 129–137]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-129-137>
2. Azar N, Guillevin L, Huong Du LT, Herremans G, Meyrier A, Godeau P. (1989). Symptomatic urogenital manifestations of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis: analysis of 8 of 165 patients. *J Urol*. 142(1): 136–138. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38686-x
3. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. (2017). The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota: a twenty-year US population-based study. *Arthritis Rheumatol*. 69(12): 2338–2350. doi: 10.1002/art.40313
4. Bhamra K, Luqmani R. (2012). Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 14(6): 494–500. doi: 10.1007/s11926-012-0291-1
5. Birck R et al. (2006). Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. *Am J Kidney Dis*. 47(1): 15–23. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.09.022
6. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. (2000). Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest*. 117(1): 117–124. doi: 10.1378/chest.117.1.117
7. Churg A. (2001). Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol*. 14(12): 1284–1293. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880475>
8. Churg J, Strauss L. (1951). Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 27(2): 277–301.
9. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Mouthon L, Le Guern V et al. (2007). Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in fortyeight patients. *Arthritis Rheum*. 15;57(4): 686–693. doi: 10.1002/art.22679
10. Comarmond C., Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF et al. (2013). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 65(1): 270–281. doi: 10.1002/art.37721.
11. Cordier JF, Cottin V, Guillevin L, Bel E, Bottero P, Dalhoff K et al. (2013). L5. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Presse Med*. 42(4 Pt 2): 507–510. doi: 10.1016/j.lpm.2013.02.308
12. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R et al. (2016). Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J*. 48(5): 1429–1441. doi: 10.1183/13993003.00097-2016
13. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Danieli G. (2004). Long-term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 63(12): 1649–1654. doi: 10.1136/ard.2003.015453
14. Dejaco C et al. (2015). Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *PLoS One*. 26;10(3): e0121737. doi: 10.1371/journal.pone.0121737
15. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, Kuznetsova T, Alzand BS, Staessen JA et al. (2010). Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 62(2): 627–634. doi: 10.1002/art.27263

16. Durel CA, Berthiller J, Caboni S, Jayne D, Ninet J, Hot A. (2016). Long-term follow-up of a multicenter cohort of 101 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 68(3): 374–387. doi: 10.1002/acr.22686
17. Erzurum SC, Underwood GA, Hamilos DL, Waldron JA. (1989). Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest*. 95(6): 1357–1359. doi: 10.1378/chest.95.6.1357
18. Exley AR et al. (1997). Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 40(2): 371–380. doi: 10.1002/art.1780400222
19. Faverio P, Bonaiti G, Bini F, Vaghi A, Pesci A. (2018). Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. *Ther Clin Risk Manag*. 7;14: 2385–2396. doi: 10.2147/TCRM.S159949
20. Finkelman JD et al. (2007). Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 147(9): 611–619. doi: 10.7326/0003-4819-147-9-200711060-00005
21. Flossmann O et al. (2011). Longterm patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 70(3): 488–494. doi: 10.1136/ard.2010.137778
22. Gaffey C, Chun B, Harvey JC, Manz HJ. (1986). Phenytoin-induced systemic granulomatous vasculitis. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 110(2): 131–135.
23. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. (2014). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol*. 3;5: 549. doi: 10.3389/fimmu.2014.00549
24. Grayson PC et al. (2015). Value of commonly measured laboratory tests as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 54(8): 1351–1359. doi: 10.1093/rheumatology/keu427
25. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V et al. (2015). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 26(7): 545–553. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.022
26. Guillevin L, Guittard T, Blety O, Godeau P, Rosenthal P. (1987). Systemic necrotizing angitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung*. 165(3): 165–172. doi: 10.1007/bf02714432
27. Guillevin L, Lhote F, Gallais V et al. (1995). Gastrointestinal tract involvement in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Ann Med Interne (Paris)*. 146(4): 260–267.
28. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M et al. (1996). Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 75(1): 17–28. doi: 10.1097/00005792-199601000-00003
29. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. (2011). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 90(1): 19–27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6
30. Harrold LR et al. (2005). Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol*. 32(6): 1076–1080.
31. Hauser T, Mahr A, Metzler C et al. (2008). The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax*. 63(8): 677–682. doi: 10.1136/thx.2007.087825
32. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, Sanders-van Wijk S, Gerretsen SC, Dennert R et al. (2015). Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol*. 15;199: 170–179. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.087
33. Herlyn K et al. (2008). Stable incidence of systemic vasculitides in schleswig-holstein, Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 105(19): 355–361. doi: 10.3238/arztebl.2008.0355
34. Imai H, Nakamoto Y, Hirokawa M, Akihama T, Miura AB. (1989). Carbamazepine-induced granulomatous necrotising angitis with acute renal failure. *Nephron*. 51(3): 405–408. doi: 10.1159/000185332
35. Jachiet M, Samson M, Cottin V, Kahn JE, Le Guenzo G, Bonniaud P et al. (2016). Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): data on seventeen patients. *Arthritis Rheumatol*. 68(9): 2274–2282. doi: 10.1002/art.39663
36. Jakiela B, Sanak M, Szczeklik W, Sokolowska B, Plutecka H, Mastalerz L et al. (2011). Both Th2 and Th17 responses are involved in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 29;1(64): 23–34.
37. Jarzobski J, Ferry J, Wombolt D, Fitch DM, Egan JD. (1970). Vasculitis with allopurinol therapy. *Am Heart J*. 79(1): 116–21. doi: 10.1016/0002-8703(70)90401-1
38. Jennette JC. (2013). Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 17(5): 603–606.
39. Jennette JC, Falk RJ. (2014). Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 10(8): 463–473. doi: 10.1038/nrrheum.2014.103
40. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. (1994). Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 37(2): 187–192. doi: 10.1002/art.1780370206
41. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. (2013). 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 65(1): 1–11. doi: 10.1002/art.37715.
42. Jennette JC, Xiao H, Falk R, Gasim AM. (2011). Experimental models of vasculitis and glomerulonephritis induced by antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Contrib Nephrol*. 169: 211–220. doi: 10.1159/000314776
43. Khoury P, Zagallo P, Talar-Williams C et al. (2012). Serum biomarkers are similar in Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome. *Allergy*. 67(9): 1149–1156. doi: 10.1111/j.1398–9995.2012.02873.x
44. Koike H, Sobue G. (2013). Clinicopathological features of neuropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol*. 17(5): 683–685. doi: 10.1007/s10157-012-0767-3
45. Kung KL, Yee PK. (2015). Churg-Strauss syndrome from an orthopaedic perspective. *Hong Kong Med J*. 21: 565–568. doi: 10.12809/hkmj144357
46. Kupczyk M, Kuna P. (2018). Benralizumab: an anti-IL-5 receptor alpha monoclonal antibody in the treatment of asthma. *Immunotherapy*. 10(5): 349–359. doi: 10.2217/imt-2017-0161
47. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. (1984). Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 63(2): 65–81. doi: 10.1097/00005792-198403000-00001
48. Leiferman KM, Peters MS. (2018). Eosinophil-related disease and the skin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 6(5): 1462–1482.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.002
49. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. (2004). Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *ArthritisRheum*. 51(1): 92–99. doi: 10.1002/art.20077
50. Martin RM, Wilton LV, Mann RD. (1999). Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions:

- retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 8(3): 179–189. doi: 10.1002/(SICI)1099-1557(199905/06)8:3<179::AID-PDS414>3.0.CO;2-K
51. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 33(8): 1094–1100. doi: 10.1002/art.1780330806
 52. Metzler C, Csernok E, Gross WL, Hellmich B. (2010). Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 28;1 (57): 24–30.
 53. Metzler C, Lamprecht P, Hellmich B, Reuter M, Arlt AC, Gross WL. (2005). Leucoencephalopathy after treatment of Churg-Strauss syndrome with interferon α . *Ann Rheum Dis.* 64(8): 1242–1243. doi: 10.1136/ard.2004.032664
 54. Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B. (2008). A phase II study of interferon alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 26;3(49): 35–40.
 55. Millet A et al. (2013). Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Is it time to split up the group? *Ann Rheum Dis.* 72(8): 1273–1279. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203255
 56. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N et al. (2016). Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* 75(2): 396–401. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206095
 57. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M et al. (2013). A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 72(6): 1011–1017. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201531
 58. Mouthon L, Khaled M, Cohen P, Guillevin L, Mouthon L, Subra JF. (2001). Systemic small sized vessel vasculitis after massive antigen inhalation. *Ann Rheum Dis.* 60(9): 903–904.
 59. Novikov P, Moiseev S, Smitienko I, Zagvozdina E. (2016). Rituximab as induction therapy in relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a report of 6 cases. *Joint Bone Spine.* 83(1): 81–84. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.04.016
 60. Office of National Statistics, www.statistics.gov.uk
 61. Pagnoux C, Groh M. (2016). Optimal therapy and prospects for new medicines in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Expert Rev Clin Immunol.* 12(10): 1059–1067. doi: 10.1080/1744666X.2016.1191352
 62. Pagnoux C, Guillevin L. (2010). Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol.* 22(1): 21–28. doi: 10.1097/BOR.0b013e328333390b
 63. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. (2007). Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 19(1): 25–32. doi: 10.1097/BOR.0b013e3280119854
 64. Park KE, Chipps DR, Benson EM. (1999). Necrotizing vasculitis secondary to propylthiouracil presenting as purpura fulminans. *Br. J. Rheumatol.* 38(8): 790–792. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.790
 65. Pela G et al. (2006). Cardiac involvement in the Churg-Strauss syndrome. *Am. J. Cardiol.* 15;97(10): 1519–1524. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.088
 66. Polzer K, Karonitsch T, Neumann T, Eger G, Haberler C et al. (2008). Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome—a serum marker closely correlating with disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 47(6): 804–808. doi: 10.1093/rheumatology/ken033
 67. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, Quemeneur T, Neel A, Agard C et al. (2017). Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 69(11): 2175–2186. doi: 10.1002/art.40205
 68. Puechal X, Rivereau P, Vinchon F. (2008). Churg-Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med.* 19(5): 364–366. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.001
 69. Ramentol-Sintas M, Martinez-Valle F, Solans-Laue R. (2012). Churg-Strauss Syndrome: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev.* 12(2): 235–240. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.009
 70. Ribl C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Lauque D et al. (2008). Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 58(2): 586–594. doi: 10.1002/art.23198
 71. Rosenwasser L. (1999). Leukotriene modifiers: new drugs, old and new reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103;3(1): 374–375. doi: [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70459-8](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70459-8)
 72. Roufosse F, Weller PF. (2010). Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 126(1): 39–44. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.011
 73. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D et al. (2005). Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 1;143(9): 632–638. doi: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00006
 74. Sada KE, Amano K, Uehara R, et al. (2014). Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol.* 24(4): 640–644. doi: 10.3109/14397595.2013.857582
 75. Samson M, Puechal X, Devilliers H, Ribl C, Cohen P, Stern M et al. (2013). Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* 43: 60–69. doi: 10.1016/j.jaut.2013.03.003
 76. Sanders JS et al. (2006). Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford).* 45(6): 724–729. doi: 10.1093/rheumatology/kei272
 77. Santos YA, Silva BR, Lira PN et al. (2017). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Churg-Strauss syndrome) as a differential diagnosis of hypereosinophilic syndromes. *Respir Med Case Rep.* 8;21: 1–6. doi: 10.1016/j.rmcr.2017.03.006
 78. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME et al. (2010). Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 126(1): 45–49. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.042
 79. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E et al. (2006). Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis.* 47(5): 770–779. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.01.026
 80. Smedema J et al. (2004). Cardiac involvement of Churg Strauss syndrome demonstrated by magnetic resonance imaging. *Clin. Exp. Rheumatol.* 22;6(36): 75–78.
 81. Suppiah R et al. (2011). A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 50(5): 899–905. doi: 10.1093/rheumatology/keq400
 82. Szczeklik W et al. (2010). Pulmonary findings in Churg-Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis. *Clin Rheumatol.* 29(10): 1127–1134. doi: 10.1007/s10067-010-1530-3
 83. Tai P, Holt ME, Denny P, Gibbs AR, Williams BD, Spry CJ. (1984). Deposition of eosinophil cationic protein in granulomas in allergic granulomatosis and vasculitis: the Churg-Strauss syndrome. *Br Med J (Clin. Res. Ed).* 18;289(6442): 400–402. doi: 10.1136/bmj.289.6442.400
 84. Terrier B, Bieche I, Maisonobe T, Laurendeau I, Rosenzweig M et al. (2010). Interleukin-25: a cytokine linking eosinophils and adaptive immunity in Churg-Strauss syndrome. *Blood.* 25;116(22): 4523–4531. doi: 10.1182/blood-2010-02-267542

85. Thai LH et al. (2013). Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev*. 13(3): 313–318. doi: 10.1016/j.autrev.2013.11.003
86. Thiel J, Troilo A, Salzer U, Schleyer T, Halmeschlag K, Rizzi M et al. (2017). Rituximab as induction therapy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to conventional immunosuppressive treatment: a 36-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5(6): 1556–1563. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.027
87. Tian BP, Zhang GS, Lou J, Zhou HB, Cui W. (2018). Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma*. 55(9): 956–965. doi: 10.1080/02770903.2017.1379534
88. Tomasson G et al. (2012). Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis — a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 51(1): 100–109. doi: 10.1093/rheumatology/ker280
89. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. (2013). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*. 68(3): 261–273. doi: 10.1111/all.12088
90. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF et al. (2012). Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 130(3): 607–612.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.019
91. Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW. (2016). Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 16(2): 186–200. doi: 10.1097/ACI.0000000000000251
92. Watts RA, Lane S, Scott DG. (2005). What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 19(2): 191–207. doi: 10.1016/j.berh.2004.11.006
93. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D et al. (2017). Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 18;376(20): 1921–1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079
94. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. (2009). Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest*. 136(2): 507–518. doi: 10.1378/chest.08-2990
95. Weller PF, Bubley GJ. (1994). The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 15;83(10): 2759-2779.
96. Wiczorek S, Hellmich B, Gross WL, Epplen JT. (2008). Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: comment on the article by Vaglio et al. *Arthritis Rheum*. 58(1): 329–330. doi: 10.1002/art.23209
97. Wiczorek S, Holle JU, Epplen JT. (2010). Recent progress in the genetics of Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 22(1): 8–14. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283331151
98. Worthy S et al. (1998). Churg Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR*. 170(2): 297–300. doi: 10.2214/ajr.170.2.9456932
99. Zwerina J et al. (2011). Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford)*. 50(10): 1823–1827. doi: 10.1093/rheumatology/keq445
100. Zwerina J et al. (2009). The emergence of antineutrophil cytoplasmic antibodies may precede the clinical onset of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 60(2): 626–627. doi: 10.1002/art.24285
101. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G. (2009). Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum*. 39(2): 108–115. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.05.004

Відомості про авторів:

Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. кафедри педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 236-21-97.

Кваченюк Олена Геннадіївна — аспірант каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Мелліна Ксенія Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 236-21-97.

Поночевна Олена Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 236-21-97.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2019 р., прийнята до друку 06.02.2020 р.



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/>

УДК 616.521-02:616-097-008.64-053.1:577.21.083.3:575.224

D.V. Osypchuk¹, A.M. Hilfanova²

Hyper IgE syndrome associated with novel DOCK8 heterozygous mutation: a case report

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv
²Shupyk National Medical Academy for Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):63-65; doi 10.15574/SP.2020.105.63

For citation: Osypchuk DV, Hilfanova AM. (2020). Hyper IgE syndrome associated with novel DOCK8 heterozygous mutation: a case report. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 63-65. doi 10.15574/SP.2020.105.63

Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency is an autosomal recessive combined immunodeficiency within the spectrum of hyper-IgE syndromes. The clinical case. Here we report a patient with a novel heterozygous mutation in DOCK8 gene associated with a clinical presentation of hyper-IgE syndrome (HIES).

A case report. The patient presented with severe congenital atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma which was developed during the 3rd year of life. Also, the patient suffered from recurrent otitis and lymphadenopathy of the inguinal lymph nodes. The immune evaluation showed normal lymphocytes subpopulation and increased serum IgE — 32.131 IU/L. Genetic sequencing revealed a heterozygous defect c.5266A>T (p.Ile1756Phe) in the DOCK8 gene. Therapy with omalizumab was started and a significant improvement of skin syndrome was achieved.

Conclusions. Our data and therapeutic approach may be clinically useful as the diagnostic and treatment approach for severe atopic dermatitis that does not fit the full criteria for previously reported hyper-IgE syndromes.

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 child's parents was obtained from the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: hyper-IgE syndrome, DOCK8, severe atopic dermatitis, omalizumab.

Гіпер-IgE синдром, пов'язаний із новою гетерозиготною мутацією DOCK8: клінічний випадок

Д.В. Осипчук¹, А.М. Гільфанова²

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», м. Київ

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

DOCK8 (dedicator of cytokinesis 8) дефіцит є аутосомно-рецесивним комбінованим імунодефіцитом у спектрі гіпер-IgE синдромів. У даній статті повідомляється про випадок нової гетерозиготної мутації гена DOCK8, пов'язаної з клінічним проявом гіпер-IgE синдрому (HIES), у дитини.

Клінічний випадок. Хвора мала важкий вроджений атопічний дерматит, алергічний риніт та бронхіальну астму, яка розвинулася на третьому році життя. Також пацієнтка страждала на рецидивний отит та лімфаденопатію пахових лімфатичних вузлів. Оцінка стану імунної системи показала нормальні субпопуляції лімфоцитів та підвищення IgE у сироватці крові — 32,131 МО/л. Генетичне секвенування виявило гетерозиготний дефект c.5266A>T (p.Ile1756Phe) в гені DOCK8. Розпочато терапію омалізумабом та досягнуто значного поліпшення шкірного синдрому.

Висновки. Описаний у статті діагностичний та лікувальний підхід до важкого атопічного дерматиту, який не відповідає повним критеріям для синдромів гіпер-IgE, у дитини може бути корисним для клініциста.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення дослідження було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром гіпер-IgE, DOCK8, важкий атопічний дерматит, омалізумаб.

Гипер-IgE синдром, связанный с новой гетерозиготной мутацией DOCK8: клинический случай

Д.В. Осипчук¹, А.М. Гильфанова²

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

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

DOCK8 (dedicator of cytokinesis 8) дефіцит являється аутосомно-рецесивним комбінованим імунодефіцитом в спектрі гіпер-IgE синдромів. В даній статті повідомляється про випадок нової гетерозиготної мутації гена DOCK8, пов'язаної з клінічним проявом гіпер-IgE синдрому (HIES), у дитини.

Клинический случай. Больная имела тяжелый врожденный атопический дерматит, аллергический ринит и бронхиальную астму, которая развилась на третьем году жизни. Также пациентка страдала рецидивирующим отитом и лимфаденопатией паховых лимфатических узлов. Оценка состояния иммунной системы показала нормальные субпопуляции лимфоцитов и повышение IgE в сыворотке крови — 32,131 МЕ/л. Генетическое секвенирование выявило гетерозиготный дефект c.5266A>T (p.Ile1756Phe) в гене DOCK8. Начата терапия омализумабом и достигнуто значительного улучшения кожного синдрома.

Выводы. Описанный в статье диагностический и лечебный подход к тяжелому атопическому дерматиту, который не отвечает полным критериям для синдромов гипер-IgE, у ребенка может быть полезен для клинициста.

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 ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: синдром гипер-IgE, DOCK8, тяжелый атопический дерматит, омализумаб.

Introduction

Hyperimmunoglobulin E syndromes (HIESs) are rare diseases among primary immunodeficiency (PID) disorders, characterized by elevated immunoglobulin (Ig) E levels, eosinophilia and recurrent Staphylococcal infections. Bi-allelic loss-of-function mutations in the guanine-nucleotide exchange factor dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) cause autosomal recessive (AR)-HIES. [3]

Although heterozygous carriers of mutant DOCK8 alleles appear clinically normal, there are several reports of heterozygous DOCK8 mutated gene carriers with various clinical manifestations. [1,2]

In this study we describe the case of a patient with a heterozygous mutation in the DOCK8 gene, with extremely elevated IgE levels and severe congenital atopic dermatitis, asthma and recurrent sinopulmonary infections.

Case presentation

The patient is a 5-year-old female presented with severe chronic atopic dermatitis, dysplastic ears and hypermobility of the joints, shortened right leg (by 1 cm), high palate and recurrent infections. The patient suffered from dermatitis from birth, from the age of 3 weeks; the rash has spread and intensified, accompanied by marked itching. The eczema was of recurrent nature, accompanied by widespread skin lesions (with the most severe lesions located in the joints), peeling, lichenification, itching, numerous deep excoriations and fissures, as well as superinfection with pyogenic bacteria and candida.

The exacerbations are expressed as vulvitis, enlargement and pain in the inguinal lymph nodes. From age 3.5, the false joints syndrome was noted expressed as joint pain, limitation of physical activity and morning stiffness without synovitis. In addition to the continued use of emollients and topical steroids, systemic steroids were required for control. A strict elimination diet did not improve the child's condition.

The first episode of bronchial obstruction occurred at age 2 against the background of influenza and shortness of breath episodes; consumption subsequently occurred against the background of viral respiratory infection or provoked by cold air. From age 2, the patient suffered from constant nasal congestions; she was diagnosed with allergic rhinitis and bronchial asthma. The rhinitis was year-round in character and significantly impaired the quality of life. The basic therapy of asthma and AR with topical steroids was started at age 2 years 11 months (3 mild exa-

acerbations of asthma at age 3–4 were noted). The allergic history is also complicated by specific sensitization to buckwheat (manifested by Quincke's swelling), to egg whites and egg yolks, as well as to numerous foods (identified during provocative tests). The mother was allergic to bee stings and herbal medications.

The infectious syndrome is represented by recurrent skin-mucous bacterial-fungal infections (vulvitis, conjunctivitis, nasopharyngitis, adenoiditis), a left buttock abscess at age 3.5, as well as by recurrent purulent otitis and rhinosinusitis and recurrent lip sore. In particular, at age 4 an episode of bilateral purulent otitis caused by the multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* was observed.

The patient was found to have normal or increased IgG levels – 14.2–17.86 (5.4–14.2 g/L), slightly increased IgA levels – 2.97 (0.5–2.2 g/L), variable IgM levels – 0.15–0.96–1.87 (0.4–2.0 g/L), and increased serum IgE level (32.131 IU/L) and normal Isohemagglutinins β level (1:32). The immunology profile showed variable eosinophilia and normal lymphocytes subsets. Deficiencies of vitamin D (25-OH-D <3.0 ng / mL) and iron were detected.

The patient has negative laboratory markers for celiac disease and autoimmunity, and was seropositive to HSV 1, EBV and seronegative to HIV, Toxocara.

No hereditary disorders of the amino acid or acylcarnitines metabolism were detected. No pathological changes in the cerebral arteries were detected on MRI scans.

Genetic analysis revealed normal SPINK5, STAT3, TYK2 genes. Genetic sequencing revealed a heterozygous defect c.5266A>T (p.Ile1756Phe), a variant of uncertain significance in the DOCK8 gene.

Therapy with omalizumab (150 mg / once every 2 weeks) was started. The first efficacy evaluation (after 4 injections) revealed an improved general condition of the child, as well as an amelioration of skin manifestations. The inguinal lymph nodes were decreased in size and no exacerbation of bronchial asthma and allergic rhinitis was observed.

The second and third effectiveness assessment (after 12 and 24 injections) revealed residual skin lesions in the lower extremities. No exacerbations of bronchial asthma (with no therapy administered for 9 months) or allergic rhinitis (with no baseline therapy administered for 10 months) were noted. Short-term administration of low systemic glucocorticosteroid doses (prednisone 10 mg for 1 day, 5 mg for 2–3 more days) is required several times a month.

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.

Discussion

Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency is an autosomal recessive combined immunodeficiency within the spectrum of hyper-IgE syndromes: eczematous dermatitis, recurrent sinopulmonary infections, *Staphylococcus aureus* skin abscesses, elevations in serum IgE levels, and, sometimes, mucocutaneous candidiasis. [1]

In this case report, the patient had a heterozygous defect c.5266A>T (p.Ile1756Phe), a variant of uncertain significance in the DOCK8 gene, and had extremely elevated IgE levels, a history of atopy, recurrent sinopulmonary and skin infections. Commonly, patients with DOCK8 mutations have a combined immunodeficiency with low T cell and B cell numbers, low serum IgM levels and variable IgG antibody responses. [4] An immunological investigation revealed that our patient, despite recurrent sinopulmonary and skin infections, displayed no signs of combined immu-

nodeficiency (e.g., lymphopenia) or low levels of serum immunoglobulins. Interestingly, the patient has hypermobility of joints (that is more usual for autosomal dominant hyper-IgE), as well as aplastic ears and high palate.

Conclusion

The c.5266A>T variant is a previously unreported mutation that is likely responsible for the findings in this patient. Although heterozygous carriers of mutant DOCK8 alleles appear clinically normal, our and previous reports suggest that extensive longitudinal studies on their phenotypes are needed to reveal if heterozygosity for DOCK8 is associated with health risks. Our data and therapeutic approach may be clinically useful as the diagnostic and treatment approach for severe atopic dermatitis that does not fit the full criteria for previously reported hyper-IgE syndromes.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

No conflict of interest was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Dinetz S, Wray BB. (2016). Case Report of a Previously Unreported Type of DOCK8 Deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 137: 393.
2. Hansra D, Cioffi-Lavina M, Granada H, McIntyre B et al. (2017). Rare Case of Adult Onset DOCK8 Mutated Hyper Ige Syndrome. *Blood.* 130: 4825.
3. Su HC, Jing H, Angelus P, Freeman AF. (2019). Insights into immunity from clinical and basic science studies of DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Immunol. Rev.* 287: 9–19.
4. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF et al. (2009). Combined Immunodeficiency Associated with DOCK8 Mutations. *N Engl J Med.* 361(21): 2046–2055.

Відомості про авторів:

Осипчук Дарія Віталіївна — к.б.н., н.с. лабораторії імунології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», лаборант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71.

Гільфанова Анна Михайлівна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-04.

Стаття надійшла до редакції 23.11.2019 р., прийнята до друку 06.02.2020 р.

УДК 616.5-005.1-085.37-053.2

Н.И. Макеева, Ю.В. Одинец, И.Н. Поддубная, К. Чайка

Применение сульфасалазина в лечении иммуноглобулин А (IgA)-васкулита в педиатрической практике

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²КНП «Городская клиническая детская больница №16» Харьковского городского совета, Украина

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):66-69; doi 10.15574/SP.2020.105.66

For citation: Makieieva N, Odinets Yu, Poddubnaya I., Chaika K. (2020). The use of sulfasalazine in the treatment of immunoglobulin A (IgA) vasculitis in pediatric practice. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 66-69. doi 10.15574/SP.2020.105.66

Согласно последней международной конференции по номенклатуре, диагностике и лечению васкулитов (Чапел-Хилл, 2012), пурпура Шенлейн—Геноха получила новое название — IgA-васкулит. Считается, что увеличение синтеза IgA является компенсаторным механизмом в ответ на развившуюся воспалительную реакцию. Клиническая картина IgA-васкулита характеризуется поражением кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек. Трудности в диагностике на ранних стадиях и вероятность развития осложнений делают IgA-васкулит одной из самых актуальных проблем педиатрии.

IgA-васкулит обычно представляет собой заболевание с доброкачественным течением. Лечение васкулита является сложной задачей, в особенности при наличии двух и более сочетанных синдромов. Базисная терапия включает применение антиагрегантной, антикоагулянтной терапии, по показаниям — глюкокортикостероидов (ГКС), цитостатиков. При рецидивирующем течении кожного синдрома, развитии нефрита показаны альтернативные виды терапии.

В последнее время в лечении данного заболевания внимание врачей привлекает применение сульфасалазина, однако сообщения о его применении у детей ограничены.

Цель: привлечь внимание педиатров к применению препаратов, не входящих в базисную терапию IgA-васкулита.

Клинический случай. Приведено описание клинического случая IgA-васкулита у ребенка 17 лет. На основании оценки анамнеза, клинического осмотра, проведения лабораторных и инструментальных методов обследования и дифференциального диагноза установлен диагноз IgA-васкулита. Особенностью описанного случая является стойкий геморрагический синдром с нетипичной локализацией сыпи, распространяющейся на спину и подмышечные впадины, рецидивирующий при проведении базисной терапии и на фоне проведения сеансов плазмафереза и пульс-терапии солумедролом.

Выводы. Применение сульфасалазина эффективно в лечении IgA-васкулита.

Исследования проведены в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследований утвержден Локальным этическим комитетом учреждения. На проведения исследований было получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: IgA-васкулит, сульфасалазин, дети.

The use of sulfasalazine in the treatment of immunoglobulin A (IgA) vasculitis in pediatric practice

N. Makieieva, Yu. Odinets, I. Poddubnaya, K. Chaika

¹Kharkiv Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Communal non-profit enterprise «Municipal Clinical Children's Hospital No.16» of the Kharkiv City Council, Ukraine

According to the last international conference on the nomenclature, diagnosis and treatment of vasculitis in Chapel Hill in 2012, Henoch—Schonlein purpura received a new name — IgA-vasculitis. It is believed that an increase in IgA synthesis is a compensatory mechanism in response to a developed inflammatory response. Basic therapy includes the use of antiplatelets, anticoagulant therapy, if medically required — glucocorticosteroids (GCS), cytostatics.

Difficulties in diagnosis in the early stages and the likelihood of developing complications leaves Henoch—Schonlein purpura in the top of the current issues of pediatrics today. Henoch—Schonlein purpura is usually a self-limited disease with a benign course. Treatment of vasculitis is a complex task, especially in the presence of two or more combined syndromes.

Recently, in the treatment of this disease the use of sulfasalazine has attracted the attention of doctors; however, reports of its use in children are limited.

Aim. To attract the attention of pediatricians to the use of medicines that are not included in the basic therapy of IgA-vasculitis.

Clinical case. A clinical case of IgA-vasculitis in a child of 17 years is described. Based on the evaluation of history, clinical examination, laboratory and instrumental methods of examination and differential diagnosis, a diagnosis of IgA-vasculitis was made.

Conclusions. The use of sulfasalazine is effective in the treatment of IgA-vasculitis.

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 an institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: IgA-vasculitis, sulfasalazine, children.

Застосування сульфасалазину у лікуванні імуноглобулін А (IgA)-васкуліту у педіатричній практиці

Н.І. Максєва, Ю.В. Одинець, І.М. Піддубна, Х. Чайка

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²КНП «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради, Україна

Згідно з останньою міжнародною конференцією з номенклатури, діагностики та лікування васкулітів (Чапел—Хилл, 2012), пурпура Шенлейна—Геноха отримала нову назву IgA-васкуліт. Вважається, що збільшення синтезу IgA є компенсаторним механізмом у відповідь на запальну реакцію, що розвинулася. Клінічна картина IgA-васкуліту характеризується ураженням шкіри, суглобів, шлунково-кишкового тракту і нирок. Труднощі в діагностиці на ранніх стадіях та імовірність розвитку ускладнень роблять IgA-васкуліт однією з найактуальніших проблем педіатрії.

IgA-васкуліт зазвичай являє собою захворювання з доброякісним перебігом. Лікування васкуліту є складним завданням, особливо за наявності двох і більше поєднаних синдромів.

Базисна терапія включає застосування антиагрегантної, антикоагулянтної терапії, за показаннями — глюкокортикостероїдів (ГКС), цитостатиків. Останнім часом в лікуванні даного захворювання увагу лікарів привертає застосування сульфасалазину, однак повідомлення про його застосування у дітей обмежені. За рецидивного перебігу шкірного синдрому, розвитку нефриту показані альтернативні види терапії.

Мета: привернути увагу педіатрів до застосування препаратів, що не входять в базисну терапію IgA-васкуліту.

Клінічний випадок. Наведений опис клінічного випадку IgA-васкуліту у дитини 17 років. На підставі оцінки анамнезу, клінічного огляду, проведення лабораторних та інструментальних методів обстеження і диференціального діагнозу встановлено діагноз IgA-васкуліту. Особливістю описаного випадку є стійкий геморагічний синдром з нетиповою локалізацією висипу, що розповсюджується на спину і пахові западини, рецидивний при проведенні базисної терапії і на тлі проведення сеансів плазмаферезу та пульс-терапії солумедролом.

Висновки. Застосування сульфасалазину ефективно у лікуванні IgA-васкуліту.

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: IgA-васкуліт, сульфасалазин, діти.

Введение

Пурпура Шенлейн—Геноха (IgA-васкулит) являється одним из самых распространенных геморагических заболеваний, в основе которого лежит множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов. Частота заболевания составляет 8–20/100 000 детей ежегодно [4]. На последней международной конференции по номенклатуре, диагностике и лечению васкулитов (Чапел—Хилл, США, 2012) пурпура Шенлейн—Геноха получила новое название — IgA-васкулит.

Заболевание в настоящее время рассматривается как системный иммунокомплексный васкулит с поражением мелких сосудов кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и других органов, вызванный отложением IgA-депозитов, что приводит в дальнейшем к активации системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции и депрессии фибринолитической системы. Считается, что увеличение синтеза IgA является компенсаторным механизмом в ответ на развившуюся воспалительную реакцию [1].

Медикаментозное лечение заболевания включает антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатики, энтеросорбенты, антигистаминные препараты, инфузионную терапию, по показаниям антибиотиков, иммуноглобулины для внутривенного введения, НПВП, спазмолитики. Роль и место каждого из медикаментозных препаратов пересматриваются, и за последние 10 лет отме-

чается уменьшение доли антитромботических препаратов (с 53% до 8%) с увеличением использования сульфасалазина (с 6% до 83%), оказывающего положительное влияние на клинические проявления IgA-васкулита при низкой частоте нежелательных явлений. Показано, что у пациентов с более тяжелым течением кожного синдрома и вовлечением в патологический процесс почек имеется поражение кишечной стенки даже без выраженных проявлений абдоминального синдрома, проявляющееся повышением проницаемости для белковых макромолекул (овальбумина), что может свидетельствовать о патогенетической роли антигенов кишечного происхождения при данном заболевании [3]. Сульфасалазин ингибирует фактор транскрипции NF-κB (белка, регулирующего синтез многих цитокинов, принимающих участие в развитии иммунного воспаления), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) посредством индукции апоптоза макрофагов, хемотаксис и пролиферацию эндотелиальных клеток, вызывает экспрессию рiСAM-1, интерлейкина-8 и моноцитарного хемотаксического фактора [2]. Сообщения о применении сульфасалазина у детей с IgA-васкулитом ограничены [1].

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих

Таблиця 1

Анализ крови клинический

Дата	Нь, г/л	Эр 10 ¹² /л	Ц.п.	Лейк., 10 ⁹ /л	эоз,%	п/я,%	с/я,%	лимф.,%	мон.,%	СОЭ, мм/час	Тромб., 10 ⁹ /л
01.07.19	160	4,7	1,02	8,8	1	1	54	37	7	8	194
06.08.19	148	4,6	0,96	6,2	1	1	58	37	3	6	236

щих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей ребенка.

Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедр педиатрии Харьковского национального медицинского университета «Медико-биологическая адаптация детей с соматической патологией в современных условиях», № государственной регистрации 0114U003393.

Клинический случай

Под нашим наблюдением находился *пациент Т.*, 17 лет, поступивший в гематологическое отделение 16 ГКДБ 30.06.19 г. с жалобами на появление геморрагической сыпи на верхних и нижних конечностях и подмышечных впадинах, боль в лучезапястных суставах и суставах кистей рук, в животе. Считает себя больным с 10.06.19 г., когда появились первые элементы сыпи. Консультирован дерматологом, получал лечение по поводу красного плоского лишая без эффекта. После консультации ревматолога направлен для стационарного лечения. Анамнез жизни без особенностей. Из перенесенных заболеваний отмечает сезонный аллергический ринит (аллергия на пыльцу амброзии).

При поступлении состояние средней тяжести, температура 36,6°C, ЧСС 78/мин, ЧД 18/мин, АД 110/70 мм рт. ст. На коже верхних и нижних конечностей (включая стопы и кисти), подмышечных впадин, спины и ягодиц отмечалась яркая сливная петехиальная сыпь. Сохранялись жалобы на боль в лучезапястных суставах и суставах кистей рук, в животе. Визуально суставы не изменены. Со стороны внутренних органов без патологии. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Физиологические отправления в норме.

Диагноз: «IgA- васкулит, смешанная форма (кожно-суставно-абдоминальный синдромы),

тяжелое течение».

В динамике длительно сохранялись боли в животе, требующие введения спазмолитиков, отмечались новые обильные геморрагические высыпания на коже конечностей и туловища на фоне соблюдения диеты, щадящего двигательного режима и базисной терапии.

Результаты лабораторных обследований приведены в табл. 1–3.

С-реактивный белок на протяжении наблюдения отрицательный.

LE-клетки – трехкратно не обнаружены.

Мочевина крови 1.07.19 – 4,9 ммоль/л, 06.08.19 – 5,8 ммоль/л.

Креатинин крови 1.07.19 – 94 мкмоль/л, 06.08.19 – 89 мкмоль/л.

Функциональные пробы печени на протяжении наблюдения в норме.

Антитела к ДНК нативные и денатурированные (09.07.19), гепатит В (HBV)-HBsAg, гепатит С (суммарные антитела IgG и IgM к HCV (02.07.19) – отрицательные.

IgE 22.07.19 – 784 МЕ/мл (N до 87), IgA 2,85 г/л (N 1,0–5,0), IgG 14,78 г/л (N 6,0–16,0), IgM 0,85 г/л (N 0,5–1,8), ЦИКи 3,5 % – 38 % (N 40–95), ЦИКи 7 % – 1,2 % (N 1,1–1,5), НСТ спонтанный 9 % (N 7–15), НСТ индуцированный 45% (N 40–80 %), Е-РОК 8% (N 32–41%), CD3 30% (N 53–76%), CD4 22% (N 36–55%), CD8 5% (N 17–37%), CD16 11% (N12–23%), CD22 27% (N 5–19%).

Клинические анализы мочи еженедельно – в пределах нормы.

Ан. кала на я/г – отрицательный.

Анализ кала методом ПЦР (03.07.19) – ДНК *Iersinia enterocolitica*, *Iersinia pseudotuberculosis* не выявлена, РНК *Enterovirus* выявлена. 17.07.19 – РНК *Enterovirus* не выявлена.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки 19.07.19 патологии не выявлено.

На ЭКГ от 1.07.19 – нарушение процессов реполяризации.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства 1.07.19 выявлена пиелэктазия с обеих сторон до 12 мм.

Эхокардиография от 1.07.19 – сократительная способность миокарда не нарушена.

Таблиця 2

Протеинограмма

Дата	Общий белок, г/л	Альбумин, %	α ₁	α ₂	β	γ
01.07.19	81	63	6	5	13	13
22.07.19	54	59,4	3,8	8,5	10,4	17,9

Таблиця 3

Исследование системы гемостаза

Дата	АЧТВ, с	Фибриноген, г/л	МНО	ПИ по Квику, %	Протр. время, с
01.07.19	23,9 (N24-36)	4,0 (N2-4)	1,02 (N 0,9-1,3)	98,5 (N 70-130)	11,2 (N 9-14)
30.07.19	22,5	3,5	0,9	108,7	9,9

Обсуждение

Пациент консультирован пульмонологом, аллергологом, инфекционистом; даны рекомендации.

Получал лечение: дипиридамолом 75 мг 3 раза в сутки, аскорутин 1 таб. 3 раза в сутки, фенкаррол 25 мг 2 раза в сутки, лоратадин 1 таб. 1 раз в сутки, атоксил 2 г 3 раза в сутки, гепарин 0,5 мл п/к 4 раза в сутки, затем суточное введение гепарина в течение 3-х дней, цефтриаксон 2 г в/в 2 раза в сутки 10 дней, реосорбилакт 200,0 в/в 1 раз в сутки, физ. р-р 200,0 + 5% р-р глюкозы 200,0 в/в капельно 2 раза в сутки, новирин 2 г 4 раза в сутки 5 дней. Пульс-терапия в/в солумедролом 1500 мг 10.07, 11.07, 13.07, 15.07, 16.07, 18.07.19 г.

12, 14, 16 и 18 июля проведено 4 сеанса плазмафереза с забором 750 мл, 950 мл, 1400 мл и 600 мл крови соответственно и возвратом 1200 мл, 1400 мл, 1400 мл (+510 мл СЗП) и 800 мл физ. р-ра соответственно.

Учитывая появление свежей геморрагической сыпи с 15.07.19 на фоне проведения сеансов плазмафереза и пульс-терапии солумедролом, к лечению был добавлен сульфасалазин 500 мг 4 раза в сутки, после чего появления геморрагических элементов не отмечалось.

Особенностью описанного случая является стойкий геморрагический синдром с нетипичной локализацией сыпи, распространяющейся на спину и подмышечные впадины, рецидивирующий при проведении базисной терапии и на фоне проведения сеансов плазмафереза и пульс-терапии солумедролом, и купированный после назначения сульфасалазина.

Сульфасалазин ингибирует фактор транскрипции NF-κB (белка, регулирующего синтез многих цитокинов, принимающих участие в развитии иммунного воспаления), ФНО-α посредством индукции апоптоза макрофагов, хемотаксис и пролиферацию эндотелиальных клеток, вызывает экспрессию рiСAM-1, интерлейкина-8 и моноцитарного хемотаксического фактора.

Таким образом, учитывая опыт и относительную безопасность применения препарата, возможность его использования у детей и сведения об эффективности при лечении васкулитов, можно рекомендовать его при лечении IgA-васкулита в педиатрической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Lyskina GA, Zinoviev GA. (2010). Some aspects of the development, course and treatment of Shonlein—Henoch disease in children. *Pediatrics*. 89;6: 132—136 [Лыскина ГА, Зиновьева ГА. (2010). Некоторые аспекты развития, течения и лечения болезни Шенлейна—Геноха у детей. *Педиатрия*. 89;6: 132—136].
- Nasonov EL. (2002). The use of sulfasalazine in rheumatology: new data. *Ukrainian rheumatology journal*. 2(8): 9—14 [Насонов ЕЛ. (2002). Применение сульфасалазина в ревматологии: новые данные. *Український ревматологічний журнал*. 2(8): 9—14].
- Semenov AG. (2008). The features and approaches of pharmacotherapy of the modern course of Shonlein—Henoch purpura in adults. PhD work. Moscow: 127 [Семенов АГ. (2008). Особенности современного течения пурпуры Шенлейна—Геноха у взрослых и подходы к фармакотерапии. Дис. ... канд. мед. наук. Москва: 127].
- Ting TV. (2014). Diagnosis and management of cutaneous vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 61(2): 321—46. Epub 2014 Jan 21.

Відомості про авторів:

Максева Наталія Іванівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93. <https://orcid.org/0000-0003-3462-7808>
 Одинець Юрій Васильович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93. <https://orcid.org/0000-0002-8944-9909>
 Піддубна Ірина Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93. <https://orcid.org/0000-0002-9399-0327>
 Чайка Христина — аспірант каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93.

Стаття надійшла до редакції 14.10.2019 р., прийнята до друку 25.01.2020 р.

УДК 616.24-008.41-053.2-08:615.32

О.Я. Міщенко

Препарати з екстрактом плюща для лікування кашлю при бронхіті у дітей

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):70-74; doi 10.15574/SP.2020.105.70

For citation: Mishchenko OYa. (2020). Preparations with Ivy Extract for the Treatment of Cough with Bronchitis in Children. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 70-74. doi 10.15574/SP.2020.105.70

Показано фізіологічну роль кашлю у роботі дихальної системи. Як патологічний стан кашель виникає при багатьох захворюваннях. Особливо актуальна проблема кашлю у дітей.

Головним критерієм вибору препарату патогенетичної терапії кашлю у дітей є безпека. Серед препаратів, що застосовуються для лікування кашлю, у педіатрії перевага надається засобам рослинного походження, яким притаманні більш м'який, порівняно із синтетичними препаратами, фармакотерапевтичний ефект та краща переносимість. Завдяки багатому складу біологічно активних речовин, рослинні препарати від кашлю чинять комплексний вплив, коригуючи порушені фізіологічні функції організму.

Екстракт листя плюща звичайного здавна застосовується для лікування кашлю. Безпечність та ефективність препаратів на основі плюща при захворюваннях верхніх дихальних шляхів, у тому числі у дітей, доведена результатами багатьох досліджень.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кашель, діти, лікування, екстракт листя плюща.

Preparations with ivy extract for the treatment of cough with bronchitis in children

O.Ya. Mishchenko

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The physiological role of cough in the respiratory system is shown. As a pathological condition, cough occurs in many diseases. The problem of cough is particularly relevant in children.

The main criterion for choosing a drug for the pathogenetic treatment of cough in children is its safety. Among medicines used to treat cough in pediatrics, herbal remedies have an advantage, they have a milder pharmacotherapeutic effect and better tolerance compared to synthetic drugs. Ivy leaf extract has long been used to treat cough. The safety and efficacy of ivy-based medicines in treating upper respiratory tract diseases, including in children, has been proven by the results of many studies.

Key words: cough, children, treatment, ivy leaf extract.

Препараты с экстрактом плюща для лечения кашля при бронхите у детей

О.Я. Мищенко

Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

Показана физиологическая роль кашля в работе дыхательной системы. Как патологическое состояние кашель возникает при многих заболеваниях. Особенно актуальна проблема кашля у детей.

Главным критерием выбора препарата патогенетической терапии кашля у детей является безопасность. Среди препаратов, применяющихся для лечения кашля, в педиатрии преимущество имеют средства растительного происхождения, которым присущи более мягкий, по сравнению с синтетическими препаратами, фармакотерапевтический эффект и лучшая переносимость. Благодаря богатому составу биологически активных веществ, растительные препараты от кашля оказывают комплексное влияние, корректируя нарушенные физиологические функции организма.

Экстракт листьев плюща обыкновенного издавна применяется для лечения кашля. Безопасность и эффективность препаратов на основе плюща при заболеваниях верхних дыхательных путей, в том числе у детей, доказана результатами многих исследований.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: кашель, дети, лечение, экстракт листьев плюща.

Кашель — найбільш частий симптом респіраторних захворювань, зокрема бронхітів, у дітей.

Кашель — це складний фізіологічний захисний рефлекс, що виникає у результаті подразнення слизової оболонки дихальних шляхів і є проявом м'язового бар'єру, спрямованого на відновлення бронхіальної прохідності.

Це рефлексорна реакція, завдяки якій відбувається так званий «дренаж» — очищення дихальних шляхів від усього зайвого, що потрапило в них ззовні (частинки диму, пилу, віруси, бактерії тощо), а також від того, що утворилося

в самих дихальних шляхах (це слиз і відпрацьовані клітини бронхіального епітелію) [1,2,7,9]. Кашель не тільки сигналізує про виникнення проблем в органах дихання, але і є помічником у боротьбі з причинами захворювання.

Головна роль кашлю полягає у виведенні мокротиння. Однак при захворюваннях органів дихання фізіологічний механізм очищення дихальної системи набуває патологічного характеру [1,2,7,9]. Застій мокротиння може значно погіршити стан хворого. Адже мокротиння є сприятливим середовищем для роз-

множення хвороботворних мікробів. Крім того, при застої мокротиння може погіршитися прохідність дихальних шляхів. А це загрожує утрудненням дихання, що дуже небезпечно, особливо для маленьких пацієнтів.

Механізм розвитку кашлю пов'язаний з подразненням рецепторів блукаючого нерва, розташованих у слизовій оболонці гортані, біфуркації трахеї, голосових зв'язках і місцях поділу великих бронхів [19,23]. У якості іри-тантів вищеперелічених рецепторів можуть бути різні фактори: холодне або сухе повітря, запахи, мокротиння, назальний секрет, віруси і бактерії, чужорідне тіло [15,19,23].

Частота та інтенсивність кашлю залежать не тільки від сили подразника, але і від порога подразнення рецепторів, який знижується при респіраторних інфекціях, при цьому навіть мінімального впливу подразника досить для того, щоб виник кашльовий рефлекс. Слід наголосити, що у дітей раннього віку, через анатомо-фізіологічні особливості будови респіраторного тракту, кашльовий рефлекс недосконалий, тому при запальних захворюваннях органів дихання у новонароджених і дітей перших місяців життя кашель часто відсутній, але водночас може супроводжуватися блювотою або відрижками, оскільки кашльовий і блювотний центри головного мозку розташовані дуже близько [4].

Продуктивність кашлю залежить як від характеру захворювання, так і від фази запального процесу. Непродуктивність його може бути обумовлена виразною гіперреактивністю бронхіального дерева, великою в'язкістю мокротиння, поверхневим диханням, порушенням бронхіальної прохідності.

У маленьких дітей із гострим бронхітом навіть невелика кількість слизу може призвести до виразного звуження дихальних шляхів. Тому рекомендується використовувати такі препарати, які не тільки покращують відхаркування мокротиння, але й виявляють клінічно доведений бронхоспазмолітичний ефект, що дозволяє, на додачу до полегшення кашлю, усунути звуження дихальних шляхів, запобігти застою мокротиння і виникненню задишки.

Загалом проблема кашлю найбільш актуальна для дітей до 14 років. Причому найбільш вразливою віковою групою є діти дошкільного віку, які впродовж року переносять гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у середньому від 4 до 8 разів. У лікуванні ГРІ, що супроводжуються кашлем, у дітей основним завданням є купірування кашлю за рахунок поліпшення реологічних вла-

стивостей бронхіального секрету з метою якнайшвидшого його виведення.

Отже, **ефективно лікувати кашель — це забезпечити відходження мокротиння з дихальних шляхів.** З цією метою застосовуються секретолітичні препарати, що мають здатність розріджувати мокротиння (муколітична дія), і секретомоторні, які покращують її виведення (відхаркувальний ефект).

Секретомоторні препарати, у свою чергу, поділяються на дві підгрупи: рефлекторної дії (препарати термопсису, алтея, плюща й інших лікарських рослин, натрію бензоату, терпінгідрату) і резорбтивної (йодид натрію й калію, амонію хлорид) дії. Відхаркувальні препарати рефлекторної дії сприяють просуванню й виведенню мокротиння з просвіту трахеобронхіального дерева за рахунок посилення фізіологічної активності миготливого епітелію й перистальтичних рухів бронхіол. Крім того, вони зменшують в'язкість мокротиння, стимулюючи секрецію бронхіальних залоз. При прийомі всередину засобів рефлекторної дії посилюється секреція слинних залоз і слизових залоз бронхів через порушення в блювотному центрі довгастого мозку [1,3,6,8,22].

Серед багатьох мукоактивних препаратів у педіатрії перевагу надають засобам рослинного походження, яким притаманні більш м'який, порівняно із синтетичними препаратами, фармакотерапевтичний ефект та краща переносимість. **Безпека — головний критерій вибору препарату патогенетичної терапії кашлю у дітей** [12,29].

Однією з головних особливостей рослинних препаратів від кашлю є їх політерапевтичний вплив, тобто здатність компонентів рослини виявляти комплексну дію, відновлюючи і коригуючи порушені функції організму [13]. Наукові дослідження підтверджують, що фітопрепарати мають меншу кількість побічних ефектів порівняно із синтетичними [16]. Перевага препаратів від кашлю рослинного походження полягає в тому, що різні сполуки рослинних компонентів здатні посилювати бажані ефекти і нівелювати побічні [10]. На даний час у медицині і, зокрема, у фармакології простежується чітка тенденція — перехід від синтетичних монопрепаратів до рослинних комплексних. За даними експертів ВООЗ, у лікуванні 75% хворих доцільно застосовувати препарати рослинного походження [12,29].

Завдяки багатому складу біологічно активних речовин (БАР) рослинні препарати від

Таблиця

Порівняльна характеристика рослинних засобів від кашлю

Препарат \ Ефект	Підвищення секреції	Посилення моторики	Бронхолітичний	Протизапальний
Плюща звичайного	++	++	+++	+
Алтея кореня	+	+	–	–
Термопсису трави	+	–	+	+
Чебрецю звичайного трави	+++	+++	+	+++
Солодки кореня	++	+	+	+
Евкалипту листя	+	–	–	+++
Анісу плодів	+	–	–	–
Іпекакуани кореня	+	++	–	–
Мати-й-мачухи листя	–	+	–	+
Подорожника листя	–	+	–	+
М'яти трави	+	–	+	–
Первоцвіту весняного кореня	+++	+++	+	+

кашлю чинять комплексний вплив, коригуючи порушені фізіологічні функції організму.

За даними Т.А. Крючко та співавт. [5], із численних відхаркувальних рослинних засобів тільки декілька, а саме препарати плюща звичайного, чебрецю звичайного та первоцвіту весняного, виявляють найбільш комплексну дію: підвищують секрецію слизу, посилюють моторику та знижують тонус дихальних шляхів, гальмують запалення (табл.).

Заслужують на увагу препарати, що включають екстракт листя плюща звичайного (*Hederis folia*) – рослини, яка здавна застосовується в народній медицині для лікування кашлю. У Європі широко використовуються офіційні препарати з екстрактом плюща. Вони належать до відхаркувальних засобів, лікувальний ефект яких обумовлений як розрідженням і виведенням патологічного секрету, так і усуненням спазму дихальних шляхів.

Основними діючими речовинами екстракту листя плюща звичайного (*Hederis folia*) є сапоніни, дубильні речовини, пектини, смоли, ефірні олії.

Сапоніни екстракту плюща виявляють протизапальну, відхаркувальну (муколітичну та мукокінетичну) і спазмолітичну дію. Виявляючи мукокінетичну і секретолітичну дію, виразність якої порівнянна з такою у мукоактивних препаратів інших фармакологічних груп, сухий екстракт листя плюща виявляє ще й унікальний бронхоспазмолітичний ефект за рахунок специфічного метаболіту альфа-гедерину, що утворюється із сапонінів. Доведено, що альфа-гедерин оптимізує процеси рециклізації бета-2-адренорецепторів і збільшення їх числа на поверхні міоцитів, підвищує

кількість активних бета-2-адренорецепторів і підвищує їх чутливість до адреноміметиків [11,20,24,27]. Секретолітична дія препарату зумовлена наявністю в екстракті сапонінів, що викликають стимуляцію блукаючого нерва і збільшення вироблення секрету келихоподібними клітинами. Муколітичний ефект обумовлений впливом препарату на рецептори альвеолоцитів другого типу, які стимулюють вироблення сурфактанта, що знижує в'язкість бронхіального слизу [11,20]. Слиз нормальної консистенції відіграє важливу роль у змащенні та заспокоєнні подразнених поверхонь у дихальних шляхах та сприяє зменшенню таких респіраторних симптомів, як сухість і подразнення. Полегшення дихання відбувається шляхом розслаблення дихальних шляхів та розширення бронхіол під впливом альфа-гедерину [20].

Протизапальний ефект екстракту плюща пов'язаний із наявністю сапонінів, дубильних речовин, ефірних олій та доведений в експериментальних дослідженнях [14,21,28].

Чи існують докази клінічної ефективності та безпеки екстракту плюща при лікуванні кашлю у дітей?

Результати багатьох досліджень свідчать, що екстракти плюща є ефективними для зменшення симптому кашлю при захворюваннях верхніх дихальних шляхів [18], у тому числі у дітей [17,25,26].

За даними постмаркетингового дослідження [17], що включало 9657 пацієнтів, у тому числі 5181 дитину, з бронхітом (гострим або хронічним бронхіальним запальним захворюванням), яких лікували екстрактом листя плюща, через 7 днів терапії у 95% пацієнтів спостерігали поліпшення або зникнення симптомів хвороби.

Переносимість терапії була дуже доброю: загальна частота побічних явищ становила 2,1% (1,5% — переважно шлунково-кишкові розлади). Серйозних побічних реакцій не було. Важливим результатом є те, що додаткове застосування антибіотиків не сприяло підвищенню ефективності терапії, але призвело до збільшення відносного ризику або виникнення побічних ефектів на 26% [17]. Тому дуже важливо запобігати необґрунтованому застосуванню антибіотиків при запальних респіраторних захворюваннях неінфекційної етіології.

Чи можна застосовувати препарати з екстрактом плюща разом з іншими ліками? Препарати з екстрактом плюща можуть застосовуватись разом з іншими ліками при комплексному лікуванні захворювань дихальних шляхів. Їх також використовують в якості самостійного засобу для лікування так званого «непродуктивного кашлю» (тобто за наявності густого, в'язкого мокротиння, що погано відходить) і при продуктивному кашлі для полегшення відходження мокротиння.

Завдяки натуральному складу, препарати з екстрактом плюща безпечні, а за ефективністю нерідко перевершують синтетичні аналоги, що мають комплексну дію. Побічні реакції при прийомі таких засобів виявляються дуже рідко, тому їх можна використовувати тривалий час. Це особливо важливо при лікуванні хронічного кашлю, а також при застосуванні у дітей.

Препарат Гедерин Плющ у формі сиропу — зручний для застосування у дітей та доступ-

ний на українському фармацевтичному ринку препарат з екстрактом плюща.

Як правильно застосовувати Гедерин Плющ?

Гедерин Плющ призначають дітям віком від 2 до 6 років по 2,5 мл сиропу 3 рази на добу; дітям віком від 6 до 10 років — по 5 мл сиропу 3 рази на добу, дорослим та дітям віком від 10 років — по 5–7,5 мл сиропу 3 рази на добу за допомогою дозуючої скляночки, що додається в упаковці.

Чи можна застосовувати Гедерин Плющ разом з іншими препаратами? При одночасному застосуванні препарату з іншими лікарськими засобами небажаної дії препарату не встановлено. Тому препарат можна застосовувати з іншими лікарськими засобами, наприклад з антибіотиками.

Кому Гедерин Плющ протипоказаний?

У пацієнтів із підвищеною чутливістю до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції (переважно висипання), можливі шлунково-кишкові розлади. Не слід призначати препарат пацієнтам, хто страждає на непереносимість фруктози. Сорбіт, що входить до складу сиропу, може спричинити незначну послаблювальну дію.

Отже, саме комбінація таких ефектів лікарського плюща в препараті **Гедерин Плющ**, як відхаркувальний, спазмолітичний і протизапальний, зумовлює його виразну клінічну ефективність у лікуванні кашлю при бронхіті. Безпечність препарату дозволяє широко застосовувати його у педіатричній практиці.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antypkin JG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshin VF. (2016). The aspects of respiratory organs pathological conditions dynamics among child population *Sovremennaya pediatriya*. 2(74): 73–77 [Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Уманець ТР. (2016). Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей. *Современная педиатрия*. 2(74): 73–77]. doi 10.15574/SP.2016.74.73
- Beketova NV. (2013). *Kashel u detei — symptom, trebuiushchyi vnymaniya vracha*. *Zdorov'ia Ukrainy. Pediatriia*.(26): 27 [Бекетова ГВ. (2013). Кашель у дітей — симптом, требующий внимания врача. *Здоров'я України. Педиатрія*.(26): 27].
- Bolbot YuK. (2015). *Mukolytycheskaia terapiya respyratornykh zabolovanii u detei*. *Zdorove rebenka* 1(60): 98–102 [Болбот ЮК. (2015). Муколитическая терапия респираторных заболеваний у детей. *Здоровье ребенка*. 1(60): 98–102].
- Korovina NA. (2000). *Kashel u detei: posobyie dlia vrachei*. Moscow: Posad [Коровина НА. (2000). Кашель у дітей: пособие для врачей. Москва: Посад: 48].
- Kruchko TA, Tkachenko OY, Vovk JA. (2014). Treatment of children's cough: from variety of going to inferencing *Pedyatriya. Vostochnaia Evropa* 3: 131–140 [Крючко ТА, Ткаченко ОЯ, Вовк ЮА. (2014). Лечение кашля у детей: от разнообразия подходов к логическому выводу. *Педиатрия. Восточная Европа*. 3: 131–140].
- Marushko YuV, Hracheva MG. (2015). Therapy in bronchopulmonary diseases associated with increased secretion of viscous sputum and impaired mucus transport. *Zdorovie rebenka*.1(60): 135–139. [Марушко ЮВ, Грачева МГ. (2015). Терапия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся повышенной секрецией вязкой мокроты и нарушением транспорта слизи. *Здоровье ребенка*. 1(60): 135–139] doi: 10.22141/2224-0551.1.60.2015.74978.
- Marushko YuV, Moscovenko OD. (2015). Dry Cough in Children: Causes, Peculiarities of Respiratory Diseases and Treatment. *Zdorovie rebenka*. 1(60): 109–114 [Марушко ЮВ, Московенко ОД. (2015). Сухой кашель у детей: причины, особенности респираторных хвороб і лікування. *Здоров'я дитини*.1(60): 109–114] DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.1.60.2015.74973>
- Prokhorova MP. (2015). Differentiated approach to the treatment of cough in children. *Immunology and Allergology: Science and Practice*.1: 112–118 [Прохорова МП. (2015). Диференційний підхід до лікування кашлю у дітей. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 1: 112–118].

9. Savchenko VP. (2011). Klinichni aspekty i likuvannia kashliu u ditei. Zdorov'ia Ukrainy. *Pediatrica*.(18): 54—55 [Савченко ВП. (2011). Клінічні аспекти і лікування кашлю у дітей. Здоров'я України. *Педіатрія*.(18): 54—55].
10. Selimzyanova LR, Promyslova EA, Vishneva EA. (2013). Cough phytotherapy in children. *Pediatric pharmacology*. 10;4: 128—130 [Селимзянова ЛР, Промysłова ЕА, Вишнєва ЕА. (2013). Фітотерапія кашля у дітей. *Педіатрическая фармакологія*. 10;4: 128—130]. <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.766>
11. Soroka ND, Korshunova EV, Rjabuh OV, Balackaja GM i dr. (2010). Jeffektivnost' i bezopasnost' ingaljiacionnogo metoda lechenija suhim jekstraktom list'ev pljushha ostryh respiratornyh zabojevanij u detej rannego vozrasta. *Lechashhij vrach*. 6: 14—17 [Сорока НД, Коршунова ЕВ, Рябух ОВ, Балацкая ГМ и др. (2010). Эффективность и безопасность ингаляционного метода лечения сухим экстрактом листьев плюща острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста. *Лечащий врач*. 6: 14—17].
12. Tumanov VA, Pokanevich VV, Garnik TP, Frolov VM, Peresadin NA. (2012). Phytotherapy: application modern lines in medical practice and perspectives of the further development. *Phitoterapiya*. 1: 4—11 [Туманов ВА, Поканевич ВВ, Гарник ТГ, Фролов ВМ, Пересадин МО. (2012). Фітотерапія: сучасні тенденції до використання у лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень) Фітотерапія. 1: 4—11].
13. Chernikov VV. (2012). Application of vegetable drugs for treating cough in children. *Pediatric pharmacology*. 9;6: 105—109 [Черников ВВ. (2012). Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей. *Педіатрическая фармакологія*. 9;6: 105—109]. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.527>
14. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NFκB (2018). *Inflammopharmacology*. 27(2). <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0494-9>
15. Dicipinigtis PV, Colice GL, Goolsby MJ et al. (2009). Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough*. 5: 11.
16. Ernst E. (2007). Herbal medicines: balancing benefits and risks. *Novartis Found Symp*.282: 154—67; discussion 167—72, 212—8.
17. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A et al. (2009). Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre post-marketing study in 9657 patients. *Phytomedicine*.16(1): 17—24.
18. Felix Holzinger and Jean-Franc,Ois Chenot. (2010). Systematic Review of Clinical Trials assessing the effectiveness of Ivy Leaf (Hedera Helix) for acute upper respiratory tract infections / Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Vol. 2011. Article ID 382789: 9. doi: 10.1155/2011/382789
19. Francesco De Blasio, Johann C Virchow, Mario Polverino et al. (2011). Cough management: a practical approach. *Cough*. 7:7. <http://www.coughjournal.com/content/7/1/7>
20. Greunke C, Hage-Hulsmann A, Sorkalla T, Keksel N et al. (2015). A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the b2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther*.31: 92—98.
21. Hocaoglu AB, Karaman O, Erge DO et al. (2012) Effect of Hedera helix on lung histopathology in chronic asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 11: 316—323.
22. Hofmann D, Hecker M, Volp A. (2003, Mar). Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma — a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine*.10(2—3): 213—20. doi: 10.1078/094471103321659979.
23. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC et al. (2006, Jan). Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 129 (1): 1S-23S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S
24. Janka Schulte-Michels, Anne Wolf, Stefan Aatz et al. (2016). α-Hederin inhibits G-protein-coupled receptor kinase 2-mediated phosphorylation of β2-adrenergic receptors. *Phytomedicine*. 23: 52—57.
25. Marquardt P, Kaft K, Nieber K. (2015). Clinical trials with herbal medicinal products in children: a literature analysis. *Wien Med Wochenschr*.165 (11—12): 236—242.
26. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. (2012). Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res*.26(12): 1942—1947.
27. Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, Wolf A et al. (2009). α-Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from Hedera helix, affects the binding behaviour, dynamics and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry*.48: 3477—3482.
28. Suleyman H, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. (2003). Acute and chronic antiinflammatory profile of the ivy plant, Hedera helix, in rats. *Phytomedicine*. 10: 370—374. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00260>
29. World Health Organization. (2010). WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). Geneva: WHO-Press: 464.

Відомості про авторів:

Мищенко Ольга Яківна — д.фарм.н., проф., зав. каф. клін. фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Стаття надійшла до редакції 16.11.2019 р., прийнята до друку 03.02.2020 р.

Гедерин Плющ – спільне рішення для сухого та вологого кашлю!



- Дієво усуває ознаки сухого та вологого кашлю¹
- Не містить цукру та штучних барвників
- Підходить для всієї родини²



Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Склад лікарського засобу. 1 мл сиропу містить сухого екстракту листя плюща (при вмісті гедеракозиду С 14%) 4,5 мг.

Показання для застосування. Гострі запальні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем; симптоматичне лікування хронічних запальних захворювань бронхів.

Спосіб застосування та дози. Внутрішньо застосовувати дітям віком від 2 до 6 років по 2,5 мл сиропу 3 рази на добу; дітям віком від 6 до 10 років – по 5 мл сиропу 3 рази на добу; дорослим та дітям віком від 10 років – по 5-7,5 мл сиропу 3 рази на добу. Тривалість лікування становить до 7 днів. Для досягнення стійкого терапевтичного ефекту рекомендують продовжити терапію ще 2-3 доби після поліпшення стану.

Побічна дія. У пацієнтів з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції; іноді шлунково-кишкові розлади (нудота, діарея).

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Містить сорбітол і не рекомендується для застосування у хворих з непереносимістю фруктози. Діти віком до 2 років.

Ліцензія: Серія АВ № 598036 від 11.07.2012 р. РП МОЗ № UA/7526/01/01 от 08.11.2017.

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці. Виробник: ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», вул. Корольова, б. 4, с. Станишівка, Житомирська обл., 12430.

¹Препарат не гарантує 100% лікувального ефекту. ²Для дорослих та дітей від 2-х років.

Фаворит Споживачів – 2017 у категорії «Препарат для лікування кашлю».
Фаворит Споживачів – 2018 у категорії «Препарат для лікування кашлю».

Погляд невролога

К.Ю. Назаров

Напруження адаптаційно-компенсаторних реакцій під час гострих респіраторних інфекцій у дітей як фактор нейровегетативних дисфункцій

КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

Останнім часом у медичній періодиці, зокрема вітчизняній, дедалі частіше з'являються згадки про післяінфекційний астеновегетативний синдром (АВС) у дітей і підлітків. Його поява пов'язується із впливом факторів запалення на вегетативну нервову систему, напруженням адаптаційно-компенсаторних механізмів [4,5]. Одночасно організм сучасної дитини зазнає великої кількості впливів, що не були притаманні попереднім поколінням: урбанізація, глобалізація, постійний стрес, агресивні інформаційні потоки, різноманітні випромінювання, харчові добавки, стабілізатори, генетично модифіковані продукти тощо.

За даними різних авторів, клінічні прояви післяінфекційного АВС мають три компоненти: соматичні прояви, емоційні розлади та розлади поведінки [2]. Соматичні прояви полягають у відчуттях серцебиття та незадоволеності вдихом, дискомфорту в епігастрії, частих сечовипусканнях, болях у м'язах. Емоційні розлади проявляються емоційною лабільністю, підвищеною втомлюваністю, безпричинним плачем і вередливістю.

У пострадянських країнах існує термін «астеновегетативний синдром». Виникає питання: чому ж у західній літературі ми такого терміну не зустрічаємо? Чи, може, діти на заході чимось кардинально відрізняються від наших і ніколи не мають згаданих симптомів? І їхні реакції на всі вищенаведені чинники сучасного світу зовсім відмінні від реакцій наших дітей?

Проте у західній медичній літературі досить частими є згадки про розлад із незрозумілою глибокою втомою, що посилюється при фізичних навантаженнях, супроводжується когнітивною дисфункцією та порушенням щоденного функціонування та утримується понад шість місяців. Йдеться про синдром хронічної втоми, СХВ (Chronic Fatigue Syndrome – CFS).

Спочатку СХВ називався міалгічним енцефаломієлітом (МЕ), оскільки британські кліні-

цисти зауважили скелетно-м'язовий компонент, що проявлявся як хронічна втома, та енцефалітний компонент, що проявлявся як когнітивні труднощі. Однак цей термін недоречний, оскільки енцефаломієліт передбачає наявність лабораторних і нейровізуальних змін, а міалгія не є основним симптомом захворювання [10].

У 2015 році Інститут медицини запропонував перейменувати його на захворювання непереносимості системного фізичного навантаження (SEID), щоб краще відобразити ознаку, визначальний симптом стану – нездужання після напруги (postexertional malaise) [8].

Для діагностики СХВ у дорослих необхідна наявність трьох симптомів [10]:

1) суттєве зниження або погіршення здатності брати участь у професійних, освітніх, соціальних або особистих діях, що не викликали проблем до цього, тривалістю понад шість місяців, яке супроводжується втомою (часто глибокою), що не є результатом актуального навантаження і суттєво не полегшується відпочинком;

2) нездужання після напруги;

3) неосвіжаючий сон.

Крім цього, має бути наявним одне з двох:

- когнітивні порушення;
- ортостатична інтолерантність.

Слід зауважити, що прояви СХВ у дітей і підлітків мають свої особливості:

- ортостатична інтолерантність (запаморочення або інші симптоми, що провокуються вставанням, а іноді виникають і у положенні сидячи) зустрічається значно частіше, ніж у дорослих;
- проблеми із сном у маленьких дітей можуть проявлятися зменшенням їх звичної енергійності;
- проблеми із сном у підлітків важко виявити, оскільки цикли сну змінюються у пубертаті (багато підлітків починають

пізно лягати спати та часто мають проблеми із раннім прокиданням; потреби у заняттях, домашніх завданнях, позашкільних роботах і соціальних заходах також впливають на сон);

- загальні скарги на сон у дітей і підлітків із СХВ полягають у складності засинання або пробудження, денній сонливості, інтенсивних і яскравих сновидіннях;
- на відміну від дорослих, дітям і підліткам із СХВ не притаманні болі у м'язах і суглобах, проте вони частіше мають скарги на болі голови і болі в животі; молодші діти не завжди здатні детально пояснити локалізацію і характер больових відчуттів;
- у дітей і, особливо, у підлітків, СХВ частіше розпочинається після гострого захворювання, такого як грип або мононуклеоз, але іноді у дітей СХВ може починатись поступово.

Клінічні прояви

Пацієнти із СХВ скаржаться на втому після навантаження та відчуття надмірної втоми після звичайної для них діяльності, що раніше не викликала у них особливих проблем. Також вони зазначають, що втома не минає навіть після тривалих періодів відпочинку або сну. Принаймні 1/4 пацієнтів із СХВ у якісь моменти своєї хвороби потребують залишатись вдома або навіть у ліжку. Часто пацієнти із СХВ зауважують в анамнезі попередню інфекцію, що провокує стан втоми і супроводжує початкове захворювання.

Зазвичай пацієнти із СХВ повідомляють про проблеми із короткочасною пам'яттю, проте не із довготривалою. Також можуть бути скарги на словесну дислексію, що проявляється нездатністю знайти або сказати визначене слово під час звичайного мовлення. Це турбує їх і може заважати у професійній діяльності або у навчанні.

Отже, основними п'ятьма симптомами СХВ є [10]:

- зниження або погіршення здатності виконувати звичайні щоденні дії, що супроводжується глибокою втомою;
- нездужання після напруги (погіршення симптомів після фізичних, когнітивних або емоційних зусиль);
- неосвіжаючий сон;
- когнітивні порушення;
- ортостатична непереносимість (симптоми, що погіршуються, коли людина встає, та покращення стану, коли людина лягає).

Специфічні клінічні прояви синдрому у дітей вивчені ще недостатньо. У підлітків СХВ виникає раптово. Початок часто перебігає за типом інфекційного захворювання, і вважається, що мінімум третина випадків СХВ розвивається відразу після перенесеної інфекції.

У дітей віком від 6 до 12 років непояснювана втома та інші прояви хвороби розвиваються поступово і непомітно, впродовж декількох місяців або, навіть, років. Незважаючи на хронічний характер перебігу хвороби, майже не спостерігаються випадки важкої, виснажливої форми втоми. Своєчасна діагностика СХВ у дітей навряд чи можлива, оскільки клінічна картина хвороби не завжди відповідає основним ознакам.

Симптоми СХВ у дітей переважно такі самі, що і у дорослих: насамперед втома, що створює непереборні труднощі при будь-якому напруженні та вправах. Окрім втоми найбільш частими скаргами у дітей є головний біль, біль у горлі, животі, м'язах і суглобах, болючість лімфатичних вузлів, порушення сну, погіршення пам'яті, неухважність. Також можуть спостерігатись підвищення температури тіла, нічна пітливість, висипка, запаморочення, утруднення сечовипускання, світлобоязнь, шкірна гіперчутливість. Часто симптоми нагадують вірусне захворювання.

За підозри на СХВ слід звернути увагу, що у періоді гострого початку хвороби у дитини можуть спостерігатись неврологічні симптоми (порушення рівноваги, болючі м'язові точки), болючість лімфовузлів, больові відчуття у лівому підребер'ї, біль у горлі, світлобоязнь. У деяких дітей з'являється підвищена сонливість, зокрема вдень, а інші діти, навпаки, ввечері довго не можуть заснути, часто прокидаються вночі, а зранку їх важко розбудити.

Серед інших симптомів у дітей із СХВ є ознаки депресії (60–80%). Але залишається відкритим питання — причиною чи наслідком СХВ є депресія у дітей? Під час епідемічних спалахів, подібних до СХВ, емоційні порушення у дітей були найхарактернішими ознаками: діти, які захворіли, ставали нервовими, плаксивими, емоційно нестабільними, дратівливими, набридливими.

У віковій групі до 10 років діагностика СХВ утруднена. Характерні для дорослих пацієнтів скарги на втому і зниження працездатності рідко можна отримати від дитини. У цій віковій групі важко однозначно вста-

новити й основні причини депресивних проявів, порушення з боку органів і систем організму, оскільки у них висока частота інфекційних респіраторних захворювань, що супроводжуються лихоманкою, фарингітом тощо, тому об'єктивні критерії не є цілком надійними.

У дітей із СХВ можливий розвиток емоційних розладів, тому слід аналізувати стосунки в родині та соціальне середовище дитини. Особливо сімейні проблеми і стреси можуть сприяти розвитку хронічної втоми у підлітковому віці.

Перенесений у дитинстві СХВ може мати наслідки у подальшому житті, адже будь-яке хронічне захворювання дитини відбивається на її фізичному та психічному розвитку.

Неспроможність самостійно здолати втому, позбавитись від інших симптомів, збільшити активність і повернутися до нормального способу життя та навчання можуть призвести до розвитку різноманітних особистісних комплексів, глибокого відчуття невпевненості у собі та своїх силах. У дітей з СХВ можлива проблема ізоляції від шкільного колективу у зв'язку зі зниженням фізичної активності та швидкою втомлюваністю.

Чи існує насправді АВС?

Повертаючись до питання відмінностей між нашими і «закордонними» дітьми, що було порушене на початку статті, чи не напрошується висновок про термінологічні розбіжності в нашій і закордонній літературі. Адже всі клінічні прояви, що ми звикли називати АВС, так добре вписуються у номінації СХВ.

Хтось може закинути, що прояви АВС не займають стільки часу, як СХВ. На це можна відповісти, що розбіжності стосуються не тільки термінології, але й методологічних підходів. Тільки останнім часом у нас розпочались більш-менш ґрунтовні психологічні дослідження дітей і підлітків. Чи дотепер ми так ретельно займались оцінкою рівнів тривожності, депресії у дітей? А наскільки часто втомлюваність дітей і проблеми з навчанням списуються на недосконалі та постійно змінювані шкільні програми?

А чи часто діагностують СХВ у дорослих в Україні? Офіційної статистики наразі немає...

Ймовірно, АВС має право на існування як транзиторний стан, що не відображений у міжнародній класифікації хвороб як окрема нозологічна одиниця, а при більш тривалій симптоматиці правильно говорити про СХВ — G 93.3 або R 53.82 (МКХ-10).

Чи існують перспективи лікування АВС та/або СХВ?

Усі спроби лікування мали на меті вплинути на ймовірні етіологічні чинники, які досі залишаються невідомими. Тому *a priori* вважали, що ці чинники є інфекційно-запального характеру (принаймні, такий висновок логічно випливає з механізмів дії медикаментів, що випробовувались). Хіба тільки методики когнітивно-поведінкової терапії скеровані не на причину, а на наслідки у вигляді симптоматики.

Закономірно виникає запитання: а може, за відсутності переконливих даних щодо причин, ми можемо якось подіяти на нервову систему, що є органом-мішенню у цій ситуації, і всі симптоми виразно прив'язані до збоїв у її функціонуванні?

Отже, маючи астенічні, когнітивні та вегетативні порушення, ми могли б спробувати коригувати їх. Такі спроби вже існували і полягали у призначенні вітамінно-мінеральних комплексів. На жаль, ґрунтовних досліджень щодо цих препаратів немає, хоча великій кількості пацієнтів вони дають суб'єктивне полегшення.

Також без великої кількості ґрунтовних досліджень наразі залишається препарат, що містить афінно очищені надмалі дози антитіл до мозкоспецифічного білка S-100 (Тенотен дитячий). Механізми його дії полівекторні. Вони пов'язані із:

- регуляцією ГАМК-ергічної системи, що зрівноважує процеси гальмування і збудження в ЦНС і дає антиастенічний і заспокійливий ефект;
- регуляцією обміну Ca^{2+} у нейронах, покращенням трофіки нервової клітини, передачі нервового імпульсу, що реалізується у ноотропному ефекті з покращенням когнітивних функцій;
- нормалізацією рівня нейромедіаторів у гіпоталамусі, ретикулярній формації з відновленням вегетативного гомеостазу.

За рахунок цього Тенотен дитячий чинить ноотропну, вегетотропну, нейропротекторну та протитривожну дію.

У деяких порівняльних дослідженнях було продемонстровано у дітей із постінфекційним АВС зниження тривожності, а також нормалізацію астенічних та вегетативних порушень на тлі терапії Тенотеном дитячим [1,3].

Так, привертає увагу дослідження, в якому вивчалися проблеми діагностики та методи корекції вегетативних і психоемоційних порушень внаслідок порушення адаптаційно-компенсаторних реакцій у дітей із гострими респі-

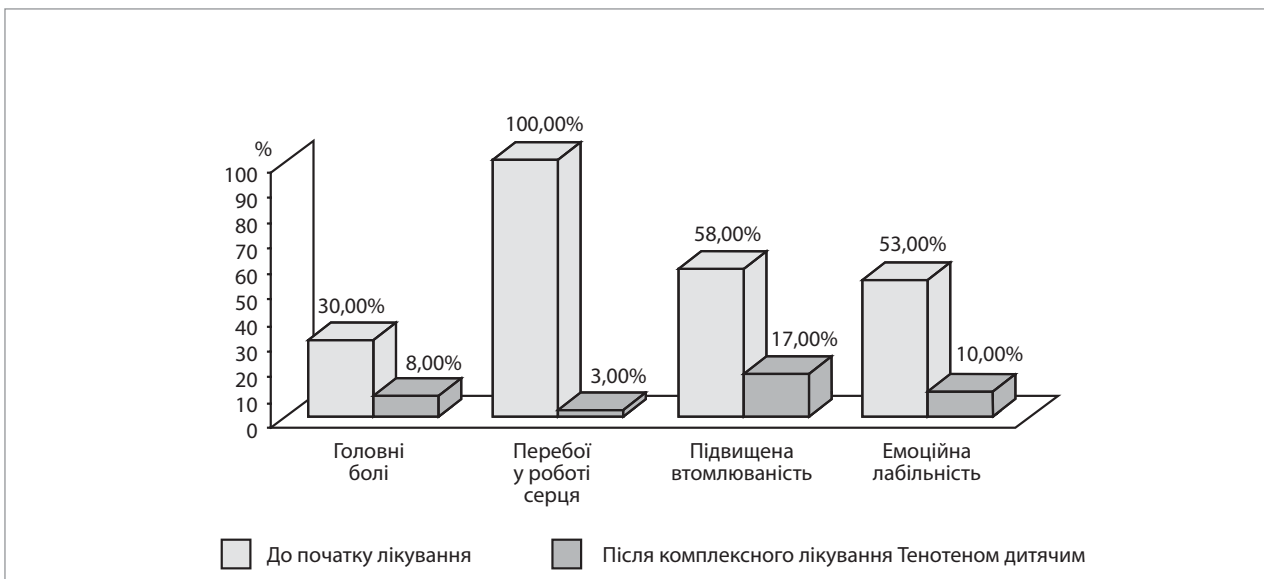


Рис. Динаміка клінічних проявів в період напруги адаптаційно-компенсаторних реакцій у пацієнтів з ГРВІ після 3-х місяців терапії Тенотеном дитячим, %

раторними інфекціями. У даному дослідженні взяли участь діти віком від 3 до 7 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні з приводу позалікарняної пневмонії та гострого бронхіту, а також мали дисфункцію ВНС та/чи порушення психоемоційного стану. Під час дослідження було встановлено, що використання препарату Тенотен дитячий у складі комплексного лікування дозволило зменшити прояви та виразність таких симптомів, як порушення в роботі серця, головні болі, підвищена втомлюваність, емоційна лабільність. **У цілому Тенотен дитячий усував вегетативні та психоемоційні порушення у понад 70% пацієнтів (рис.).** Також хотілося б зазначити, що у групі пацієнтів, які приймали Тенотен дитячий, рівень тривоги знизився з 71,6% до 14,3% після курсового прийому [5].

В іншому дослідженні вивчалась ефективність препарату Тенотен дитячий у пацієнтів з проявами АВС, які перенесли інфекційні захворювання (ускладнені респіраторні вірусні та інші повітряно-краплинні інфекції), а також діти, що часто хворіли та знаходились на диспансерному обліку в поліклініці. На початку дослідження у дітей виявлялись психопатологічні прояви (емоційна лабільність, підвищена тривожність, втомлюваність, відволікання, порушення сну, зниження пам'яті) та соматичні (періодичні головні болі, запаморочення, зниження апетиту, диспептичні розлади, такі як нудота, блювота, здуття). Тенотен дитячий призначався по 1 таблетці тричі на добу протягом 4-х тижнів. На тлі лікування була відзначена нормалізація показників вегетативного

тону та своєчасне забезпечення і зменшення частоти соматоневрологічних проявів вегетативної дисфункції, що сприяло більш швидкому завершенню періоду відновлення. Виразна вегетотропна та антиастенічна дія Тенотену дитячого була констатована на основі позитивної динаміки психоемоційного стану і зменшення соматоневрологічної симптоматики порівняно з контрольною групою. Так, згідно з даними дослідження, у групі пацієнтів, які отримували Тенотен дитячий, відмічалось зниження емоційної лабільності у 2 рази, диспептичних розладів — у 4 рази, зменшення втомлюваності у — 3 рази. Загалом кількість пацієнтів, у яких спостерігалася нормалізація вегетативних показників, у групі Тенотену дитячого була у понад двічі вищою, ніж у контрольній групі, де проводилися стандартна вітамінотерапія і симптоматичне лікування без застосування препаратів з вегетотропною активністю [2].

Враховуючи все вищесказане, чи варто облишити сподівання допомогти пацієнту ще чимось, окрім доброго слова? Безумовно ні! І якщо існує перспектива допомогти пацієнту із мінімальними побічними діями, треба спробувати це реалізувати.

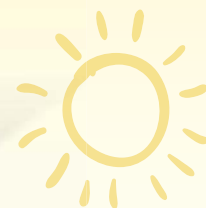
Призначивши Тенотен дитячий в період напруження адаптаційно-компенсаторних реакцій дитячого організму на тлі лікування респіраторних інфекцій противірусними препаратами чи антибіотиками дозволить мінімізувати порушення нейровегетативного статусу та психоемоційні розлади.

ЛІТЕРАТУРА

1. Джанумова ГМ и соавт. (2010). Неврологія, нейропсихіатрія, психосоматика. 6.
2. Михайлова ЕВ. (2009, Сентябрь). Астеновегетативний синдром у дітей після перенесених інфекційних захворювань. *Лечащий врач*. 8.
3. Мітюряєва НА. (2018). Сучасні підходи до лікування тикозних розладів у дітей. *Здоров'я України*. 4 (47): 12.
4. Овчаренко ЛС, Шелудько ДН. (2018). Влияние факторов воспаления на показатели вегетативного тонуса у детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта. *Здоров'я дитини*. 13;3: 241–247.
5. Хлыповка ЮН, Плоскирева АА, Яцышина СБ. (2017). Нейровегетативная дисфункция в период напряжения адаптационно-компенсаторных реакций при ОРИ у детей и терапевтические подходы к ее коррекции. *Педиатрия*. 96;4: 27–34.
6. Bell EJ, McCarthey RA, Riding MH. (1988, Jun.). Coxsackie B viruses and myalgic encephalomyelitis. *J R Soc Med*. 81(6): 329–31.
7. Capelli E, Zola R, Lorusso L, Venturini L et al. (2010, Oct-Dec). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an update. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 23(4): 981–9.
8. Clayton EW. (2015, Feb 10). Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An IOM Report on Redefining an Illness. *JAMA*.
9. Cleare AJ, Reid S, Chalder T, Hotopf M, Wessely S. (2015, Sep 28). Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clinical Evidence*. 2015. pii: 1101.
10. Institute of Medicine (2015, February). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Institute of Medicine of the National Academies. <http://www.iom.edu/MECFSS>.
11. Knox K, Carrigan D, Simmons G et al. (2011, Jul. 1). No evidence of murine-like gammaretroviruses in CFS patients previously identified as XMRV-infected. *Science*. 333(6038): 94–7.
12. Komaroff AL, Wang SP, Lee J, Grayston JT. (1992, Jan.). No association of chronic Chlamydia pneumoniae infection with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis*. 165(1): 184.
13. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. (2017, Apr 25). Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 4: CD003200.
14. Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL et al. (2010, Sep 7). Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 107(36): 15874–9.
15. Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J et al. (2009, Oct. 23). Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science*. 326(5952): 585–9.
16. Maggi F, Focosi D, Lanini L et al. (2012, Feb.). Xenotropic murine leukaemia virus-related virus is not found in peripheral blood cells from treatment-naive human immunodeficiency virus-positive patients. *Clin Microbiol Infect*. 18(2): 184–8.
17. Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M, Lunn MR et al. (2013, 19 August). Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Medical Virology*. 85;12: 2101–2109.
18. Nicolson GL, Gan R, Haier J. (2003, May.). Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS*. 111(5): 557–66.
19. Roerink ME, Bredie SJH, Heijnen M, Dinarello CA et al. (2017, Apr 18). Cytokine Inhibition in Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 166(8): 57–564.
20. Schutzer SE, Rounds MA, Natelson BH, Ecker DJ, Eshoo MW. (2011, Apr.). Analysis of cerebrospinal fluid from chronic fatigue syndrome patients for multiple human ubiquitous viruses and xenotropic murine leukemia-related virus. *Ann Neurol*. 69(4): 735–8.
21. Shin CH, Bateman L, Schlaberg R et al. (2011, Jul.). Absence of XMRV retrovirus and other murine leukemia virus-related viruses in patients with chronic fatigue syndrome. *J Virol*. 85(14): 7195–202.
22. Simon M, Collin, Tom Norris, Roberto Nuevo, Kate Tilling, Carol Joinson. (2016, Jan 1). Chronic Fatigue Syndrome at Age 16 Years. *Pediatrics*. 137; 2: e20153434.
23. Surveillance report 2017 — Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management (2007) NICE guideline CG53. National Institute for Health and Care Excellence. <http://go.nature.com/2d4ckro>.
24. Vink M, Vink-Niese A. (2018, Jul-Dec). Multidisciplinary rehabilitation treatment is not effective for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A review of the FatiGo trial. *Health Psychol Open*. 5(2): 2055102918792648.
25. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L et al. (2011, Mar 5). Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 377(9768): 823–836.

ТЕНОТЕН®

Дитячий



- Нормалізує адаптаційно-компенсаторні реакції дитячого організму під час гострих респіраторних інфекцій²
- Не викликає сонливості¹
- Дозволений для тривалого застосування (до 6 місяців)¹



1. Інструкція для медичного застосування.

2. Хлыпакова ЮН., Плоскирева А.А., Яцышина С.Б., Нейровегетативная дисфункция в период напряжения адаптационно-компенсаторных реакций при острых респираторных у детей и терапевтические подходы к ее коррекции. Педиатрия. 2017: 96(4).

Детальна інформація згідно Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тенотен дитячий. Інформація виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я, призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для індивідуального розповсюдження, а також для розповсюдження на спеціалізованих заходах. Категорія відпуску: без рецепта. Лікарський засіб має протипоказання та може викликати побічні реакції. Перед застосуванням слід обов'язково проконсультуватися з лікарем і ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Для отримання додаткової інформації про препарат Ви можете звернутися в ТОВ «Матеріа Медика – Україна», (Ліцензія № АВ599818) 03062, м. Київ, вул. Нивська, 20 або за телефоном +38 (044) 400-90-78. Тенотен дитячий UA/8588/01/01 від 13.07.2018. Виробник: ЗАТ Сантоніка, Литва. Про будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомте за телефоном +38 (044) 400-90-78.

УДК 616.24:616.988.7-053.2-08:615.322

Н.П. Гляделова, В.Г. Козачук

Фитотерапевтические препараты в терапии острых респираторных инфекций у детей

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):82-88; doi 10.15574/SP.2020.105.82

For citation: Gliadelova NP, Kozachuk VG. (2020). Phytotherapeutic medicines in the treatment of acute respiratory infections in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 82-88. doi 10.15574/SP.2020.105.82

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются не только лидирующей причиной острых инфекционных заболеваний во всем мире, но и наиболее важной причиной смертности среди детей. Особое место в симптоматике ОРВИ занимает лихорадка. Приведен краткий обзор жаропонижающих препаратов, которые используются в терапии ОРВИ у детей. Жаропонижающие средства не влияют на причину лихорадки, не сокращают общую ее длительность, угнетая противоинфекционную защиту, поэтому их выбор основывается не на силе эффекта, а на безопасности. Фитопрепараты отличаются мягким терапевтическим действием, комплексным влиянием на различные звенья патологического процесса, низкой токсичностью, возможностью длительного применения. Для облегчения симптомов ОРВИ издавна используется цвет липы. Уникальность этого растения заключена в комплексном действии на все симптомы ОРВИ — повышенную температуру, боль в горле, кашель, заложенность носа.

Малипин — натуральный растительный препарат на основе экстракта липы, не имеющий аналогов на фармацевтическом рынке. Приведено клиническое исследование эффективности и безопасности применения фитопрепарата Малипин, результаты которого доказывают целесообразность его включения в схему лечения ОРВИ у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, дети, фитопрепарат, Малипин.

Phytotherapeutic medicines in the treatment of acute respiratory infections in children

N.P. Gliadelova, V.G. Kozachuk

Shupyk National Medical Academy for Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Acute respiratory viral infections (ARVIs) are not only the leading cause of acute infectious diseases worldwide, but also the major cause of death among children. A special place among the symptoms of acute respiratory viral infections belongs to fever. A brief review of antipyretic drugs that are used in the treatment of acute respiratory viral infections in children is made. Antipyretic drugs do not affect the cause of the fever, do not reduce its total duration, they inhibit anti-infection protection, so their choice is based not on the strength of the effect, but on their safety. Herbal medicines are characterized by a mild therapeutic effect, a complex effect on various parts of the pathological process, low toxicity, and the possibility of prolonged use. For the relief of symptoms of acute respiratory viral infections, linden flowers have long been used. The plant is unique due to its complex effect on all symptoms of acute respiratory viral infections — fever, sore throat, cough, nasal congestion.

Malipin is a natural herbal preparation containing linden extract, which has no analogues in the pharmaceutical market. A clinical study of the efficacy and safety of the phytopreparation Malipin is presented, the results of which prove feasibility of its inclusion in the treatment plan for acute respiratory viral infections in children.

Key words: acute respiratory viral infections, children, herbal medicine, Malipin.

Фітотерапевтичні препарати у терапії гострих респіраторних інфекцій у дітей

Н.П. Гляделова, В.Г. Козачук

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

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) не лише є лідерами серед причин гострих інфекційних захворювань в усьому світі, але й найважливішою причиною смертності серед дітей. Особливе місце у симптоматичі ГРВІ займає лихоманка. Наведено короткий огляд жарознижувальних препаратів, що застосовуються у терапії ГРВІ у дітей. Жарознижувальні засоби не впливають на причину лихоманки, не скорочують загальну її тривалість, пригнічуючи протинфекційний захист, тому їх вибір ґрунтується не на силі ефекту, а на безпеці.

Фітопрепарати вирізняються м'якою терапевтичною дією, комплексним впливом на різні ланки патологічного процесу, низькою токсичністю, можливістю тривалого застосування. Для полегшення симптомів ГРВІ здавна використовується липовий цвіт. Унікальність цієї рослини полягає у комплексній дії на всі симптоми ГРВІ — підвищену температуру, біль у горлі, кашель, закладеність носа. Малипін — натуральний рослинний препарат на основі екстракту липи, що не має аналогів на фармацевтичному ринку. Наведено клінічне дослідження ефективності та безпечності застосування фітопрепарату Малипін, результати якого доводять доцільність його включення у схему лікування ГРВІ у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, діти, фітопрепарат, Малипін.

На современном этапе грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются актуальной медико-социальной проблемой и сохраняют такие характеристики эпидемического процесса, как массовость, сезонность, цикличность [11]. ОРВИ являются наиболее распространенными среди всех инфекционных заболеваний [9,10]. На их долю, а также на долю гриппа, приходит-

ся не менее 70% инфекционных заболеваний. Особенно распространены ОРВИ среди детей — почти в четыре раза чаще, чем во взрослой популяции. А лечение ОРВИ занимает 80% деятельности семейного врача и педиатра. Это является не только медицинской, но и важной социально-экономической проблемой. Так, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Con-

trol and Prevention – CDC), в США ежегодно гриппом болеют до 20% населения (25–50 млн случаев в год) [10]. Если экстраполировать эти статистические данные на остальные страны, ежегодно в мире регистрируется около 600 млн случаев сезонного гриппа. По данным ВОЗ, острые респираторные инфекции являются не только лидирующей причиной острых инфекционных заболеваний во всем мире, но и наиболее важной причиной смертности среди детей [12].

Для Украины проблема острых респираторных инфекций также является достаточно актуальной. По данным Центра общественного здоровья Министерства здравоохранения Украины (Центр Громадського здоров'я МОЗ України), в течение эпидсезона 2018–2019 годов (01.10.2018–19.05.2019) гриппом и ОРВИ переболело 5,4 млн украинцев. Из общего количества заболевших 65,3% составили дети в возрасте до 17 лет. Детей школьного возраста заболело 2,3 млн (64,9%). Показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ составил 13 827,9 на 100 тыс. населения. В течение эпидемического сезона грипп унес жизни 64 украинцев, в том числе 12 детей до 17 лет. Ни один умерший не был вакцинирован против гриппа, 11 человек вообще не обращались за медицинской помощью, а каждый пятый обратился уже при критическом ухудшения состояния здоровья на 6-й день болезни и позже [11].

По данным информационного бюллетеня «Грипп и ОРВИ в Украине», за 7 недель эпидсезона 2019–2020 с 30 сентября 2019 г. до 26 января 2020 г. переболело 6,6% населения страны; госпитализированы 74 454 человек, из них 78,1% — дети до 17 лет. Всего с 40-й недели 2019 г. до 7-й недели 2020 г. зарегистрировано 13 летальных случаев [3].

Острая респираторная инфекция определяется как любая острая инфекционная болезнь верхних или нижних дыхательных путей, сопровождающаяся развитием респираторного синдрома и общеинтоксикационными проявлениями различной степени выраженности. Клинические проявления во многом схожи, часто их невозможно дифференцировать. Респираторный синдром выступает ведущим и проявляется в основном топическим (локальным) поражением дыхательных путей — фарингит, ларингит, трахеит и др. [4]. Причины распространенных вирусных респираторных синдромов показаны в табл. 1.

Основные симптомы, характерные для ОРВИ [4]:

1. Жалобы: более или менее выраженные симптомы общей интоксикации, катаральные симптомы — першение, значительно реже — боль в горле, насморк, сухой кашель.

2. Умеренная гиперемия, в основном, небных дужек, мягкого неба, язычка, задней стенки глотки с наличием зернистости (увеличенные лимфатические фолликулы).

3. Гиперемия слизистой оболочки носовых ходов.

4. Миндалины, преимущественно, интактные (за исключением аденовирусной инфекции).

5. Конъюнктивит (более или менее выраженный в зависимости от вида респираторной инфекции).

6. Признаки поражения нескольких отделов дыхательных путей.

7. Для каждого вида характерно тяжелое поражение определенного отдела верхних дыхательных путей с развитием характерной симптоматики.

Подавляющее число ОРВИ протекают с симптомами, медикаментозная коррекция которых значительно улучшает качество жизни больного, в том числе ребенка, на протяжении болезни [4]. К таким симптомам относятся:

- лихорадка;
- головная боль;
- боль в горле;

Таблица 1

Причины распространенных вирусных респираторных синдромов [1]

Синдром	Частые причины	Менее распространенные причины
Бронхиолит	РСВ	Вирусы гриппа Вирусы парагриппа Аденовирусы Риновирусы
Простуда	Риновирусы Коронавирусы	Вирусы гриппа Вирусы парагриппа Энтеровирусы Аденовирусы Метапневмовирусы человека РСВ
Круп	Вирусы парагриппа	Вирусы гриппа РСВ
Гриппо-подобные заболевания	Вирусы гриппа	Вирусы парагриппа Аденовирусы
Пневмония	Вирусы гриппа РСВ Аденовирусы	Вирусы парагриппа Энтеровирусы Риновирусы Метапневмовирусы человека Коронавирусы

- ушная боль;
- заложенность носа;
- ринорея;
- кашель.

Особое место в симптоматике ОРЗ/ОРВИ занимает лихорадка. Медикаментозную коррекцию лихорадки проводят следующими лекарственными средствами: парацетамол (ацетаминофен), ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, мефенаминовая кислота, метамизол натрия [4].

При выборе лекарственного средства для медикаментозного лечения лихорадки нужно помнить, что аспирин противопоказан пациентам до 18-летнего возраста при ОРВИ, гриппе, ветряной оспе в виду высокого риска развития синдрома Рея. Использование метамизола должно быть ограничено в связи с риском развития агранулоцитоза [4].

Препаратами выбора среди жаропонижающих средств для детей являются парацетамол и ибупрофен с множеством удобных лекарственных форм для ребенка. Не рекомендовано чередовать парацетамол и ибупрофен, а также давать комбинированные их препараты, поскольку такое сочетание не более эффективно, чем монотерапия, однако чревато серьезными побочными эффектами и может привести к острой почечной недостаточности. Также не используют у детей с жаропонижающей целью препараты нимесулида, а метамизол (анальгин) может вводиться только внутримышечно с целью быстрого снижения температуры. Все эти препараты могут вызывать серьезные побочные эффекты, не сравнимые с их жаропонижающим эффектом [2,4].

Жаропонижающие средства не влияют на причину лихорадки, не сокращают общую ее длительность, угнетая противоинфекционную защиту. Их выбор основывают не на силе эффекта, а на безопасности, тем более что средства с выраженным антипиретическим эффектом нередко вызывают стойкую гипотермию [2].

Давно известно, что фитопрепараты отличаются мягким терапевтическим действием, комплексным влиянием на различные звенья патологического процесса, низкой токсичностью, возможностью длительного применения [7]. По данным ВОЗ, в настоящее время 80% населения земного шара использует природные средства и средства народной медицины [8]. «Лекарственные растения — это неисчерпаемый источник лечебных средств, и они полно-

стью заслуживают того, чтобы серьезно взяться за разработку этой проблемы», — писал академик Борис Патон [5].

Среди множества лекарственных растений издавна известны целебные свойства липы. Экстракт липы традиционно используется как мягкое потогонное средство при повышенной температуре и простуде. Снижение температуры происходит за счет раздражения центров потовых желез, что приводит к увеличению потоотделения. Цветы липы используют как мягкое успокаивающее средство. Экстракт из соцветий липы может применяться при легких нарушениях пищеварения и обменных процессов. Липовый цвет может быть использован как дезинфицирующее средство, применяемое при воспалении слизистой оболочки полости рта и горла (для полоскания). Уникальность этого растения заключена в комплексном действии на все симптомы ОРВИ — повышенную температуру, боль в горле, кашель, заложенность носа [7].

Малипин — натуральный растительный препарат на основе экстракта липы, не имеющий аналогов на фармацевтическом рынке, в том числе украинском. Безрецептурный препарат Малипин в форме сиропа производства компании Vishpha представляет собой густую жидкость коричнево-оранжевого цвета с ароматом и вкусом малины. Действующим веществом Малипина является сухой экстракт липы (*Tiliae inflorescentiae extractum siccum*): в 125 г сиропа содержится 1,86 г экстракта. Малипин содержит биологически активные вещества, среди которых биофлавоноиды, горькие и дубильные вещества, витамин С и эфирные масла, фитонциды и другие. Благодаря сочетанию биологически активных веществ экстракт цветов липы оказывает противовоспалительное, противовирусное, антибактериальное, иммуномодулирующее, муколитическое и цитопротекторное действие.

Результаты клинического рандомизированного открытого сравнительного исследования по изучению эффективности и переносимости лекарственного средства Малипин (LIPOMAL), сироп (ООО «Афлофарм Фармация Польша», Польша) в комплексном лечении детей в возрасте от 1 до 6 лет с ОРВИ в сравнении с группой пациентов, получающих только базисную терапию ОРВИ, проведенного в двух исследовательских центрах (AMRI Hospitals Kolkata — 700 091, India; Apollo Hospitals Sowcarpet 645, TN Road Tondiarpet Chennai-600 081, India),

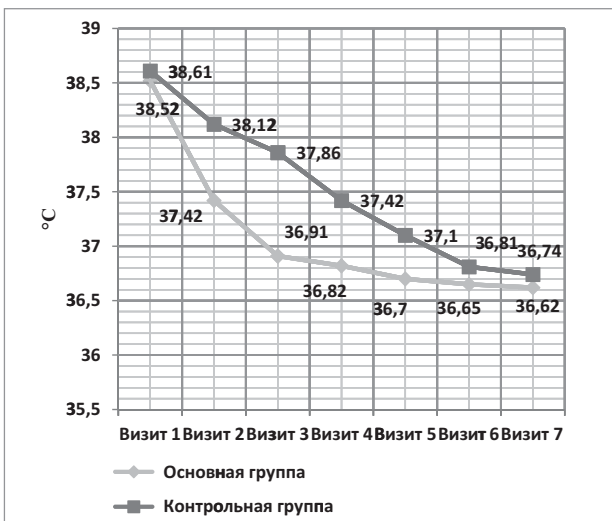


Рис.1. Динамика показателя температуры тела в группах

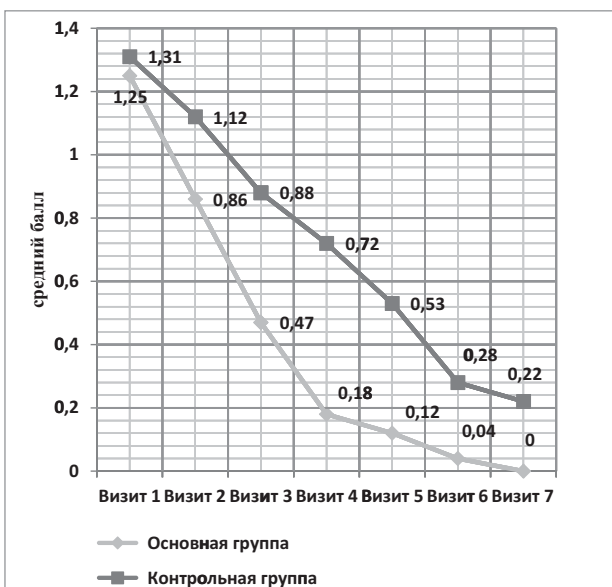


Рис.2. Динамика показателя «болевого синдром» в группах

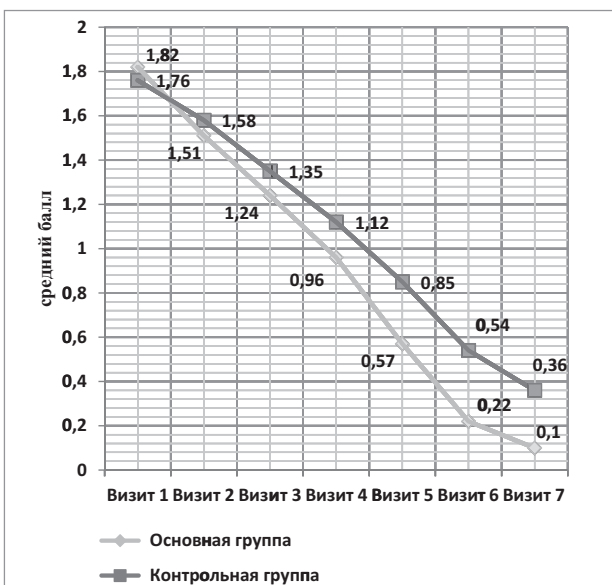


Рис.3. Динамика показателя «заложенность носа» в группах

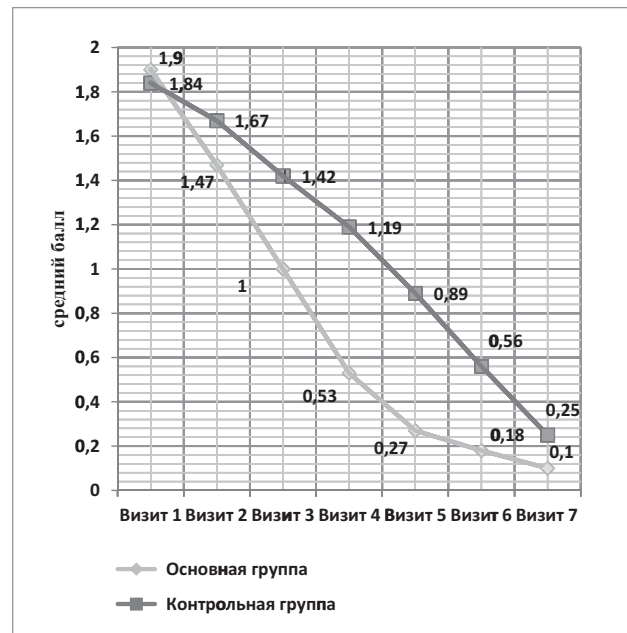


Рис.4. Динамика показателя «отделяемое из носа» в группах

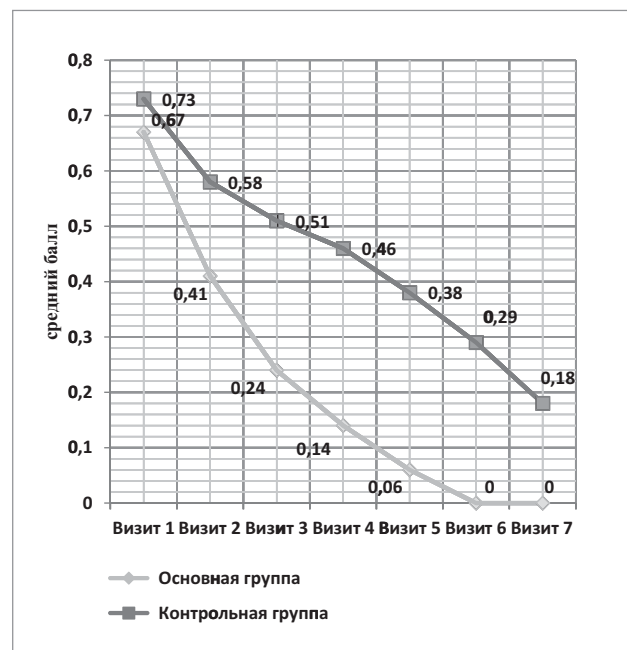


Рис.5. Динамика показателя «кашель» в группах

свидетельствуют, что включение данного исследуемого препарата в комплексную терапию ОРВИ эффективно и безопасно, приводит к более быстрому выздоровлению по сравнению с применением только базисной терапии [6].

В данное исследование были включены 166 детей в возрасте от 1 до 6 лет с ОРВИ, из них 82 мальчика и 84 девочки. Клиническое исследование проводилось как открытое, сравнительное, рандомизированное, параллельное в двух группах (основной и контрольной). Обе группы были сопоставимы по полу и воз-

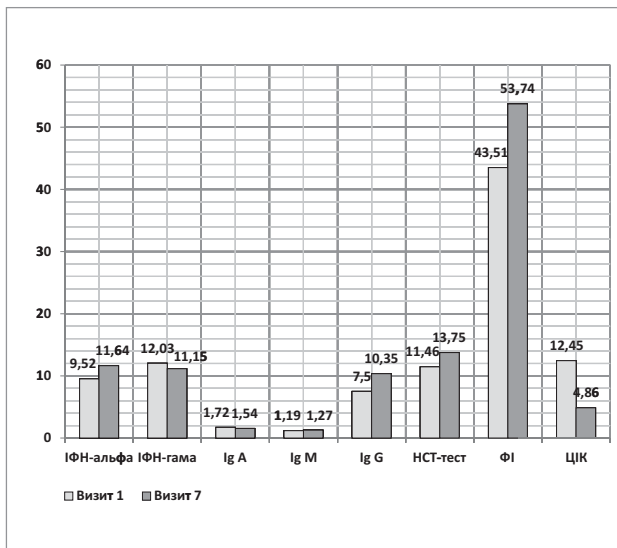


Рис.6. Динамика данных иммунологического обследования в основной группе

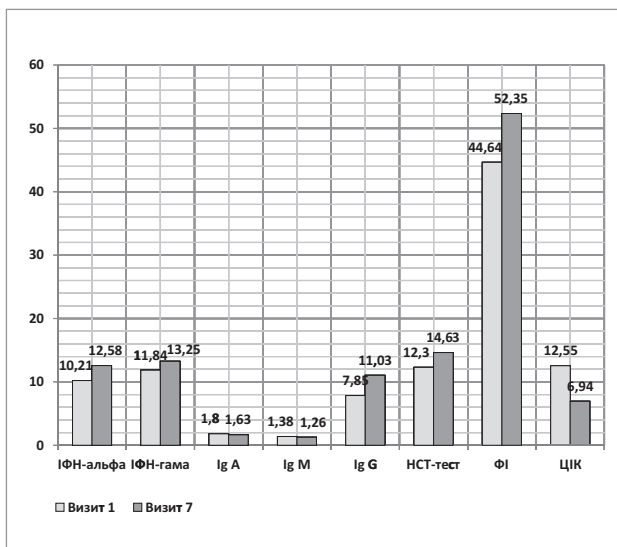


Рис.7. Динамика данных иммунологического обследования в контрольной группе

расту, а также по другим факторам, которые могли бы оказать влияние на результаты исследования.

Целью исследования была оценка эффективности и переносимости лекарственного средства Малипин (LIPOMAL), сироп, применяемого в комплексном лечении детей с ОРВИ в возрасте от 1 до 6 лет, в сравнении с группой пациентов, получавших только базисную терапию.

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную базисную терапию ОРВИ, включавшую: симптоматические средства, физиотерапевтические методы лечения, при необходимости — антибактериальные препараты. В случае повышения температуры

более 38,5°C, появления сильно выраженных признаков заболевания, назначали парацетамол и другие препараты симптоматического лечения; дети также получали препараты для лечения сопутствующих заболеваний в установленной дозе. Базисная терапия пациентам обеих групп назначалась однотипно. Пациенты основной группы на фоне базисной терапии дополнительно получали исследуемое лекарственное средство Малипин (LIPOMAL), сироп. Дети в возрасте от 1 до 3-х лет получали препарат по 1 ч. ложке (5 мл) сиропа 3 раза в сутки. Дети в возрасте от 3-х до 6-ти лет получали препарат по 1 ч. ложке (5 мл) сиропа 4 раза в сутки. Курс лечения составил 7 дней. При проведении исследования не разрешали принимать прочие средства, обладающие противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим, муколитическим, цитопротекторным действием.

Характер жалоб больных до включения в исследование соответствовал клинической картине ОРВИ. Всех пациентов беспокоили кашель, головная боль, боль в горле, заложенность носа и повышение температуры. Большинство пациентов отмечали жалобы на общую слабость, потливость, быструю утомляемость. Указанные симптомы имели умеренную степень выраженности.

Оценку клинической эффективности лечения производили на основании уменьшения выраженности клинических проявлений заболевания и снижения температуры тела. Клинически значимым считали уменьшение выраженности клинических проявлений ОРВИ в процессе лечения до 0–1 балла и снижение температуры тела в процессе лечения до 37°C и меньше.

Главными переменными эффективности были:

- время достижения выраженности клинических проявлений ОРВИ по аналоговой шкале до 0–1 балла;
- время, за которое температура тела снизилась до 37°C;
- время, за которое исчез болевой синдром;
- время, за которое исчезла заложенность носа и прекратились выделения;
- время, за которое исчез кашель.

Дополнительным критерием эффективности препарата была положительная динамика данных иммунологического обследования.

Графически динамика показателей клинических проявлений заболевания и температуры

тела в группах наблюдения представлена на рис. 1–5.

Изменение (уменьшение, купирование) клинических проявлений ОРВИ под влиянием проводимой терапии у пациентов в основной и контрольной группах происходило достаточно равномерно, однако к концу курса применения исследуемого препарата в основной группе лечение оказалось более эффективным, чем в контрольной. Показано, что применение исследуемого лекарственного средства Малипин (LIPOMAL), сироп, в составе комплексной терапии у больных основной группы приводило к более быстрому выздоровлению по сравнению с базовым лечением. Терапия ОРВИ у пациентов основной группы была эффективна у 97,5%, тогда как в контрольной группе – у 79,5% пациентов.

Результаты иммунологического обследования показали, что ко времени выздоровления у больных основной группы (Малипин, сироп) отмечали четкую тенденцию к увеличению IgG и фагоцитарного индекса (ФИ, НСТ-тест) по сравнению с исходными показателями. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) снизился более чем в два раза. У пациентов контрольной группы отмечалась аналогичная направленность иммунологических показателей, но менее выраженная. Показано, что по большинству иммунологических показателей отсутствуют статистически значимые различия между визитами в обеих группах, кроме показателей IgG, ФИ и ЦИК. Ко времени выздоровления у больных основной группы отмечали четкую тенденцию к увеличению IgG и фагоцитарного индекса (ФИ, НСТ-тест) по сравнению с исходными значениями. Графически результаты иммунологического обследования представлены на рис. 6–7.

Показано, что общеклинические, биохимические анализы крови, мочи не превышали допустимые показатели. Положительная динамика клинико-лабораторных проявлений заболевания сопровождалась отсутствием каких-либо существенных побочных действий препарата.

Данным исследованием было установлено, что препарат Малипин (LIPOMAL), сироп, хорошо переносится пациентами, серьезных побочных реакций, которые можно связать с применением исследуемого препарата, не отмечалось, что в сочетании с отсутствием

негативных изменений показателей крови и мочи свидетельствует о безопасности лекарственного средства Малипин (LIPOMAL).

Результаты клинического исследования позволяют рекомендовать фитопрепарат Малипин в качестве вспомогательного средства для широкого клинического применения в составе комплексной терапии ОРВИ, которые сопровождаются повышенной температурой тела [6].

Благодаря чудесным свойствам натурального компонента липы, Малипин – не только эффективное, но и безопасное средство, которое можно применять при лечении детей старше одного года. Приготовленный в форме сиропа, сладкий Малипин со вкусом малины имеет приятные органолептические свойства. В отличие от классического липового чая, который придется пить литрами, чтобы достичь желаемого эффекта, лекарственный препарат Малипин работает за счёт высокой концентрации действующего вещества.

Малипин противопоказан при повышенной чувствительности к компонентам препарата, поллинозе. Не следует назначать Малипин пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью фруктозы, нарушением всасывания глюкозы, галактозы или дефицитом сахарозы-изомальтозы. Сироп содержит сахар (10 мл сиропа содержит 8 г сахарозы), поэтому препарат не рекомендуется применять у больных сахарным диабетом.

Важной задачей для доктора является выбор оптимального лекарственного средства для лечения ОРВИ у детей, придерживаясь «золотого правила» фармакотерапии: максимальная эффективность препарата при минимальном риске развития побочных эффектов.

Результаты клинического исследования об эффективности, профиль безопасности, приятные органолептические качества Малипина, возрастной диапазон назначения позволяют рекомендовать его для внедрения в схемы комплексного лечения ОРЗ/ОРВИ у детей старше одного года, в том числе и у детей с повторными/рекуррентными респираторными заболеваниями, требующими терапии с комбинацией различных патогенетических и симптоматических средств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Brenda L. Tesini. (2018). Overview of Viral Respiratory Infections. <https://www.msmanuals.com/>
2. Delyagin VM. (2013). Likhoradka. Mnogoobrazie prichin i slozhnost' resheniya. Ukrainskiy medychnyi chasopys. 1(93): 93–96 [Делягин ВМ. (2013). Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения. Украинский медицинский часопис. 1(93): 93–96].
3. Hrup ta HRVI v Ukraini. Informatsiyni biuleten za 4 tyzhden (20–26.01.2020) [Грип та ГРВІ в Україні. Інформаційний бюлетень за 4 тиждень (20–26.01.2020)]. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/flu_operinfo_2020_04.pdf
4. MOZ Ukrainy. (2014). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry hrypi ta hostrykh respiratornykh infektsiakh. Nakaz MOZ Ukrainy vid <http://www.dec.gov.ua/> [МОЗ України. (2014). Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях. Наказ МОЗ України від 16.07.2014 №499]. <http://www.dec.gov.ua/>
5. Nagornaya NV, Koval' AP, Dudchak AP, Borydygova EV. (2014). Razmy'shleniya pediatri nad patogeneticheskoy obosnovannost'yu fitoterapii u detej s ORVI. Zdorov'e rebenka. 3(54): 115–118 [Нагорная НВ, Коваль АП, Дудчак АП, Бордюгова ЕВ. (2014). Размышления педиатра над патогенетической обоснованностью фитотерапии у детей с ОРВИ. Здоровье ребенка. 3(54): 115–118].
6. Randomizirovannoe, otkrytoe issledovanie po izucheniyu e'ffektivnosti i perenosimosti lekarstvennogo sredstva MALIPIN (LIPOMAL), sirup (ООО Афлофарм Фармація Польща, Польша) в комплексном лечении пациентов в возрасте от 1 до 6 лет с острым респираторным вирусным инфекциями в сравнении с группой пациентов, получающих только базисную терапию. Клинический отчет F-F-AP/MAL/01 Малипин (2014)
7. Sokolov SYa. (2000). Fitoterapiya i fitofarmakologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. Moskva: MIA: 976 [Соколов СЯ. (2000). Фитотерапия и фитотерапевтика. Руководство для врачей. Москва: МИА: 976].
8. The problem of antibiotic resistance and the possibility of phytotherapy in the treatment of respiratory infections in children. (2014). Sovremennaya Peditriya. 1(57): 23–28 [Проблема антибиотикорезистентности и возможности фитотерапии в лечении респираторных инфекций у детей. (2014). Современная педиатрия. 1(57): 23–28].
9. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et al. (2004). Influenza-associated hospitalizations in the United States. JAMA. 292: 1333–40.
10. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et al. (2003). Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA. 289: 179–86.
11. Zakliuchna informatsiia shchodo pidsumkiv epidemichnoho sezonu z hrypu ta hostrykh respiratornykh infektsii 2018–2019 rokiv [Заключная информация щодо підсумків епідемічного сезону з грипу та гострих респіраторних інфекцій 2018–2019 років]. <https://phc.org.ua/>
12. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index1.html.

Відомості про авторів:

Гляделова Наталія Павлівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044) 412-16-70.
Козачук Валентина Григорівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044) 412-16-70.
 Стаття надійшла до редакції 30.01.2020 р., прийнята до друку 20.02.2020 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-address.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»
Медична мережа «Добробут»

Діагностика нейтропеній 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»
Риков Олексій Аркадійович	керівник групи, медичний директор з педіатрії ММ «Добробут»
Нестерук Оксана Іванівна	завідувачка дитячої та дорослої поліклініки МЦ «Добробут» для всієї сім'ї на Святошино
Мартінова Валерія Віталіївна	лікар-педіатр, лікар-гематолог дитячий ММ «Добробут»
Когут Ольга Ігорівна	лікар-педіатр, лікар-гематолог дитячий ММ «Добробут»

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом



Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних рекомендацій «**How to approach neutropenia**» — **Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)**, що були обрані робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з нейтропенією, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно діагностичних підходів, ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Окремі розділи настанови, зокрема питання епідеміології, діагностики та лікування, доповнені фрагментами з «**Neutropenia in pediatric practice**», **American Academy of Pediatrics (March 2013)**.

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар, з урахуванням клінічного стану пацієнта і можливостей для проведення заходів діагностики та лікування у медичному закладі. Адаптована клінічна настанова «Діагностика нейтропеній у дітей», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Список скорочень

ANC – середня кількість нейтрофілів

NEUTR – нейтрофіли

Ю – юні

п/я – паличкоядерні

с/я – сегментоядерні

WBC – лейкоцити

GRAN – гранулоцити

EOS – еозинофіли

BAS – базофіли

СВС – розгорнутий аналіз крові

RBC – еритроцити

EBV – Ебштейн–Барр вірус

CMV – цитомегаловірус

PCV – респіраторно-синцитіальний вірус

ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація

КМП – кістково-мозкова пункція

ALC – абсолютна кількість лімфоцитів

ЗАК – загальний аналіз крові

КМ – кістковий мозок

G-CSF – гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор

WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis) – бородавки, гіпогаммаглобулінемія, інфекції та мієлокатексис

Вступ

«How to approach neutropenia» – *Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)*

Нейтропенія – це зменшення абсолютного числа нейтрофілів (сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів) в об'ємі циркулюючої крові. Нормальні значення для загального числа лейкоцитів і абсолютного числа нейтрофілів змінюються від дитинства до юнацького віку.

«Neutropenia in pediatric practice», *American Academy of Pediatrics (March 2013)*

Нормальні значення для ANC варіюють залежно від віку, особливо в перші тижні після народження. Нормальний показник лейкоцитів та ANC для дітей від народження до 21 року показаний у табл. 1. Діапазон ANC показаний також для кожного віку, має нижню межу норми 6000/мкл ($6,0 \times 10^9/\text{л}$) протягом перших 24 годин після народження, 5000/мкл ($5,0 \times 10^9/\text{л}$) у перший тиждень, 1,500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) протягом другого тижня, 1000/мкл ($1,0 \times 10^9/\text{л}$) від 2 тижнів до 1 року, 1,500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) віком від 1 року до 10 років та 1800/мкл ($1,8 \times 10^9/\text{л}$) і далі. Проте у більшості звітів використовують 1500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) як нижню межу для дорослих європейського населення. Дорослі та діти африканського походження можуть мати ANC між 1000 та 1500/мкл ($1,0$ і $1,5 \times 10^9/\text{л}$), що перебиває значення, яке спостерігається у пацієнтів з «легкою нейтропенією». За наявними даними, як мінімум, 3–5% осіб африканського походження мають ANC нижче 1500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Коментар робочої групи. Загальноприйнятою формулою для розрахунку абсолютної кількості нейтрофілів є наступна:

$$\text{ANC (кл/мкл)} = \frac{\text{NEUTR у \% (ю + п/я + с/я)} * \text{WBC (} 10^9 \text{ г/л)}}{100} * 1000$$

Абсолютна кількість гранулоцитів розраховується за формулою:

$$\text{GRAN abs (кл/мкл)} = \frac{\text{GRAN у \% (Neutr + EOS + BAS)} * \text{WBC (} 10^9 \text{ г/л)}}{100} * 1000$$

Таблиця 1

Нормальні значення лейкоцитарної формули крові відповідно до віку

Вік	Лейкоцити		Нейтрофіли			Лімфоцити			Моноцити		Еозинофіли	
	Середнє значення	Діапазон	Середнє значення	Діапазон	%	Середнє значення	Діапазон	%	Середнє значення	%	Середнє значення	%
Народження	18,1	9,0–30,0	11,0	6,0–26,0	61	5,5	2,0–11,0	31	1,1	6	0,4	2
12 год.	22,8	13,0–38,0	15,5	6,0–28,0	68	5,5	2,0–11,0	24	1,2	5	0,5	2
24 год.	18,9	9,4–34,0	11,5	5,0–21,0	61	5,8	2,0–11,5	31	1,1	6	0,5	2
1 тижд.	12,2	5,0–21,0	5,5	1,5–10,0	45	5,0	2,0–17,0	41	1,1	9	0,5	4
2 тижд.	11,4	5,0–20,0	4,5	1,0–9,5	40	5,5	2,0–17,0	48	1,0	9	0,4	3
1 міс.	10,8	5,0–19,5	3,8	1,0–9,0	35	6,0	2,5–16,5	56	0,7	7	0,3	3
6 міс.	11,9	6,0–17,5	3,8	1,0–8,5	32	7,3	4,0–13,5	61	0,6	5	0,3	3
1 р.	11,4	6,0–17,5	3,5	1,5–8,5	31	7,0	4,0–10,5	61	0,6	5	0,3	3
2 р.	10,6	6,0–17,0	3,5	1,5–8,5	33	6,3	3,0–9,5	59	0,5	5	0,3	3
4 р.	9,1	5,5–15,5	3,8	1,5–8,5	42	4,5	2,0–8,0	50	0,5	5	0,3	3
6 р.	8,5	5,0–14,5	4,3	1,5–8,0	51	3,5	1,5–7,0	42	0,4	5	0,2	3
8 р.	8,3	4,5–13,5	4,4	1,5–8,0	53	3,3	1,5–6,8	39	0,4	4	0,2	2
10 р.	8,1	4,5–13,5	4,4	1,8–8,0	54	3,1	1,5–6,5	38	0,4	4	0,2	2
16 р.	7,8	4,5–13,0	4,4	1,8–8,0	57	2,8	1,2–5,2	35	0,4	5	0,2	3
21 р.	7,4	4,5–11,0	4,4	1,8–7,7	59	2,5	1,0–4,8	34	0,3	4	0,2	3

«How to approach neutropenia» – *Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)*

Значення абсолютного числа нейтрофілів з віку одного року повільно зростає в дитинстві, поки не досягне значень дорослих показників у підлітковому віці. Нормальний розрахунок нейтрофілів повинен проводитись, враховуючи вік та етнічну приналежність. Нижня межа абсолютного числа нейтрофілів становить 1000/мкл у дітей європеїдної раси віком від 2 до 12 місяців та 1500/мкл у дітей старших 12 місяців. Особи африканського походження та деякі близькосхідні етнічні групи можуть мати нижчий показник нейтрофілів. Лейкопенія та відносна нейтропенія не роблять їх схильними до інфекції. Генетичні дослідження в осіб африканського походження були пов'язані з поліморфізмом у гені, який кодує рецептор Duffy-Ag для хемокінів (DARC). Duffy-null поліморфізм пов'язаний із захистом проти інвазії еритроцитів *Plasmodium vivax*, що спричинює малярію. Відсутність DARC-Ag запобігає наступному вторгненню паразита в Duffy-негативні еритроцити. Хоча механізм асоціації нейтропенії з відсутністю DARC на еритроцитах невідомий, існує імовірність, що експресія DARC регулює зберігання нейтрофілів у межах кісткового мозку через вивільнення цитокінів і хемокінів.

Нейтропенія може бути охарактеризована клінічно, як нейтропенія легкого ступеня з абсолютним числом нейтрофілів 1000–1500/мкл, помірна нейтропенія з абсолютним числом нейтрофілів 500–1000/мкл або важка нейтропенія з абсолютним числом нейтрофілів менше 500/мкл. Ці визначення допомагають спрогнозувати ризик виникнення гнійних інфекцій у пацієнтів з хронічною нейтропенією; тільки пацієнти з важкою нейтропенією піддаються ризику серйозних гнійних інфекцій і загрозливих для життя інфекцій. Нейтропенія, що триває більше 3-х місяців і не пов'язана з медикаментозною терапією, специфічною генетичною, інфекційною, запальною, аутоімунною причинами або злоякісним новоутворенням, називається хронічною ідіопатичною. Зазвичай кількість нейтрофілів фізіологічно коливається в певних межах і таким чином може змінюватися, тому нейтропенія в ідеалі повинна бути підтверджена щонайменше на трьох зразках, отриманих упродовж декількох тижнів. Оцінка пацієнтів з нейтропенією починається з ретельної історії, фізичного обстеження, сімейного анамнезу і скринінгових лабораторних тестів. Аспірація кісткового мозку показана пацієнтам з важкою хронічною нейтропенією, панцитопенією або важкою інфекцією.

Коментар робочої групи. Загальноприйнятою градацією нейтропеній у світі у дітей віком до 1 року є: легка, зі значеннями ANC в межах 800–1000 кл/мкл, середня – ANC у межах 500–800 кл/мкл, важка – ANC менше 500 кл/мкл.

Епідеміологія

Нейтропенія є відносно частою знахідкою, тоді як вроджена і циклічна нейтропенія зустрічаються досить рідко. Усі форми вродженої нейтропенії, включаючи циклічну нейтропенію, зустрічаються в 6,2 випадку на мільйон за даними Національного реєстру первинних імунodefіцитів Франції. Як вроджена, так і циклічна нейтропенія частіше зустрічається у людей європеоїдної раси порівняно з особами африканського походження. Гостра нейтропенія часто добре переноситься і швидко нормалізується. Нейтропенія часто є вторинним симптомом у пацієнта з більш важкими гематологічними розладами. Такий пацієнт може піддаватися ризику інфекційних ускладнень та, імовірно, вимагатиме ретельного обстеження. Гостра нейтропенія розвивається протягом декількох днів і виникає, коли використання нейтрофілів відбувається швидко, а продукція їх погіршується. Хронічна нейтропенія може тривати три місяці або довше і виникає через зменшення продукції, збільшення руйнування або надмірної секвестрації нейтрофілів селезінкою. Нейтропенія може бути класифікована як вторинна — спричинена впливом зовнішніх чинників на мієлоїдний паросток кісткового мозку (більш поширена); як набутий розлад утворення мієлоїдних клітин-попередниць (зустрічається з меншою частотою); або як внутрішній дефект, що виникає внаслідок порушення утворення і дозрівання мієлоїдних клітин-попередниць кісткового мозку (рідкісна).

Діагностичний підхід

«*Neutropenia in pediatric practice*», *American Academy of Pediatrics (March 2013)*

Початкова оцінка (дивись табл. 2) повинна включати збір анамнезу та фізикальне обстеження. Важливо знати, чи були в анамнезі рецидивні бактеріальні інфекції, чи були нейтропенії або інфекції у родині, а після фізичного обстеження — чи є які-небудь вроджені аномалії, що припускають успадкований синдром. Виразки рота можуть виникнути у зв'язку з нейтропенією, а наявність гінгівіту є вагомим показником того, що організм не може мобілізувати нейтрофіли і, таким чином, може бути чутливим до важкої інфекції. За підозри на нейтропенію важливо визначити, чи має пацієнт ізольовану нейтропенію або нейтропенію, асоційовану з анемією чи тромбоцитопенією. Клінічна ознака дефіциту більш ніж одного клітинного типу відрізняється від клінічної картини ізольованої нейтропенії. Анемія або тромбоцитопенія у поєднанні з нейтропенією часто відображає більш генералізовані синдроми недостатності КМ, такі як апластична анемія або інфільтративний процес КМ — лейкоз. Нейтропенія повинна бути підтверджена шляхом повторення ЗАК, щоб уникнути гіпердіагностики через помилки лабораторії.

Таблиця 2

Первинна оцінка для пацієнтів з нейтропенією

Анамнез
<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез основного захворювання, вроджених аномалій, впливу препарату або нещодавньої інфекції або виразки ротової порожнини • Інші члени сім'ї, у яких є нейтропенія і важкі інфекції, госпіталізації або захворювання крові
Медичний огляд
<ul style="list-style-type: none"> • Низький зріст, гіпотрофія, скелетні аномалії • Аномальна пігментація шкіри, дистрофічні зміни нігтів, лейкоплакія, бородавки, альбінізм, тонке волосся, екзема, шкірні інфекції, аденопатія та органомегалія
Розгорнутий аналіз крові з лейкоцитарною формулою і відсотком ретикулоцитів
<ul style="list-style-type: none"> • Підтвердьте виявлення нейтропенії, оцініть морфологію нейтрофілів та визначте, збільшиться чи зменшиться утворення еритроцитів • Якщо нейтропенія регресує і рецидує, повторюйте загальний аналіз крові два-три рази на тиждень протягом 6 тижнів
Інші лабораторні тести
<ul style="list-style-type: none"> • Мазок крові • Тест Кумбса (прямий) для асоційованої гемолітичної анемії • Низький зріст, недоїдання, скелетні аномалії • Аномальна пігментація шкіри, дистрофічні нігті, лейкоплакія, бородавки, альбінізм, тонке волосся, екзема, шкірні інфекції, аденопатія та органомегалія • Імуноглобуліни (IgA, IgG, IgM) • Серологічні (вірус Епштейна—Барра, цитомегаловірус, респіраторно-синцитіальний вірус, парвовірус тощо, за клінічними ознаками) • Антинейтрофільні антитіла

Доцільно спостерігати пацієнта, який має вірусне захворювання та нейтропенію від легкого до помірного ступеня. Якщо нейтропенія зберігається або прогресує через 1–2 тижні, необхідна додаткова оцінка. Якщо нейтропенія рецидує, аналізи крові 2–3 рази на тиждень протягом декількох тижнів можуть встановити будь-які цикли нейтропенії. Якщо додаткова оцінка є обґрунтованою, наявність антинейтрофільних антитіл передбачає імунну нейтропенію та кількісні показники імуноглобулінів, включаючи IgG, IgA і IgM, а розподіл підгруп лімфоцитів може вказувати на синдром незворотнього імунодефіциту. Крім того, можуть бути корисними скринінгові тести на системний червоний вовчак, включаючи антиядерні антитіла та анти-ДНК антитіла. Якщо пацієнт має важку нейтропенію, необхідно звернутися до гематолога. За підозри на важку вроджену нейтропенію обстежують на мутації HAX1 для хвороби Костмана і мутації ELANE2 для домінантної або спорадичної важкої вродженої нейтропенії. Детальна інформація про лабораторну оцінку наведена у табл. 3.

Таблиця 3

Детальна лабораторна оцінка нейтропенії

Тест	Результат
СВС та диференціальний показник	ANC менше нижньої межі вікової норми (табл. 1), анемія та тромбоцитопенія
Ретикулоцити, %	Збільшуються при руйнуванні еритроцитів, як при синдромі Еванс (або кровотеча)
Мазок крові	Підтверджує зниження ANC Морфологічні аномалії нейтрофілів, як при синдромі Чедяк-Хіґаші Асоційовані результати RBC або тромбоцитів
Тест Кумбса (прямий антиглобуліновий тест)	Виявлення антитіл до RBC, як при синдромі Еванса або системному червоному вовчаку
ANA Антиядерні антитіла та анти-ДНК антитіла	Скринінг системного червоного вовчака
Антинейтрофільні антитіла	Можна знайти при алоїмунній або аутоїмунній нейтропеніях
IgG, IgA, IgM	Скринінг основного імунодефіциту IgG та IgA можуть бути зменшені і підвищений IgM
Лімфоцити	Зменшення Т, В чи НК-клітин під впливом імунодефіциту
Пункція кісткового мозку	Може показати недозрівання поза стадією промієлоцитів у важкому стані. Вроджена нейтропенія; мієлоїдна гіперплазія з кількома або без смуг, зрілі нейтрофіли при імунній нейтропенії. Цитогенетика може виявити неопластичний клон, як у лейкемії
ДНК аналізи (HAX1, ELA2, Gfi1) (FANC, DKC, RPS19)	Специфічні для генетичної діагностики — див. табл. 5
Сироватковий трипсиноген, інші жири	Низький сироватковий трипсиноген та стеаторея, синдром Швахмана-Даймонда
Харчування	Сироватковий вітамін B12, RBC, сироваткова фолієва кислота

«How to approach neutropenia» — Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)

Таблиця 4

Діагностичний підхід до ведення пацієнта з нейтропенією

Тактика ведення	Імовірний діагноз
Якщо ANC < 1000 к/мкл:	
Призначте розгорнутий аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули через 3–4 тижні. Відмініть ліки, що можуть бути асоційовані з нейтропенією.	Транзиторна мієлосупресія (напр. вірусна) Медикаментозна нейтропенія
У разі утримання нейтропенії через 3-4 тижні:	
1) призначте серологічні та культуральні дослідження (враховуючи клініку) з метою виключення інфекційної природи нейтропенії; 2) оцініть активність системи комплементу; 3) визначте рівень антинейтрофільних антитіл; 4) визначте рівень сироваткових імуноглобулінів M, G, A; 5) оцініть субпопуляції лімфоцитів; 6) виконайте пряму пробу Кумбса за умови супутньої гемолітичної анемії; 7) антинуклеарні антитіла	Гостра або хронічна інфекція вірусної (напр. EBV, CMV, РСВ, парвовірус), бактеріальної, мікобактеріальної, рикетсіозної етіології Використання штучних мембран під час діалізу або ЕКМО Аутоїмунна або аллоїмунна нейтропенія Імунодефіцитні стани Синдром Еванса Системний червоний вовчак

Продовження таблиці 4

Тактика ведення	Імовірний діагноз
Якщо ANC <500 кл/мкл:	
1) повторіть підрахунок лейкоцитарної формули ще 2 рази з інтервалом у 2–3 дні; 2) у разі утримання нейтропенії у 3-х тестах: • виконайте КМП з морфологічним та цитогенетичним дослідженням пунктату; • виконайте серію ЗАК (3 рази/тижд протягом 6-ти тижнів); • оцініть екзокринну функцію підшлункової залози; • проведіть рентгенографію скелету	Важка вроджена нейтропенія Костмана Циклічна нейтропенія Синдром Швахмана—Даймонда Синдром Швахмана—Даймонда, анемія Фанконі, хрящово-волосяна гіпоплазія
Якщо ALC <500 кл/мкл:	
1) призначте повторно ЗАК через 3–4 тижні 2) у разі збереження ALC <500 кл/мкл у 3-х тестах призначте: • тест на ВІЛ; • визначте рівень сироваткових імуноглобулінів М, G, А; • оцініть субпопуляції лімфоцитів	ВІЛ/СНІД Вроджені або набуті імунодефіцитні стани
У разі панцитопенії:	
1) виконайте КМП з морфологічним, цитохімічним, молекулярно-генетичним та цитогенетичним дослідженням пунктату; 2) визначте рівень вітаміну В12 та фолієвої кислоти	Гемобластози Дефіцитні стани
! У разі персистуючої нейтропенії важкого ступеня, що не вимагає негайного виключення гемобластозу, призначте молекулярно-генетичне дослідження зразка крові на маркери важких вроджених нейтропеній (ELANE, HAX1, GF11, WASP, TCIRG1)	

Диференційна діагностика нейтропеній

Нейтропенії, пов'язані з інфекціями

Порушення продукування і вивільнення нейтрофілів з КМ несуть набагато вищий ризик бактеріальних і грибкових інфекцій, ніж периферична нейтропенія, пов'язана з нормальною морфологією КМ. Ризик зараження при розладах продукції і вивільнення нейтрофілів значно зростає при рівні нейтрофілів 500–200/мкл і є дуже важким при рівні менше 200/мкл.

Найбільш частими ділянками інфекції є шкіра, слизова оболонка порожнини рота і легені. Розлади у порожнині рота майже завжди наявні у пацієнтів 2-річного віку з глибокою нейтропенією, пов'язаною з утворенням мієлоїдних клітин, і характеризуються ерозивним, геморагічним і болючим гінгівітом, асоційованим з оральними виразками язика, слизової оболонки щік. Можуть виникати дифузні шлунково-кишкові ураження, що призводить до болю в животі та діареї. Ці ураження можуть також бути пов'язані із розмноженням бактерій у кишечнику. Бактеріальні інфекції зазвичай включають *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, стрептококи, ентерококи, *Pseudomonas aeruginosa* та інші грамнегативні бацили. Грибкові інфекції зазвичай спричинені родом *Candida* або *Aspergillus*. Симптоми інфекцій можуть бути атиповими у пацієнтів з нейтропенією, тому що місцева запальна реакція організму знижена. Гній і флуктуація можуть бути відсутні.

Наявність важкої нейтропенії підкреслює критичну роль нейтрофіла з його широким спектром захисних механізмів, які дозволяють йому утримувати і вбивати мікроорганізми. Зокрема, нейтрофіл вивільняє деякі антибактеріальні пептиди, які модулюють хемотаксис моноцитів і можуть самі по собі вбивати бактерії і гриби. Нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатоксидаза нейтрофілів також служить для знищення бактерій та індукує утворення позаклітинних пасток нейтрофілів, які можуть поширювати бактерії після припинення функціонування інтактних нейтрофілів. Не дивно, що відсутність циркулюючих нейтрофілів викликає глибокий стан імунодефіциту.

Гуморальна імунна нейтропенія

Нейтрофільні антигени, до яких направлені гуморальні антитіла, цілеспрямовано зустрічаються, спричинюючи нейтропенію. До таких відносяться неонатальна аллоімунна нейтропенія, гостре пошкодження легень, спричинене трансфузією, травма, рефрактерність до переливань гранулоцитів, фебрильні реакції на трансфузії, імунна нейтропенія після трансплантації КМ, аутоімунна нейтропенія та індукована лікарськими препаратами нейтропенія (табл. 2). Визначення нейтро-

фільних антитіл є більш корисним у педіатричній віковій групі з точки зору надання допомоги в діагностиці та лікуванні. Навпаки, оцінка системного імунного захворювання не потребує визначення антинейтрофільних антитіл. Тести на антинейтрофільні антитіла — паралельно серології еритроцитів, за виключенням того, що гранулоцити у більшості випадків повинні бути свіжими. Найбільш широко розповсюджені аналізи для виявлення нейтрофільних специфічних антитіл включають: тест аглютинації гранулоцитів (GAT) і тест на гранулоцитарну імуофлуоресценцію (GIFT). Комбінація GAT і GIFT є найкращим методом виявлення гранулоцитарних антитіл. Для забезпечення достовірних результатів свіжі нейтрофіли повинні бути ізольовані з панелі здорових донорів з відомими фенотипами, які охоплюють весь або більшість усіх імовірних антигенів. Тестування нейтрофільних антитіл залежить, перш за все, від реактивності сироваток пацієнта проти панелі нейтрофілів. Як HLA-антитіла, так і високий рівень імунних комплексів, можуть призводити до додаткових хибнопозитивних результатів, як в GAT, так і в GIFT. І GAT, і GIFT повинні бути виконані для підтвердження наявності нейтрофільних специфічних антитіл. Нейтрофільні антитіла часто наявні при низькому титрі і/або зв'язуються з нейтрофільно-специфічними антигенами з низькою авідністю і можуть бути не виявлені, коли розглядаються лише один раз. Особливість нейтрофіл-специфічних антитіл може бути підтверджена Ag-антиген-специфічним аналізом, таким як m-антигенспецифічна іммобілізація (MAIGA). На відміну від GAT і GIFT, які використовують інтактні клітини для виявлення антитіл, аналіз MAIGA визначає тільки зв'язування з вибраними глікопротеїнами, які присутні на мембрані гранулоцита. Аналіз MAIGA рідко використовується в комерційних лабораторіях.

Гранулоцитарні антигени називаються HNA (людський нейтрофільний антиген), щоб вказати на їх експресію на нейтрофілах. Розташування глікопротеїну на антигенах кодується числом, наприклад, Fc рецептор IIIb являє собою HNA-1. Різноманітні поліморфізми одного і того самого глікопротеїна позначаються в алфавітному порядку, послідовно до виявлення. Людські нейтрофільні алоантигени, їх частоти і клінічні ознаки описані в табл. 2. Частоти HNA-1 широко варіюють серед різних популяцій. Серед африканців, афроамериканців і європеїдного населення HNA-1b зустрічається частіше, ніж HNA-1a, тоді як у азіатів (китайців, японців та корейців) HNA-1b зустрічається рідше. Система HNA включає алоантигени, для яких основне клінічне значення засноване на спостереженні, що вони є тільки на нейтрофілах і не експресуються в інших тканинах. Тому високополіморфні HLA-антигени та ABO-антигени не є частиною системи HNA. На відміну від першого класу HLA-антигена, ABO-антигени не експресуються на нейтрофілах. У даний час в систему HNA входить 7 антигенів, призначених для 5 груп антигенів.

Клітинно-опосередкована нейтропенія

Хронічна ідіопатична нейтропенія у дорослих зазвичай доброякісна і неускладнена і характеризується відсутністю антинейтрофільних антитіл. Менш поширена форма зачіпає переважно жінок середнього віку. Вона характеризується легкою нейтропенією більше 3-х місяців з абсолютною кількістю нейтрофілів 1500/мкл для людей європеїдної раси. Також характерною є відсутність клінічних, серологічних або ультразвукових доказів будь-якого основного захворювання, пов'язаного з нейтропенією. Часто помірна анемія і/або тромбоцитопенія можуть супроводжувати нейтропенією. Клітинність КМ зазвичай нормальна, однак може бути помірна гіпоплазія мієлоїдного ростка зі зрушенням вліво. У КМ спостерігається підвищена частка Т-лімфоцитів, переважно в інтерстиціальному зразку, рідше — у нодулярному зразку. Наявність активованих неклональних Т-лімфоцитів, що виражають високі рівні HLA-DR, CD25, CD38, CD69 і Fas, спостерігалася як в крові, так і в КМ. Т-лімфоцити є джерелом IFN- і Fas-ліганд, які грають мієлосупресивну роль в експериментах з культурами *in vitro*. На відміну від цього, етіологія більш поширених форм хронічної ідіопатичної нейтропенії, як у педіатрії, так і у дорослих пацієнтів без Т-лімфоцитів, залишається невідомою.

Медикаментозна нейтропенія

Нейтропенія, викликана лікарськими засобами, є несприятливим явищем, що призводить до абсолютного числа нейтрофілів нижче 500/мкл. Це пов'язано з високим рівнем інфекційних ускладнень і має смертність 2,5–10%. Найбільша смертність спостерігається серед пацієнтів старшого віку і у тих, хто страждає на ниркову недостатність, бактеріємію або шок. Частота захворюваності зростає з віком, тому що тільки у 10% випадків відзначається у дітей і молодих людей,

а половина з цих епізодів спостерігається у осіб старше 60 років, що, ймовірно, відображає більш широке використання деяких ліків у літніх людей. Майже всі класи ліків були включені, але для більшості з них ризик є невеликим. Найбільш поширеними препаратами, пов'язаними з важкою нейтропенією, є антиуреїди препарати, тиклопідин, клозапін, сульфасалазин, триметоприм-сульфаметоксазол і діпірон. Моноклональні антитіла anti-CD20 (ритуксимаб) також викликають пізню нейтропенію. Якщо потенційна причина ідентифікується, індукована ліками нейтропенія іноді зворотня при вилученні підозрюваного препарату, що дозволяє діагностувати і лікувати.

Патогенез індукованої лікарським засобом нейтропенії неоднозначний і не повністю зрозумілий. У деяких випадках нейтропенія виникає після тривалого впливу препаратів, що призводить до зменшення продукування мієлоїдних клітин з гіпопластичного КМ. Інші випадки виникають після повторного, але переривчастого, прийому ліків. Це суттєво впливає на імунний механізм і, у деяких випадках, антинейтрофільні антитіла виникають як з аутоантитіл, так і з медикаментозно залежних антитіл.

Клозапін-індукована нейтропенія зустрічається у приблизно 1% пацієнтів, особливо в перші три місяці лікування. Виникнення нейтропенії, мабуть, пов'язане з різною гістосумісністю антигенів. Передбачається, що індукована клозапіном нейтропенія виникає через виснаження АТФ і зменшеного глутатіону, що робить нейтрофіл сприйнятливим до окисно-індукованого апоптозу.

«Neutropenia in pediatric practice», American Academy of Pediatrics (March 2013)

Перелік медикаментів, які можуть бути асоційовані з нейтропенією:

- анальгетики/НПЗП (ібупрофен, індометацин, амідопірин, фенілбутазон);
- антибіотики (хлорамфенікол, пеніциліни, сульфаніламід);
- антиконвульсанти (карбамазепін, фенітоїн);
- антиуреїди препарати;
- кардіоваскулярні препарати;
- гіпоглікемічні препарати;
- транквілізатори;
- інші (ранітидин, левомізол, циметидин).

«How to approach neutropenia» – Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)

Порушення утворення, пов'язані з генетичною етіологією

Генотип є найбільш важливим фактором для відокремлення однієї форми вродженої нейтропенії від іншої, але зазвичай вона не доступна під час початкової оцінки. Фенотип являє собою стан, який може розвиватися повністю з віком. При первинній оцінці може не спостерігатися відповідності між клінічними проявами та включенням у процес деяких важливих органів. Наприклад, при синдромі Швахмана–Даймонда нейтропенія може бути початковим проявом, але у пацієнта можуть розвинути інші порушення, такі як цитопенія й апластична анемія, з часом. У табл. 3 наведені різні підгрупи з їх відомими генами. Табл. 4 вказує на нормальну функцію генів, виявлених при порушенні хронічної нейтропенії.

Циклічна нейтропенія

Циклічна нейтропенія є рідкісним, аутомомно-домінантним розладом, що виникає через мутації у гені, який кодує нейтрофільну еластазу (ELANE або ELA-2), що спостерігається у 80% уражених суб'єктів і зустрічається з частотою 0,6 на 1 млн осіб. Ці пацієнти зазвичай мають регулярні коливання кількості нейтрофілів периферичної крові з періодами важкої нейтропенії, які зберігаються протягом 4–6 днів і відбуваються кожний 21 день. У періоди глибокої нейтропенії пацієнти схильні до розвитку хворобливих виразок рота, лихоманки і бактеріальних інфекцій. Діти особливо схильні до ризику розвитку важких наслідків глибокої нейтропенії, у тому числі гангрені, бактеріємії і септичного шоку. Більшість мутацій у ELANE, виявлених при циклічній нейтропенії, зазвичай обмежуються екзонами 4 та 5, але можуть бути перекриті генні мутації у пацієнтів із вродженою нейтропенією. Вкрай важливо встановити діагноз циклічної нейтропенії за допомогою послідовних диференціальних підрахунків лейкоцитів не менше 3-х разів на тиждень протягом, як мінімум, 6-ти тижнів для спостереження щонаймен-

ше 2-х найнижчих показників нейтрофілів. Такий підхід допоможе диференціювати розлад від важкої вродженої нейтропенії, який іноді може мати одну і ту саму мутацію ELANE. Циклічна нейтропенія, на відміну від аутосомно-домінантної форми вродженої нейтропенії, пов'язаної з мутаціями ELANE, не пов'язана з підвищеним ризиком лейкемії або мієлодисплазії. Ця інформація, очевидно, важлива, щоб поділитись нею з пацієнтом і його сім'єю. У пацієнта з циклічною нейтропенією спостерігається зворотне збільшення кількості моноцитів під час абсолютного зниження нейтрофілів.

Важка вроджена нейтропенія та хвороба Костмана

Важка вроджена нейтропенія була спочатку описана Костманом як аутосомно-рецесивне порушення в ізолюваній популяції у Швеції. Інші форми важкої вродженої нейтропенії були ідентифіковані зі спорадичною появою або з аутосомно-рецесивним, або аутосомно-домінантним успадкуванням. Ми стверджуємо, що термін «важка вроджена нейтропенія» повинен відноситися до розладу в цілому, і що хвороба Костмана відноситься до аутосомно-рецесивного підтипу.

Важка вроджена нейтропенія характеризується абсолютним числом нейтрофілів нижче 200/мкл з рецидивними важкими інфекціями, які часто розвиваються в перші місяці життя. При дослідженні КМ характерна наявність мієлоїдного «арешту матурації» на стадії розвитку промієлоцитів і мієлоцитів. Очевидно, припинення дозрівання допомагає диференціювати важку вроджену нейтропенію від ідіопатичної та імунної нейтропенії. Багато пацієнтів, що залишилися без лікування, страждають на хронічний гінгівіт, оральні виразки, абсцеси шкіри, рецидивну пневмонію або септицемію.

Після виявлення мутацій у гені ELANE у пацієнтів з циклічною нейтропенією були виявлені мутації ELANE і у пацієнтів з важкою вродженою нейтропенією, і вони були успадковані аутосомно-домінантним чином. Було визнано, що понад 50 відсотків певних мутацій пов'язані з циклічною нейтропенією або важкою вродженою нейтропенією. Остання зустрічається у 2 мільйонів людей. Мутації ELANE виявляються у приблизно 40–60% пацієнтів з вродженою нейтропенією. Порівняно з іншими формами вродженої нейтропенії, нейтропенія внаслідок мутації ELANE пов'язана з найбільш серйозними інфекційними ускладненнями. Ці самі мутації можуть бути відповідальними за обидва типи важкої нейтропенії, циклічну та вроджену нейтропенію. Ці два підтипи розглядаються як частина продовження тієї самої хвороби. Мутації гена ELANE призводять до порушення нормального синтезу нейтральної еластази у мієлоїдних клітинах, що, в свою чергу, призводить до блокади визрівання нейтрофілів на стадії промієлоцита.

Було запропоновано класифікацію вроджених нейтропеній за основними генетичними дефектами: з порушенням рибосомної дисфункції (синдром Швахмана–Даймонда і вроджений дискератоз); метаболізму (ретиккулярний дисгенез, синдром Барта, хвороба накопичення глікогену типу 1b та глюкозо-6-фосфатазна каталітична субодиниця 3 синдром); везикулярного транспорту (синдром Чедіака–Хігаши, Коєнівський синдром, синдром Грісчелі II типу, Германського–Пудлака синдром типу II, дефіцит p14); та розлади імунної функції (гіпоплазія волосся і хряща, гіпер-IgM-синдром, імунно-кісткова дисплазія Шимке, синдром WHIM, синдром Віскотта–Олдріча). Спектр вроджених нейтропеній та їх генетична діагностика описані в табл. 5.

«Neutropenia in pediatric practice», American Academy of Pediatrics (March 2013)

Синдром Швахмана–Даймонда

Пацієнти із синдромом Швахмана–Даймонда мають легку або середнього ступеня нейтропенію у поєднанні з екзокринною недостатністю підшлункової залози, низькорослістю, метафізичною дисплазією, ризиком мієлодисплазії та гострого мієлолейкозу. Дефект в процесингу РНК призводить до затримки розвитку нейтрофілів. G-CSF призначають, коли нейтропенія симптоматична; необхідна замісна терапія підшлункової залози.

Анемія Фанконі

Анемія Фанконі характеризується панцитопенією (при всіх клітинних лініях). Вона найчастіше зустрічається у другій половині першого десятиліття життя, тромбоцитопенія може передувати розвитку анемії та нейтропенії. Кістковий мозок виглядає гіпопластичним і нагадує апластичну анемію. Клінічно пацієнти мають низькорослість, диспластичні великі пальці, патологію серця, нирок або зору. Хворі мають майже 10% ризику розвитку мієлодиспластичного

Таблиця 5

Вроджені нейтропенії та їх генетична діагностика

Нозологія	Молекулярно-генетичний маркер
Розлади мієлопоєзу	
Циклічна нейтропенія	ELANE (19q13.3)
Важка вроджена нейтропенія (Костмана)	ELANE (19q13.3)
Важка вроджена нейтропенія (Костмана)	Gfi1 (1 p22)
Важка вроджена нейтропенія (Костмана)	G-CSFR(1 p35.34.3)
Важка вроджена нейтропенія (Костмана)	HAX1 (1q21.3)
Рибосомальні або теломерні дисфункції	
Синдром Швахмана—Даймонда	SBDS (7q11.22)
Вроджений дискератоз	DKC1 (Xq28) TERC (3q26)
Вроджений дискератоз	TERT (5p33)
	TINF2 (14q11.2) NOP10 (15q14-q15)
Вроджений дискератоз	NHP2 (5q35.3) TCAB1 (17q13.1)
Метаболічні розлади	
Ретикулярний дисгенез	AK2 (1p31-p34)
Барт-синдром	TAZ1 (Xq28)
Глікогеноз тип 1 b	G6PT1 (11 q23)
Глюкозо-6-фосфатаза каталітична субодиниця 3	G6PC3 (1 7q21)
Синдром Пірсона	Делеція мітохондріальної ДНК
Розлади транспортування везикул	
Синдром Чедіака—Хігаші	LYST/CHS (1q42.1-q42.2)
Синдром Коена	COH1 (8q22-q23)
Синдром Гризеля II	RAB 27A (15q14.1)
Синдром Германського—Пудлака тип II	AP3B1 (5q14.1)
Дефіцит p14	MAPBPIP (1q21)
Імунні розлади	
Волосяно-клітинна гіпоплазія	RMRP (9p21-p12)
Гіпер-IgM синдром	CD40LG (Xq26)
Дисплазія Шмінке	SMARCAL1 (2q34-36)
WHIM синдром	CXCR4 (2q21)
Синдром Віскотта—Олдріча	WAS (Xp11,22-Xp11.3)

синдрому або гострого мієлоїдного лейкозу. Єдиним методом лікуванням анемії Фанконі є трансплантація стовбурових клітин.

Вроджений дискератоз (синдром Цинссера—Енгмана—Коула)

Ця патологія виникає внаслідок мутації у гені DKC1, який кодує дискерин, компонент теломеразного комплексу, який відповідає за елонгацію ДНК. Пацієнти мають патологічну пігментацію шкіри, лейкоплакію та дистрофічні нігті. Ураження шкіри та слизової оболонки з'являються у другому десятилітті життя, в ранньому дорослому віці розвиваються захворювання КМ. Можна виявити ізольовану нейтропенію, але частіше задіяні всі клітинні лінії. Гематопоетичні фактори росту, такі як G-CSF, можуть бути корисними при лікуванні нейтропенії. Аномалії Т-хелперів і дисгаммаглобулінемія можуть сприяти інфекції у деяких пацієнтів.

Синдроми, пов'язані з нейтропенією та імунодефіцитом

Різновид синдромів включає нейтропенію та аномалії у функції Т, В або природних клітин-кілерів. Комбінація нейтропенії та імунодефіциту робить пацієнтів більш чутливими до інфекційних ускладнень. Однією з умов є синдром гіпер-IgM, при якому концентрації IgG та IgA зменшуються, а IgM — підвищується. Походження нейтропенії невідоме, але може бути імунне походження, хоча антинейтрофільні антитіла негативні. Інші синдроми, пов'язані з нейтропенією та імунодефіцитом, наведені в табл. 6; пов'язані з ними дані особливо важливі для визначення цих рідкісних синдромів.

Лікувальні підходи

Дуже складне питання полягає в тому, як найкраще лікувати пацієнта, що має лихоманку та нейтропенію. Незважаючи на те, що існують детальні гайдлайни з нейтропенії, викликані хіміотерапією, а також для пацієнтів з нейтропенією, яка не пов'язана з лікуванням, доступно порівняно мало даних. Лихоманка визначається як температура, яка перевищує 101°F (38,3°C), або температуру, принаймні 100,4°F (38°C), довше однієї години. Більшість авторів категоризують важкість нейтропенії на три групи (табл. 6). Тактика лікування та можлива госпіталізація залежать від імовірності бактеріальної інфекції, місця та важкості інфекції, важкості нейтропенії та вірогідності і термінів визначення нейтрофілів. Крім того, у тактиці ведення слід враховувати вік пацієнта, близькість спеціалізованої медичної допомоги та надійність опікунів. Табл. 6 являє собою відправну точку для розгляду «що робити» і ґрунтується на принципах, що застосовуються при догляді за хворими з нейтропенією внаслідок хіміотерапії, а також на проблемі дитячих гематологів та інфекціоністів.

Конкретні рекомендації щодо первинного призначення антибіотиків широкого спектра залежать від поширеності в кожній групі, лікарнях та їхніх моделей сприйнятливості. Приблизно дві третини ізольованих організмів є грампозитивними (табл. 7). Початкове лікування можна застосовувати з одного антибіотика широкого спектра, такого як цефтазидим або цефепім. Альтернативою є аміноглікозиди, котрі можна комбінувати з бета-лактамами, таким як цефалоспорины третьої чи четвертої генерації широкого спектра. Початкове призначення ванкоміцину суперечне, але доцільне, якщо підозрюється резистентність.

Особлива проблема для лікарів — коли припинити антибіотикотерапію у пацієнтів з нейтропенією. Якщо аналіз культури крові негативний, і дитина стає афебрильною, антибіотики можна відмінити, навіть якщо нейтропенія зберігається. Як правило,

Таблиця 6

Лихоманка і нейтропенія

ANC1	Етіологія лихоманки	Ведення	Амбулаторія / Стационар
1,000 до 1,500/мкл (1,0 до 1,5x10 ⁹ /л) Легка	Вірусна (часто) Бактеріальні: інфекція верхніх дихальних шляхів (синусит, гнійний риніт), середній отит, локальні інфекції шкіри	Підтримуюча терапія Показані пероральні антибіотики	Амбулаторно
	Бактеріальна пневмонія, системні симптоми, інфекції сечовидільних шляхів, лімфаденіт	Посів крові Оцінка антибіотиків Спостереження за прогресуванням	Амбулаторно, крім прогресуючих випадків
500 до 1,000/мкл (0,5 до 1,0x10 ⁹ /л) Середня	Вірусна Бактеріальні: інфекція верхніх дихальних шляхів (синусит, гнійний риніт), середній отит, локальні інфекції шкіри	Підтримуюча терапія Посів крові Призначають пероральні або в/в антибіотики	Амбулаторно / стационар ²
	Бактеріальна пневмонія, системні симптоми, інфекції сечовидільних шляхів, лімфаденіт бактеріальна	Посів крові Оцінка сепсису Парентеральний антибіотик широкого спектра	Стационар
<500/мкл (0,5x10 ⁹ /л) Важка	Бактеріальна	Посів крові Оцінка сепсису Парентеральний антибіотик широкого спектра	Стационар

Примітки. 1. ANC — абсолютна кількість нейтрофілів. 2. Надання амбулаторних або стационарних послуг може бути прийнятним для дітей з помірною нейтропенією та локальною інфекцією залежно від основного захворювання пацієнта та очікуваного часу для відновлення ANC. Діти, які мають вроджену/хронічну нейтропенію, повинні бути госпіталізовані, оскільки відновлення ANC менш імовірно без лікування цитокінами. На відміну від цього, нейтропенія, обумовлена пригніченням вірусу, ефектом антитіл або деякими індукціями ліків, може сприяти кращій реакції на локалізовані бактеріальні інфекції та лікується амбулаторно.

Бактеріальні причини фебрильних епізодів у пацієнтів із нейтропенією

Аеробні бактерії (90%)
<ul style="list-style-type: none"> • Грампозитивні коки (45%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>Staphylococcus</i> <ul style="list-style-type: none"> – коагулаза-позитивний (<i>S. aureus</i>) ◦ коагулаза-негативний (<i>S. epidermidis</i> та ін.) <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>Streptococcus</i> <ul style="list-style-type: none"> – <i>S. pneumoniae</i> – <i>S. pyrogenes</i> – <i>viridans</i> група ◦ <i>Enterococcus faecalis/faecium</i> • Грампозитивні бацили (рідко) <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>Corynebacterium sp</i> • Грамнегативні бацили (45%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>Escherichia coli</i> ◦ <i>Klebsiella sp</i> ◦ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Анаеробні бактерії (від 4% до 5%), часто полімікробні
<ul style="list-style-type: none"> • Грампозитивні коки (нормальна флора ротової порожнини) <ul style="list-style-type: none"> – <i>Peptococci</i> – <i>Peptostreptococci</i> • Грамнегативні бацили <ul style="list-style-type: none"> – <i>Bacteroides fragilis</i> – <i>Fusobacterium sp</i>

антибіотикотерапію продовжують, якщо культуральний аналіз крові негативний, а дитина продовжує лихоманити з нейтропенією. Лихоманка, як правило, швидко минає при антибіотикотерапії на тлі згасання нейтропенії. Якщо культуральний аналіз крові є позитивним, і дитина не має лихоманки та нейтропенії, призначають антибіотики *per os* амбулаторно. Якщо культуральний аналіз крові позитивний, немає лихоманки, але є стійка нейтропенія, курс антибіотиків зазвичай продовжують у стаціонарі зі спостереженням протягом 24–48 годин до виписки. Тривала нейтропенія з інфікуванням вимагають додаткової оцінки, описаної в цій статті, і застосування G-CSF, госпіталізації, огляду педіатром, дитячим гематологом та інфекціоністом, що необхідні для пацієнтів з важкою нейтропенією (зокрема, кількість нейтрофілів менше 500/мкл ($0,5 \times 10^9/\text{л}$)), середньою нейтропенією, з гострою інфекцією або з клінічними ознаками.

Немовлята з імунною нейтропенією лікуються амбулаторно, оскільки можливе швидкоплинне відновлення нейтрофілів. Гематолог з'ясовує причину нейтропенії, інфекціоніст допомагає визначити тип і чутливість бактеріальної інфекції. Якщо пацієнт у стаціонарі, отримують культуру крові (аеробну та анаеробну), а також аналіз сечі і культуру (без катетера), розпочинаючи антибіотикотерапію, за можливості внутрішньовенно. Пацієнт повинен бути доставлений каретою швидкої допомоги для госпіталізації, оскільки після введення першої дози антибіотиків може виникнути септичний шок.

Після прибуття до відділення невідкладної допомоги необхідно забезпечити венозний доступ, контроль за життєво важливими показниками із сатурацією кисню, зробити розгорнутий аналіз крові з диференційним та кількісним підрахунком тромбоцитів, а також метаболічний профіль. Не слід вимірювати температуру, вводити лікарські засоби *per rectum*, існує ризик розвитку періанальної або періректальної інфекції. Однак важливим є ретельне обстеження ротової порожнини, слизової оболонки порожнини рота, легенів, живота та промежини / періанальної ділянки. Рентген може бути обґрунтованим, якщо є респіраторні ознаки або симптоми, але візуалізація обмежена, оскільки з важкою нейтропенією немає видимих інфільтратів.

Батьки дітей з нейтропенією повинні звернутися до лікаря після виникнення будь-якої лихоманки, щоб забезпечити швидку відповідну медичну допомогу. Батьки повинні знати, що потрібно для оцінки (включаючи анамнез та фізикальне обстеження, показники крові, ANC, культуральне дослідження крові) та початкове лікування (звичайна рекомендація щодо антибіотиків та ведення пацієнтів), оскільки вони можуть бути далеко від медичного центру, особливо подорожуючи.

Може знадобитися форма дозволу для зберігання ін'єкційних препаратів, таких як G-CSF, шприців та підшкірних голок, на літаках. Батьки повинні мати актуальну виписку про стан

дитини та лабораторні показники, а також контактні номери медичних закладів та лікарів.

Важливо підтримувати гігієну ротової порожнини, профілактично відвідувати стоматолога, особливо для пацієнтів з хронічною нейтропенією, щоб уникнути хронічної інфекції ясен або зубів. Відповідний догляд за шкірою та швидка антисептика поверхневих порізів, синців та саден допомагають запобігти локальній інфекції. Імунізації повинна проводитися відповідно до планового графіка вакцинацій, якщо нейтропенія дитини не пов'язана із синдромом імунодефіциту. Дітям, у яких порушення функції Т- або В-лімфоцитів, не слід використовувати живі або аттенувані живі вакцини.

Догляд за дітьми та відвідування школи є доцільним для більшості дітей з легкою та середньою нейтропенією, хоча контакту з очевидно хворими дітьми слід уникати. Діти, які страждають на важку нейтропенію або мають серйозні інфекції з нейтропенією, потребують більшої ізоляції, щоб уникнути контакту з інфекційними агентами. Потрібне генетичне консультування для членів сім'ї, які успадкували нейтропенію, брати і сестри повинні пройти тестування на розлади.

Сім'ї пацієнтів, які мають нейтропенію, можуть зазнати значного стресу через відчуття відповідальності за захворювання, якщо воно успадковане, або виявлене інфекційне ускладнення, також через догляд за дитиною, яка має хронічну хворобу; ведення кількома лікарями; візити до лікарень. Більшість дитячих гематологічних та онкологічних відділень мають соціальних працівників, батьківських адвокатів та медсестер, що можуть надавати підтримку, якої потребують пацієнти та їхні батьки.

Висновки

Нейтропенія, що не пов'язана з токсичністю хіміотерапії, виникає за ряду клінічних умов. Найбільш поширеними нейтропеніями є набуті, включаючи вірусну інфекцію, індуковану лікарськими препаратами, та імунні. Спадкові нейтропенії рідкісні і часто мають більш важкий перебіг. Ці патології включають домінуючі або спорадичні типи важкої вродженої нейтропенії (часто з мутаціями в гені ELA2), рецесивного типу або синдрому Костмана та синдроми захворювань кісткового мозку, такі як анемія Фанконі. Циклічна нейтропенія може бути важкою на нижній точці циклу. Особливе занепокоєння викликає поява лихоманки у зв'язку з нейтропенією. Ця комбінація потребує надання невідкладної медичної допомоги з належним обстеженням та оперативним призначенням антибіотиків. Фактичний ризик серйозного інфікування та ймовірність відновлення залежать не тільки від рівня ANC, але і від тривалості нейтропенії. Якщо очікується несприятливий прогноз, як за важких вроджених типів, слід використовувати G-CSF.

Перелік використаної літератури

«How to approach neutropenia» – Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)

1. Grann VR, Ziv E, Joseph CK et al. (2008). Duffy (Fy), DARC, and neutropenia among women from the United States, Europe and the Caribbean. *Br J Haematol.* 143(2): 288–293.
2. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ et al. (2003). Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol.* 72(2): 82–93.
3. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B et al. (2011). Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis.* 6: 26.
4. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S et al. (2011). Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Am J Hematol.* 57: 10–17.
5. Newburger PE, Boxer LA. Leukopenia (2011). In: RM Kliegman, BF Stanton, IW St Gene III, NF Schor, RE Behrman (Eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders: 746–751.
6. Borregaard N, Boxer LA. Disorders of neutrophil function (2010). In: K Kauskhansky, MA Lichtman, E Beutler, TJ Kipps, U Seligshon, JT Prchal (Eds.) *Williams Hematology*. 8th Ed. New York, NY: McGraw-Hill: 951–986.
7. Menegazzi R, Declève E, Dri P. (2012). Killing by neutrophil extracellular traps: fact or folklore? *Blood.* 119(5): 1214–1216.
8. Dinayer MC, Newburger PE. (2009). The phagocyte system and disorder of granulopoiesis and granulocyte function. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (Eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders: 1016–1019.
9. Bux J. (2008). Human neutrophil alloantigens. *Vox Sang.* 94(4): 277–285.
10. Clay ME, Schuller RM, Wachowski GJ. (2010). Granulocyte serology: current concepts and clinical significance. *Immunohematology.* 26(1): 11–21.

11. Papadaki HA, Pontikoglou C. (2008). Pathophysiologic mechanisms, clinical features and treatment of idiopathic neutropenia. *Expert Rev Hematol.*1(2): 217—229.
12. Mohan SR, Maciejewski JP. (2009). Diagnosis and therapy of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia. *Curr Opin Hematol.*16(1): 27—34.
13. Andre's E, Maloisel F. (2008). Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.*15(1): 15—21.
14. Andre's E, Zimmer J, Mecili M et al. (2011). Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol.*4(2): 143—151.
15. Tesfa D, Palmblad J. (2011). Late-onset neutropenia following rituximab therapy: incidence, clinical features and possible mechanisms. *Expert Rev Hematol.*4(6): 619—625.
16. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ et al. (2000). Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol.*58(1): 207—216.
17. Horwitz M, Benson KF, Person RE et al. (1999). Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet.*23(4): 433—436.
18. Dale DC, Welte K. (2011). Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res.*157: 97—108.
19. Kostmann R. (1956). Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl.* 45(105): 1—78.
20. Dale DC, Person RE, Bolyard AA et al. (2000). Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood.* 96(7): 2317—2322.
21. Boxer LA, Stein S, Buckley D et al. (2006). Strong evidence for autosomal dominant inheritance of severe congenital neutropenia associated with ELA2 mutations. *J Pediatr.*148(5): 633—636.
22. Klein C. (2011). Genetic defects in severe congenital neutropenia: emerging insights into life and death of human neutrophil granulocytes. *Annu Rev Immunol.*29: 399—413.
23. Newburger PE, Pindyck TN, Zhu Z et al. (2010). Cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia in patients with a shared ELANE mutation and paternal haplotype: evidence for phenotype determination by modifying genes. *Pediatr Blood Cancer.*55(2): 314—317.
24. Kollner I, Sodeik B, Schreek S et al. (2006). Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood.*108(2): 493—500.
25. Grenda DS, Murakami M, Ghatak J et al. (2007). Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis. *Blood.*110(13): 4179—4187.
26. Person RE, Li FQ, Duan Z et al. (2003). Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet.*34(3): 308—312.
27. Ward AC, van Aesch YM, Gits J et al. (1999). Novel point mutation in the extracellular domain of the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptor in a case of severe congenital neutropenia hyporesponsive to G-CSF treatment. *J Exp Med.* 190(4): 497—507.
28. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G et al. (2007). HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet.*39(1): 86—92.
29. Boxer LA, Newburger PE. (2007). A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer.*49(5): 609—614.
30. Shimamura A. (2006). Shwachman-Diamond syndrome. *Semin Hematol.*43(3): 178—188.
31. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ et al. (1998). X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet.* 19(1): 32—38.
32. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C et al. (2009). Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet.*41(1): 106—111.
33. Pannicke U, Honig M, Hess I et al. (2009). Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet.*41(1): 101—105.
34. Barth PG, Valianpour F, Bowen VM et al. (2004). X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet A.*126A(4): 349—354.
35. Barbosa MD, Barrat FJ, Tchernev VT et al. (1997). Identification of mutations in two major mRNA isoforms of the Chediak-Higashi syndrome gene in human and mouse. *Hum Mol Genet.*6(7): 1091—1098.
36. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE et al. (2004). Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet.*75(1): 122—127.
37. Me'nasche G, Pastural E, Feldmann J et al. (2000). Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Nat Genet.*25(2): 173—176.
38. Jung J, Bohn G, Allroth A et al. (2006). Identification of a homozygous deletion in the AP3B1 gene causing Hermansky—Pudlak syndrome, type 2. *Blood.*108(1): 362—369.
39. Bohn G, Allroth A, Brandes G et al. (2007). A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med.*13(1): 38—45.
40. Hermanns P, Tran A, Munivez E et al. (2006). RMRP mutations in cartilage-hair hypoplasia. *Am J Med Genet A.*140(19): 2121—2130.
41. Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J. (2002). Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin Hematol.*39(2): 107—112.

42. Rosenberg PS, Alter BP, Link DC et al. (2008). Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol.*140(2): 210—213.
43. Beekman R, Valkhof MG, Sanders MA et al. (2012). Sequential gain of mutations in severe congenital neutropenia progressing to acute myeloid leukemia. *Blood.*119: 5071—5077.

«Neutropenia in pediatric practice», American Academy of Pediatrics (March 2013)

1. Atallah E, Schiffer CA. (2006). Granulocyte transfusion. *Curr Opin Hema-tol.*13: 45—49
2. Baehner RL. (2007). Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *Up-ToDate.* Available at: www.uptodate.com
3. Bertuch AA, Strother D. (2007). Fever in children with non-chemotherapy-induced neutropenia. *UpToDate.* Available at: www.uptodate.com
4. Bertuch AA, Strother D. (2007). Management of fever in children with non-chemotherapy-induced neutropenia. *UpToDate.* Available at: www.uptodate.com
5. Beutler E, West C. (2005). Hematologic differences between African-American and whites: the roles of iron deficiency and alpha-thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular vol-ume. *Blood.*106: 740—745.
6. Boxer LA. (2003). Neutrophil abnormalities. *Pediatr Rev.* 24: 52—62. Boxer LA, Stein S, Buckley D, Bolyard AA, Dale DC. (2006). Strong evidence for autosomal dominant inheritance of severe congenital neutropenia associated with ELA2 mutations. *J Pediatr.*148: 633—636.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. (1997). 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis.*25: 551—573.
8. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G et al. (2007). HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet.*39: 86—92.
9. Lehrnbecher T, Welte K. (2002). Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol.*116: 28—56.
10. Palmblad JEW, von dem Borne AEG Jr. (2002). Idiopathic, immune, infectious and idiosyncratic neutropenias. *Semin Hematol.* 39: 113—120.
11. Skokowa J, Germeshausen M, Zeidler C, Welte K. (2007). Severe congenital neutropenia: inheritance and pathophysiology. *Curr Opin Hematol.*14: 22—28.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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.

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 (титульної) 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 (рисунок, 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 і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія



від 45 кг*



від 15 кг*



від 5 до 15 кг*



*Примітка: вага тіла залежить від віку та статі дитини. Для визначення ваги тіла дитини зверніться до лікаря.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто,
незалежно від зросту

- ▶ Доведена ефективність препарату щодо оригінального засобу¹
- ▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{1,2,3,4,5}

Азимед® (азитромицин) – це антибіотик широкого спектру дії, який ефективно бореться з бактеріальними інфекціями. Азимед® (азитромицин) показав свою ефективність у лікуванні інфекцій дихальних шляхів, отитів, синуситів, фарингітів, тонзилітів, бронхітів, пневмонії, інфекцій шкіри та м'язів, інфекцій сечових шляхів, інфекцій статевих органів, інфекцій кісток та суглобів, інфекцій внутрішніх органів, інфекцій очей, інфекцій вуха, інфекцій носа, інфекцій гортані, інфекцій ротоглотки, інфекцій носоглотки, інфекцій ротоглотки, інфекцій носоглотки, інфекцій ротоглотки, інфекцій носоглотки.

1. Азимед® 450 мг 1 раз на день.
2. Азимед® 150 мг 1 раз на день.
3. Азимед® 50 мг 1 раз на день.
4. Азимед® 150 мг 1 раз на день.
5. Азимед® 450 мг 1 раз на день.
6. Азимед® 150 мг 1 раз на день.
7. Азимед® 50 мг 1 раз на день.
8. Азимед® 150 мг 1 раз на день.
9. Азимед® 450 мг 1 раз на день.
10. Азимед® 150 мг 1 раз на день.
11. Азимед® 50 мг 1 раз на день.
12. Азимед® 150 мг 1 раз на день.

Азимед® (азитромицин) – це антибіотик широкого спектру дії, який ефективно бореться з бактеріальними інфекціями. Азимед® (азитромицин) показав свою ефективність у лікуванні інфекцій дихальних шляхів, отитів, синуситів, фарингітів, тонзилітів, бронхітів, пневмонії, інфекцій шкіри та м'язів, інфекцій сечових шляхів, інфекцій статевих органів, інфекцій кісток та суглобів, інфекцій внутрішніх органів, інфекцій очей, інфекцій вуха, інфекцій носа, інфекцій гортані, інфекцій ротоглотки, інфекцій носоглотки, інфекцій ротоглотки, інфекцій носоглотки.

Для отримання інформації зверніться до лікаря або фармацевта.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arteriум.ua



ANTIBIOTIC RESISTANCE



3rd INTERNATIONAL CONGRESS

NOVEMBER, 14–15, 2020
UKRAINE, KYIV, VELYKA ZHYTOMYRSKA STREET, 33,
CHAMBER PLAZA

ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM