

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

# ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

1(113)/2021

Передплатний індекс 09850

---

**MODERN PEDIATRICS. UKRAINE**



**СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА**

**КИЇВ 2021**

# ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

квітень

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)

27

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



## «ГалMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, 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:

- VI спеціалізована експозиція «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

ВИСТАВКОВИЙ СЕЗОН®  
**30 Гал-ЕКСПО**  
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2949112, 2949113

[www.galexpo.com.ua/galmed](http://www.galexpo.com.ua/galmed)  
[www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](https://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)



# ПЕРЕМОЖНА СИЛА

100% морської води  
для м'якого промивання носа



**ВИБІР РОКУ\***

\* «Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» є переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2020 рр.

Реклама медичних виробів. «Хьюмер 050 Гіпертонічний», «Хьюмер 150 для дорослих», «Хьюмер 150 для дітей». Декларації відповідності №Н050/01/UA, №Н150/01/UA. Виробник: «Лабораторіє УРГО», Франція. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Є протипоказання. DMUA.HUM.20.05.02



Проскануй  
та дізнайся  
більше!

# 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. (Vinnytsia, Ukraine)  
Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)  
Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)  
Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)  
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)  
Yspayeva 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)  
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 ПП 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 17.02.2021

Passed for printing 19.02.2021

### 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](mailto: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.19.02/01 from 19.12.2021  
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, 2021  
© Bakhtiyarova D.O., 2021

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal was indexed and/or presented in: Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

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

**Kyiv 2021**

## СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

## СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

### Шеф-редактор

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

### Головний редактор

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

**Валуліс 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 проєкту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)  
Аряев М.І. (Одеса, Україна)  
Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)  
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)  
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)  
Вайделієне Л. (Каунас, Литва)  
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)  
Волоха А.П. (Київ, Україна)  
Гепше Н.А. (Москва, Росія)  
Горovenko 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)

Козьявкін 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)  
Мазур А. (Варшава, Польща)  
Марушко Ю.В. (Київ, Україна)  
Мізерницький Ю.Л. (Москва, Росія)  
Моїсеєнко 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)  
Пилософф 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)  
Урбонас В. (Вільнюс, Литва)  
Усоніс В. (Вільнюс, Литва)  
Хаджипанаїс А. (Нікосія, Кіпр)  
Хусайн Ш. (Лондон, Велика Британія)  
Чернишов В.П. (Київ, Україна)  
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)  
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)  
Шишко Г.А. (Мінськ, Білорусь)  
Шуцько 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 17.02.2021, протокол №02

Підписано до друку 19.02.2021

### 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](mailto: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. № 19.02/01 від 19.02.2021  
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, 2021

© Бахтіярова Д.О., 2021

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, «Джерело».

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» надається DOI

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

**Київ 2021**

**СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ.  
УКРАЇНА**

Науково-практичний педіатричний журнал

**СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ.  
УКРАИНА**

Научно-практический педиатрический журнал

**MODERN PEDIATRICS.  
UKRAINE**

Scientific and Practical Journal

1(113)/2021

**ЗМІСТ**

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Антипкін Ю.Г., Марушко Р.В., Дудіна О.О.  
**Еволюція малюкової смертності в Україні**

Майданник В.Г., Мітюряєва І.О.,  
Гнилокурєнко Г.В., Кривонос Ю.М.,  
Бурлай В.Г., Качалова О.С., Шевченко Т.А.  
**Формування груп ризику з урахуванням  
інтервалу QT й QT-коригованого у дітей,  
хворих на цукровий діабет 1 типу**

Тесленко М.Ю.  
**Етіологічна структура гострих кишкових  
інфекцій у дітей та аналіз тяжкості клінічних  
проявів захворювання залежно від збудника**

Поцюрко С.О., Добрянський Д.О., Секретар Л.Б.  
**Прогностична цінність  
концентрації NT-proBNP  
у сироватці крові значно недоношених  
немовлят щодо гемодинамічної значущості  
відкритої артеріальної протоки**

Усачова О.В., Сіліна Є.А., Пахольчук Т.М.,  
Конакова О.В., Дралова О.А., Курочкіна Т.І.,  
Денисенко І.Г., Шевченко Р.Л.  
**Вроджена цитомегаловірусна інфекція:  
передумови для розвитку;  
клінічний випадок; труднощі лікування**

Шевченко Н.С., Богмат Л.Ф., Хаджинова Ю.В.  
**Стан кісткової тканини в дітей з ювенільним  
ідіопатичним артритом**

**ОГЛЯДИ**

Абатуров О.Є., Товарницька А.О.  
**Прогностичне значення  
впливу мікроРНК грудного молока  
на імунну відповідь новонароджених  
із затримкою внутрішньоутробного  
розвитку**

Мочульська О.М., Косовська Т.М.  
**Системна терапія алергодерматозів  
у дітей (огляд літератури)**

**CONTENT**

**ORIGINAL ARTICLES**

6 *Antipkin Yu.G., Marushko R.V., Dudina E.A.*  
**Evolution of infant mortality in Ukraine**

15 Maidannik V.G., Mituriayeva I.O.,  
Gnyloskurenko G.V., Kryvonos Y.M.,  
Burlay V.G., Kachalova O.S., Shevchenko T.A.  
**Formation of risk groups based on the QT  
interval and the corrected QT interval  
in children with type 1 diabetes**

22 *Teslenko M.Yu.*  
**Etiological structure of acute gastrointestinal  
infections in children and analysis of their clinical  
features depending on etiology**

28 *Potsiurko S.O., Dobryansky D.O., Sekretar L.B.*  
**Predictive value of serum NT-proBNP  
concentrations for assessment  
hemodynamically significant patent  
ductus arteriosus  
in very preterm infants**

37 *Usachova E.V., Silina E.A., Pakholchuk T.N.,  
Konakova O.V., Dralova A.A., Kurochkina T.I.,  
Denisenko I.G., Shevchenko R.L.*  
**Congenital cytomegalovirus infection:  
background for manifestation; clinical case;  
difficulties of treatment**

45 *Shevchenko N.S., Bogmat L.F., Khadzhinova Yu.V.*  
**Bone condition in children with juvenile  
idiopathic arthritis**

**REVIEWS**

53 *Abaturov O.E., Tovarnytska A.O.*  
**Prognostic significance  
of the breast milk microRNA impact  
on the immune response of a newborn  
with intrauterine growth retardation**

62 *Mochulska O.M., Kosovska T.M.*  
**Systemic therapy of allergic dermatosis  
in children (literature review)**

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

*Кривопустов С.П.*  
**Lactobacillus reuteri DSM 17938 та вітамін D3 при поширених клінічних проблемах дітей грудного віку**

## ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

*Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Горянська М.Г.*  
**Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії**

## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Позалікарняна пневмонія у дітей старше 1 місяця. Клінічна настанова, заснована на доказах (Закінчення)**

## CLINICAL CASE

68 *Kryvopustov S.P.*  
**Lactobacillus reuteri DSM 17938 and vitamin D3 in common clinical problems of infants**

## PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

74 *Shadrin O.H., Haiduchyk H.A., Horianska M.H.*  
**Vitamin D Status in Young Children with Gastrointestinal Manifestations of Food Allergy**

## THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

82 **Community-acquired pneumonia in children older than 1 month of age. Evidence-based Clinical Guidelines (Final part)**

## 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**

УДК 312.2-053.36"477"

**Ю.Г. Антипкін, Р.В. Марушко, О.О. Дудіна****Еволюція малюкової смертності в Україні**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 6-14. doi 10.15574/SP.2021.113.6

**For citation:** Antipkin YuG, Marushko RV, Dudina EA. (2021). Evolution of infant mortality in Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 6-14. doi 10.15574/SP.2021.113.6

Упродовж останніх десятиріч в Україні набули стійкого характеру сформовані в попередній період несприятливі показники відтворення населення, стану здоров'я жінок і дітей, одним із інтегративних показників яких є смертність дітей першого року життя. Показник малюкової смертності є чутливим індикатором загального санітарного та соціально-економічного благополуччя країни, стратегічним показником стану здоров'я і виживання дітей, рівня і якості медико-соціальної допомоги, ефективності роботи акушерської і педіатричної служб.

**Мета** — вивчити, проаналізувати, визначити загальні й регіональні особливості стану, динаміки малюкової смертності та її складових в Україні.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз і оцінку динаміки малюкової смертності в Україні за період 1990–2019 рр. у розрізі регіонів та окремих станів за даними державної і галузевої статистики, перинатального аудиту відповідно до методики ВООЗ «MATRIX-BABIES». Застосовано методи системного підходу, статистичний, графічний зображення.

**Результати.** Встановлено, що несприятлива демографічна ситуація в Україні супроводжується все ще високим при позитивній тенденції рівнем смертності дітей першого року життя — 12,8‰ у 1990 р. і 7,0‰ у 2019 р. (темп убутку — 30,9%), виявлена пряма залежність коефіцієнтів малюкової смертності від показників загальної народжуваності ( $r=0,340$ ) та захворюваності дітей першого року життя ( $r=0,888$ ) при перевищенні смертності до 1 року серед хлопчиків порівняно з дівчатками (ВШ з 95% ДІ 1,1 (1,0–1,2)). Відносно низькі, нижчі за середні по Україні, утримуються показники малюкової смертності у Вінницькій, Волинській, Київській, Львівській, Полтавській, Тернопільській, Хмельницькій областях і м. Києві, а вищі за середні — у Дніпропетровській, Донецькій, Закарпатській і Харківській областях.

Зниження загального показника малюкової смертності відбулося за рахунок позитивної динаміки усіх її компонентів — ранньої неонатальної (5,8‰ — у 1990 р., 3,04‰ — у 2019 р.), неонатальної (7,3‰ і 4,57‰) та постнеонатальної смертності (5,7‰ і 2,52‰ відповідно) при інтенсивному зниженні постнеонатальної смертності (темп убутку — 55,8%).

Проте існують сумніви, що зареєстровані дані неонатальної смертності, як і в цілому малюкової, реальні, оскільки, за даними перинатального аудиту відповідно до методики «MATRIX-BABIES» виявлено недооблік ранньої неонатальної смертності — зниження її реального рівня в цілому у 2,1–2,3 раза. Показано, що коефіцієнт малюкової смертності знизився від усіх основних причин смертності при більш прискорених темпах зменшення малюкових втрат від екзогенних, керованих причин — хвороб органів дихання (темп убутку — 83,7%), інфекційних та паразитарних хвороб (темп убутку — 80,7%). При цьому ключовими причинами смертності дітей першого року життя упродовж усього періоду спостереження залишаються окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (52,8–38,4 на 10000 народжених живими), а також природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (38,6–17,2 на 10000 народжених живими). Встановлено, що на тлі зменшення малюкових втрат у структурі малюкової смертності на 43,2% збільшилася частка смертності від окремих станів перинатального періоду при суттєвому зменшенні частки втрат від екзогенних причин смертності — хвороб органів дихання (на 66,7%), деяких інфекційних та паразитарних хвороб (на 57,8%).

**Висновки.** У цілому, незважаючи на позитивну динаміку усіх складових малюкової смертності, рівень її характеризує виражене відставання від розвинених країн. За даними рейтингу країн світу станом на 2018 р., Україна посідає 61-ше місце серед 193 країн світу і адміністративних територій без державного статусу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** малюкова смертність, захворюваність новонароджені, діти першого року життя.

**Evolution of infant mortality in Ukraine***Yu.G. Antipkin, R.V. Marushko, E.A. Dudina*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Over the past decades in Ukraine, the unfavorable indicators of population reproduction, the state of health of women and children, acquired in the previous period, have become persistent, one of the integrative indicators of which is the mortality of children under one year of age. The infant mortality rate is a sensitive indicator of the general sanitary and socio-economic well-being of the country, a strategic indicator of the health and survival of children, the level and quality of medical and social care, and the effectiveness of obstetric and pediatric services.

**Purpose** — to study, analyze and determine the general and regional features of the state and dynamics of infant mortality and its components in Ukraine.

**Materials and methods.** A retrospective analysis and assessment of the dynamics of infant mortality in Ukraine for the period 1990–2019 was carried out in the context of regions and separate states according to state and industry statistics, perinatal audit for the methodology of the WHO «MATRIX-BABIES». Methods of a systematic approach, statistical, graphic representation are applied.

**Results.** The study found that the unfavorable demographic situation in Ukraine is accompanied by a still high, with a positive trend, the mortality rate of children in the first year of life — 12.8‰ in 1990, and 7.0‰ in 2019 (loss rate — 30.9%), a direct dependence of infant mortality rates on indicators of total fertility ( $r=0.340$ ) and morbidity in children in the first year of life ( $r=0.888$ ) was found with an excess of mortality under 1 year in boys compared with girls (OR with 95% CI 1.1 (1.0–1.2)). Infant mortality rates are relatively low, below the average for Ukraine, in Vinnitsa, Volyn, Kyiv, Lviv, Poltava, Ternopil, Khmelnytsky regions and City Kyiv, and above average — in Dnepropetrovsk, Donetsk, Transcarpathian, Kharkiv regions.

The decrease in the overall infant mortality rate was due to the positive dynamics of all its components — early neonatal (5.8‰ in 1990, 3.04‰ in 2019), neonatal (7.3‰, 4.57‰) and postneonatal mortality (5.7‰, 2.52‰, respectively) with a more intensive decrease in postneonatal mortality (rate of decline — 55.8%). However, there are doubts that the registered data on neonatal mortality, as well as on infant mortality in general, are real, since according to the perinatal audit data, the «MATRIX-BABIES» method revealed an underestimation of early neonatal mortality — an underestimation of its real level in general by 2.1–2.3 times. It is shown that the infant mortality rate has decreased from all the main causes of mortality with a more accelerated rate of decrease in infant losses from exogenous, manageable causes — respiratory diseases (rate of decline — 83.7%), infectious and parasitic diseases (rate of decline — 80.7%). At the same time, the key causes of mortality in children under 1 year of age throughout the entire observation period remain separate conditions that arise in the perinatal period (52.8–38.4 per 10,000 live births) and congenital malformations, deformities, and chromosomal abnormalities (38.6–17.2 per 10,000 live births). It was found that against the background of a decrease in infant losses in the structure of infant mortality by 43.2%, the part of mortality from certain conditions of the perinatal period increased with a significant decrease in the part of losses from exogenous causes of death — respiratory diseases by 66.7%, some infectious and parasitic diseases by 57.8%.

**Conclusions.** In general, despite the positive dynamics of all components of infant mortality, its level characterizes a pronounced lag behind developed countries, and according to the rating of the countries of the world as of 2018, Ukraine ranks 61st among 193 countries of the world and administrative territories without state status.

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** infant mortality, morbidity, newborns, children in the first year of life.



## Еволюція младенчеської смертності в Україні

Ю.Г. Антипкин, Р.В. Марушко, Е.А. Дудина

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лукьянкової НАМН України», г. Київ

На протязі останніх десятиліть в Україні набули стійкого характеру сформовані в попередній період небагатоприятні показники народності населення, стану здоров'я жінок і дітей, одним з інтегративних показників яких є смертність дітей першого року життя. Показник младенчеської смертності є чутливим індикатором загального санітарного і соціально-економічного благополуччя країни, стратегічним показником стану здоров'я і виживання дітей, рівня і якості медико-соціальної допомоги, ефективності роботи акушерської і педіатричної служб.

**Цель** — вивчити, проаналізувати, визначити загальні і регіональні особливості стану, динаміки младенчеської смертності і її складових в Україні.

**Матеріали і методи.** Проведено ретроспективний аналіз і оцінку динаміки младенчеської смертності в Україні за період 1990–2019 рр. в розрізі регіонів і окремих станів за даними державної і галузевої статистики, перинатального аудиту згідно методики ВОЗ «MATRIX-BABIES». Застосовано методи системного підходу, статистичний, графічний зображення.

**Результати.** Встановлено, що небагатоприятна демографічна ситуація в Україні супроводжується все ще високим при позитивній тенденції рівнем смертності дітей першого року життя — 12,8‰ в 1990 р. і 7,0‰ в 2019 р. (темп зменшення — 30,9%); виявлено пряма залежність коефіцієнтів младенчеської смертності від показників загальної народності ( $r=0,340$ ) і захворюваності дітей першого року життя ( $r=0,888$ ) при збільшенні смертності до 1 року у хлопчиків порівняно з дівочками (ОШ з 95% ДІ 1,1 (1,0–1,2)). Відносно низькі, нижче середніх по Україні, утримуються показники младенчеської смертності в Вінницькій, Волинській, Київській, Львівській, Полтавській, Тернопільській, Хмельницькій областях і г. Києві, а вище середніх — в Дніпропетровській, Донецькій, Закарпатській і Харківській областях.

Зменшення загального показника младенчеської смертності відбулося за рахунок позитивної динаміки всіх її складових — ранньої неонатальної (5,8‰ — в 1990 р., 3,04‰ — в 2019 р.), неонатальної (7,3‰ і 4,57‰) і постнеонатальної смертності (5,7‰ і 2,52‰ відповідно) при більш інтенсивному зменшенні постнеонатальної смертності (темп зменшення — 55,8%).

Однак існують сумніви, що зареєстровані дані неонатальної смертності, як і в цілому младенчеської, реальні, так як, за даними перинатального аудиту згідно методики «MATRIX-BABIES», виявлено недооцінку ранньої неонатальної смертності — заниження її фактичного рівня в цілому в 2,1–2,3 рази. Показано, що коефіцієнт младенчеської смертності знизився від усіх основних причин смертності при прискорених темпах зменшення младенчеських втрат від екзогенних, управлінських причин — захворювань органів дихання (темп зменшення — 83,7%), інфекційних і паразитарних захворювань (темп зменшення — 80,7%). При цьому основними причинами смертності дітей першого року життя на протязі всього періоду спостереження залишаються окремі стани, що виникають в перинатальному періоді (52,8–38,4 на 10000 народжених живими) і вроджених пороку розвитку, деформацій і хромосомних аномалій (38,6–17,2 на 10000 народжених живими). Встановлено, що на фоні зменшення младенчеських втрат в структурі младенчеської смертності на 43,2% збільшилась частота смертності від окремих станів перинатального періоду при суттєвому зменшенні частоти втрат від екзогенних причин смертності — захворювань органів дихання (на 66,7%), деяких інфекційних і паразитарних захворювань (на 57,8%).

**Висновки.** В цілому, незважаючи на позитивну динаміку всіх складових младенчеської смертності, рівень її характеризує виражене відставання від розвинутих країн. По даним рейтингу країн світу на 2018 р., Україна займає 61-е місце серед 193 країн світу і адміністративних територій без державного статусу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Хельсінської Декларації. Протокол дослідження затверджено Локальним етичним комітетом вказаних у роботі установ. При проведенні досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** младенчеська смертність, захворюваність, новонароджені, діти першого року життя.

## Вступ

Значні соціально-економічні процеси, зумовлені значною зміною державних, громадсько-політичних і господарських структур, тривалими воєнними діями, зумовили сталіший характер сформованих у попередній період тенденцій погіршення стану здоров'я жінок і дітей, одним з інтегративних показників якого є смертність дітей першого року життя.

Малюкова смертність є стратегічним показником стану здоров'я і виживання дітей, одним з найчутливіших індикаторів загального санітарного та соціально-економічного благополуччя країни, доступності і якості медичної допомоги та характеристикою ефективності і справедливості в забезпеченні державними послугами [4]. В Україні цей показник входить до переліку моніторингових показників Кабінету Міністрів України, використовуваних для оцінки рівня соціально-економічного розвитку регіонів.

Малюкова смертність має надзвичайно важливе значення для характеристики демографічних процесів. Кожний випадок малюкових втрат спричиняє для держави і суспільства в цілому непрожиті і «непрацьовані» життя і на 2,2–2,3% ско-

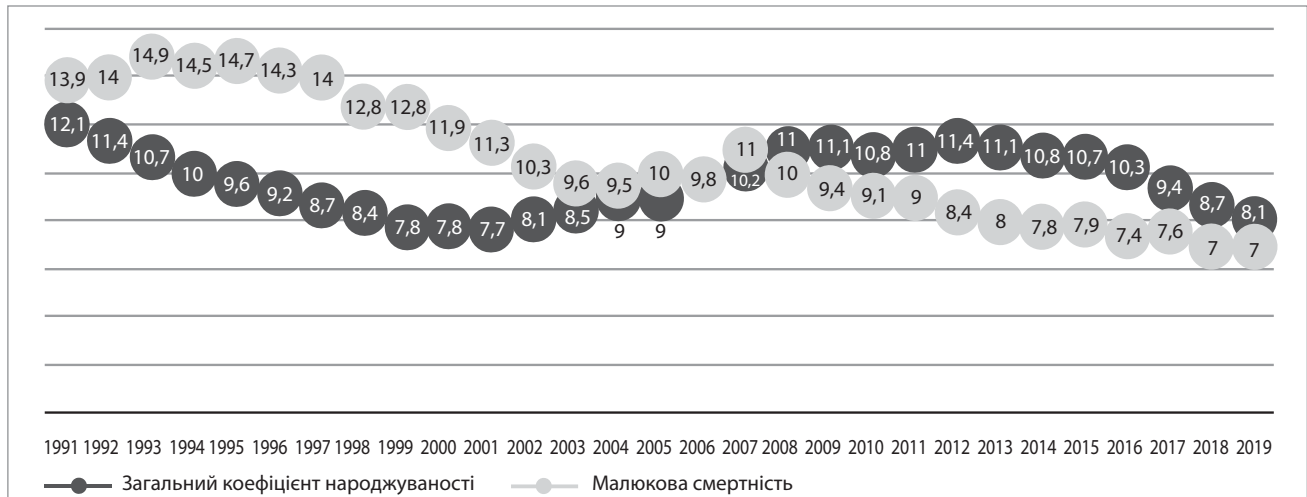
рочує участь кожного покоління в процесі суспільного виробництва [3,8]. Смертність дітей першого року життя розглядається Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ) разом із такими показниками, як величина внутрішнього валового продукту та загальні витрати на охорону здоров'я. Проблема зменшення рівня малюкової смертності набуває особливої значущості в сучасний період при скороченні чисельності населення на тлі надвисокої смертності при низькому рівні народжуваності. За даними Інституту демографії Національної академії наук України, у 2026 р. загальна кількість населення країни скоротиться до 36 млн, а у 2050 р. — до 34,8 млн осіб [9,10].

Недарма основною проблемою третього тисячоліття ВОЗ вважає дитячу та материнську смертність [2,12].

**Мета** дослідження — вивчити, проаналізувати, визначити загальні і регіональні особливості стану, динаміки малюкової смертності та її складових в Україні.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз і оцінку динаміки малюкової смертності в Україні за



**Рис. 1.** Порівняльна характеристика загального показника народжуваності (% наявного населення) та малюкової смертності (% народжених живими), 1991–2019 рр., Україна

період 1990–2019 рр. у розрізі регіонів та окремих станів за даними державної і галузевої статистики, перинатального аудиту відповідно до методики ВООЗ «MATRIX-BABIES». Застосовано методи системного підходу, статистичний, графічного зображення.

### Результати дослідження та їх обговорення

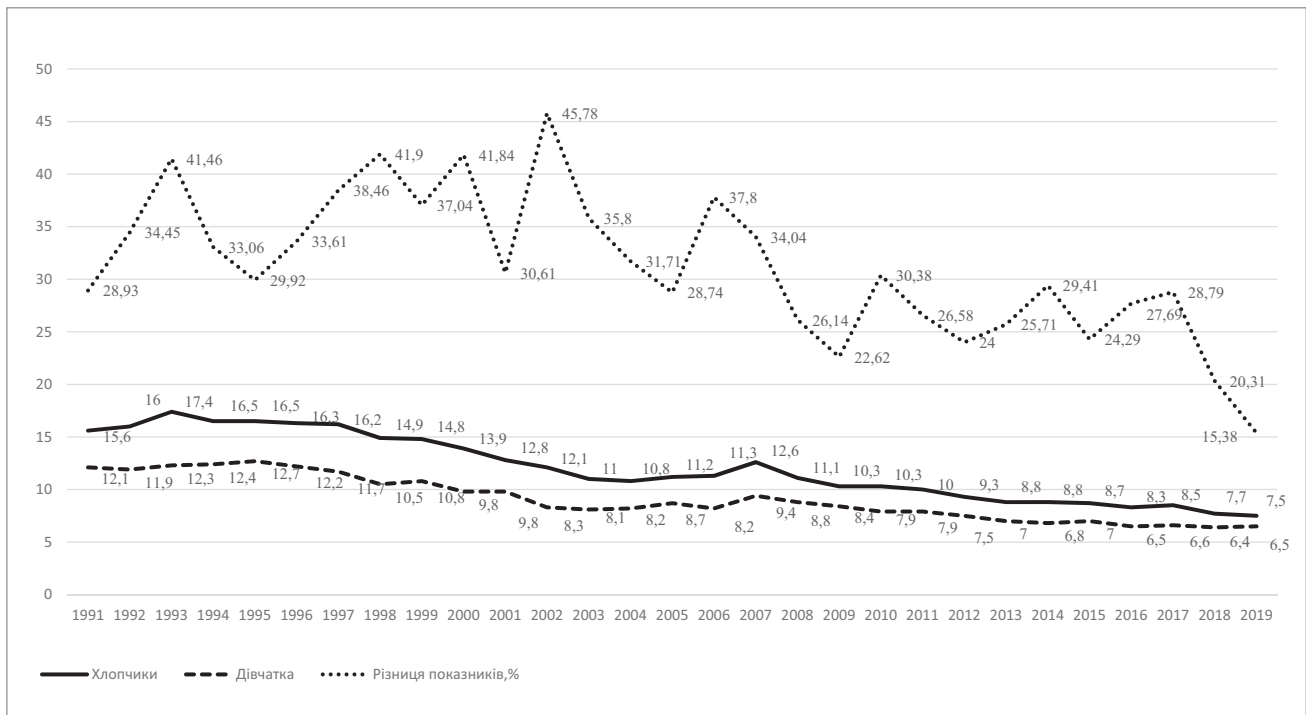
Стан здоров'я і демографічні процеси тісно взаємопов'язані. В Україні упродовж останніх трьох десятиріч утримується несприятлива демографічна ситуація – скорочення чисельності населення унаслідок надвисокої смертності при низькій народжуваності та очікуваній тривалості життя. За період суверенності України кількість живонароджених немовлят скоротилася у 2 рази – з 630,9 тис. у 1991 р. до 308,9 тис. у 2019 р. Динаміка загального коефіцієнта народжуваності мала нелінійний характер – різке погіршення в перше десятиріччя незалежності України (12,1% наявного населення – у 1991 р., 7,7% – у 2001 р.) з тенденцією до його зростання (9,0% – у 2005 р., 11,4% – у 2012 р.) і подальшою тенденцією до погіршення (10,8% – у 2015 р., 8,7% – у 2018 р., 8,1% – у 2019 р.). У 1990 р. відмічався найнижчий за весь радянський період рівень показника смертності дітей першого року життя (12,8% народжених живими). Соціально-економічні негаразди, пов'язані з розпадом Радянського Союзу, вплинули на збільшення рівня малюкової смертності до 14,9% народжених живими у 1993 р. [5]. У подальшому при загальній тенденції до зниження малюкової смертності тренд її динаміки в різні періоди був неоднаковим. За період 1993–2004 рр. темп убутку малюкової смертності при лінійному характері

її динаміки становив 36,2% (14,9% – у 1994 р., 9,5% – у 2004 р.). Подальша тенденція до збільшення малюкової смертності до 10,0% у 2005 р. і 9,5% у 2006 р., імовірно, зумовлена підготовкою служби охорони материнства і дитинства до критеріїв ВООЗ стосовно визначення перинатального періоду та реєстрації перинатальної смертності. Негативна динаміка малюкових втрат утримувалася і в перші два роки після переходу України на критерії ВООЗ щодо визначення перинатального періоду та реєстрації перинатальної смертності (11,0% і 10,0% – у 2007 р. і 2008 р. відповідно, з подальшою тенденцією до зниження (9,4% – у 2009 р., 8,4% – у 2012 р., 7,9% – у 2015 р., 7,0% – у 2018–2019 рр.), (рис. 1).

Позитивну динаміку при все ще високому показнику мав і рівень загальної захворюваності дітей першого року життя (2018,8% дітей першого року життя – у 2000 р., 1393,1% – у 2019 р., темп убутку – 30,9%).

Проведений у ході дослідження кореляційно-регресійний аналіз коефіцієнтів загальної народжуваності з коефіцієнтами малюкової смертності показав їх прямий помірний зв'язок ( $r=0,340$ ). Прямий високої сили зв'язок спостерігався між показниками захворюваності дітей першого року життя і рівнем малюкової смертності ( $r=0,888$ ).

Незважаючи на в цілому позитивну динаміку показника малюкової смертності за період незалежності України (13,9% – у 1991 р., 7,0% – у 2019 р., темп убутку – 49,6%), відмічалося виражене відставання цього показника від розвинених країн. Так, за даними рейтингу країн світу станом на 2018 р., Україна посіла 61-ше місце серед 193 країн світу та адміністра-



**Рис. 2.** Динаміка коефіцієнтів малюкової смертності серед хлопчиків і дівчаток (%о народжених живими) і різниця показників у %, Україна, 1991–2019 рр.

тивних територій без державного статусу [1]. За цей період показники малюкової смертності були значно нижчими, ніж в Україні, у країнах Європи: Словенії – 1,7%о, Естонії – 2,1%о, Чехії – 2,6%о, Білорусі – 2,8%о, Литві – 3,5%о, Латвії – 3,6%о.

Упродовж періоду спостереження відмічалось стабільне перевищення смертності до 1 року серед хлопчиків порівняно з дівчатками (рис. 2).

Така ситуація, можливо, зумовлена біологічними особливостями організму хлопчиків і дівчаток [11]. При цьому темп убутку малюкових втрат хлопчиків був вищим, ніж дівчаток – 51,9% і 46,2% відповідно при нелінійному характері їх динаміки. Зменшилася і різниця показників смертності хлопчиків і дівчаток – з 28,93% у 1991 р. до 15,38% у 2019 р. (ВШ з 95% ДІ 1,1 (1,0–1,2) при максимальному рівні 45,78% у 2003 р.

Перевищення смертності хлопчиків було характерним для більшості регіонів, за винятком Івано-Франківської, Херсонської, Хмельницької і Чернівецької областей, де у 2019 р. малюкові втрати дівчаток перевищували втрати хлопчиків.

Показник малюкової смертності значно різнився по регіонах України, що пов'язано з клімато-географічними, економічними, соціальними умовами життя та доступністю і якістю медичної допомоги. Діапазон коливань малюкової смертності в регіональному розрізі упродовж останніх років збільшився і у 2019 р. сягав 2,4-разової величини при 1,6%о народжених живими – у 1990 р., 1,9%о – у 2000 р. і 1,7%о – у 2010 р. (табл. 1).

У цілому упродовж майже всього періоду спостереження нижчі за середні по Україні показники малюкової смертності відмічалися у Вінницькій, Волинській, Київській, Миколаївській, Полтавській, Тернопільській, Хмельницькій областях та м. Києві, а вищі за середні – у Дніпропетровській, Донецькій, Закарпатській і Харківській областях.

Зменшення рівня малюкових втрат за 30-річний період спостерігалось в усіх регіонах. Вищі темпи скорочення цього показника (темпер убутку – 60–67,7%) відмічалися в Київській, Івано-Франківській, Запорізькій і Луганській областях.

Позитивна динаміка рівня малюкової смертності зумовлена зниженням рівнів усіх її компонентів – ранньої неонатальної, неонатальної і постнеонатальної смертності. Крива динаміки малюкової смертності визначила характер і динаміку ранньої неонатальної, неонатальної і постнеонатальної смертності (рис. 3).

Зниження загального показника малюкової смертності (12,8%о – у 2000 р., 11,9%о – у 2000 р., 7,0%о – у 2018–2019 рр.) відбулося за рахунок позитивної динаміки ранньої неонатальної (5,8%о – у 1990 р., 3,04%о – у 2019 р., темп

Таблиця 1

Динаміка коефіцієнта малюкової смертності в розрізі регіонів, 1990–2019 рр., ‰ народжених живими

Адміністративна територія	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2019	Темп убутку 2019/1990, %
Україна	12,5	14,7	11,9	10,0	10,3	7,9	7,0	44,0
АР Крим	12,2	14,0	11,4	8,7	8,8	н.д.	н.д.	н.д.
Область								
Вінницька	10,4	12,3	9,9	9,2	8,4	7,2	7,6	26,9
Волинська	11,0	14,3	11,5	8,3	8,2	6,3	7,5	31,8
Дніпропетровська	13,0	14,6	12,7	10,1	9,7	8,5	8,1	37,7
Донецька	12,1	16,2	13,9	11,4	11,9	8,7	8,2	32,2
Житомирська	14,5	13,0	10,4	9,6	9,1	7,3	6,6	54,5
Закарпатська	12,6	12,5	9,4	12,0	10,9	10,5	10,9	13,5
Запорізька	14,3	15,4	14,8	11,4	10,0	7,8	5,7	60,1
Івано-Франківська	15,9	19,3	13,7	12,5	10,3	6,8	6,2	61,0
Київська	13,5	11,4	9,0	7,2	7,0	5,4	4,5	66,7
Кіровоградська	11,2	13,9	11,7	11,2	10,6	9,3	7,6	32,1
Луганська	14,9	14,3	13,2	11,9	9,4	9,8	5,9	60,4
Львівська	12,8	14,8	12,2	8,5	9,2	8,2	6,6	48,4
Миколаївська	12,1	13,8	12,3	8,1	8,1	6,2	7,0	42,1
Одеська	13,5	16,5	13,7	11,0	9,1	8,2	7,0	48,1
Полтавська	12,7	11,1	7,9	8,8	6,0	5,8	6,3	50,4
Рівненська	12,1	17,2	13,7	10,7	9,2	8,5	8,5	29,7
Сумська	13,7	15,2	13,1	10,7	9,3	7,7	5,9	56,9
Тернопільська	11,4	13,7	12,3	8,8	8,2	7,5	6,2	45,6
Харківська	12,7	16,1	11,3	10,2	9,2	9,8	7,9	37,8
Херсонська	14,5	17,4	10,8	11,8	9,4	8,7	6,8	53,1
Хмельницька	12,9	12,5	12,0	7,9	7,5	8,3	6,6	48,8
Черкаська	10,9	13,4	10,6	10,5	10,0	7,5	7,7	29,3
Чернівецька	15,3	16,1	10,7	12,4	8,2	8,6	6,8	55,5
Чернігівська	10,1	15,1	13,2	12,4	8,1	8,3	7,3	27,7
Місто								
Київ	12,6	14,6	10,2	7,6	7,2	7,5	5,6	55,5
Севастополь	н.д.	16,0	10,9	8,4	8,6	н.д.	н.д.	н.д.

Примітка: н.д. – немає даних.

убутку – 47,6%), неонатальної (7,3‰, 4,57‰ і 37,4%) і постнеонатальної смертності (5,7‰, 2,52‰ і 55,8% відповідно).

За даними ВООЗ, ризик смертності дітей першого року життя найвищий (близько 60% усіх втрат) у перші 28 днів життя (неонатальний період). Нині в розвинутих країнах більшість (70–80%) демографічних втрат на першому році життя концентрується саме у неонатальному періоді. В Україні питома вага немовлят, померлих протягом першого місяця життя, дорівнювала: 49,6–57,9% – у 1990–2006 рр.; 63,1% – у 2007 р.; 62,7% – у 2018 р.; 64,5% – у 2019 р.

У розрізі регіонів цей показник у 2019 р. становив: 47,37% – у Миколаївській; менше 60% – у Закарпатській, Запорізькій, Київській, Одеській, Полтавській; 75,56% – у Чернігівській; 76,86% – у Донецькій; 80% – у Львівській областях (рис. 4).

Суттєвий вплив на зміни показників неонатальної смертності має рання неонатальна смертність, яка настає в найскладніший

адаптаційний період життя дитини. Рівень ранньої неонатальної, як і неонатальної смертності значною мірою залежить від маси тіла при народженні. За даними ВООЗ, орієнтовний пропорційний показник ранньої неонатальної смертності серед немовлят із масою тіла при народженні понад 1500 г не повинен перевищувати 1,0‰ народжених живими. В Україні, за даними перинатального аудиту відповідно до методики «MATRIX-BABIES» при позитивній динаміці (3,61‰ – у 2001 р., 3,23‰ – у 2010 р., 1,47‰ – у 2019 р.) пропорційний показник ранньої неонатальної смертності серед немовлят із масою тіла при народженні понад 1500 г перевищує відповідний стандарт у 1,5 раза, що може бути зумовлено недоліками в наданні як акушерської допомоги до та під час пологів, так і неонатологічної допомоги [7].

Достовірність даних статистики щодо ранніх неонатальних втрат можна визначити за допомогою технології перинатального аудиту відповідно до «BABIES-MATRICA». Це один із

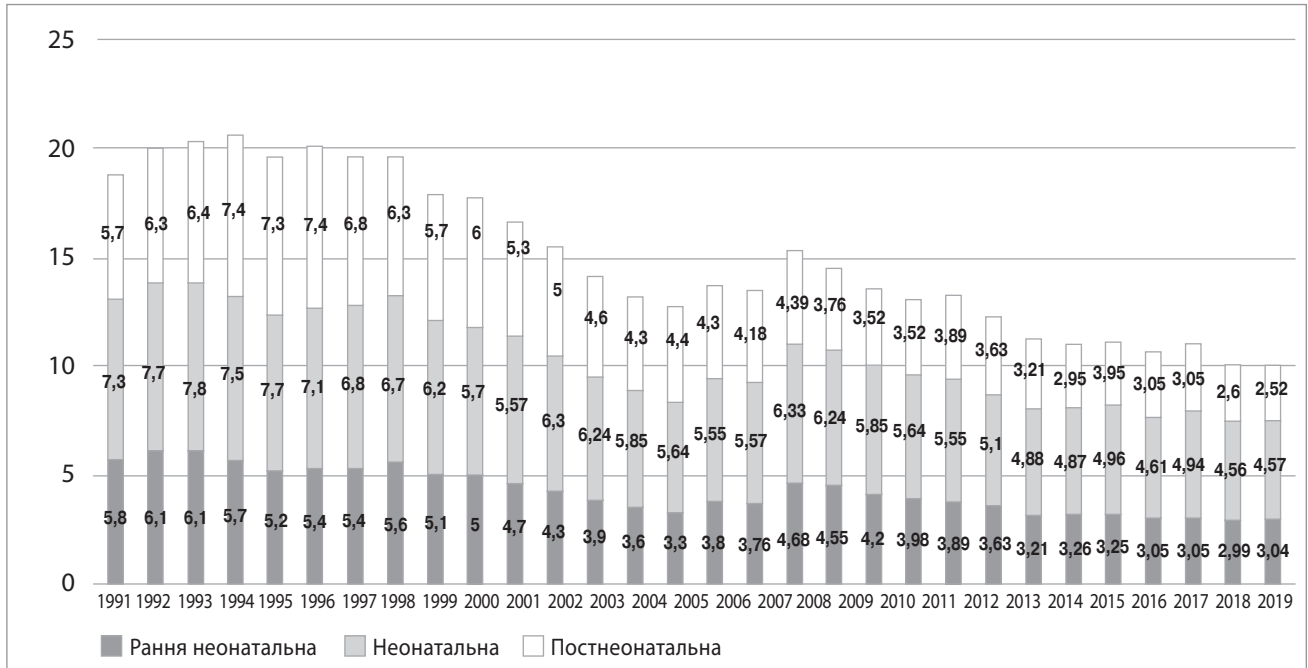


Рис. 3. Динаміка коефіцієнта малюкової смертності та її складових, Україна, 1990–2019 рр., ‰ народжених живими

методів оцінки достовірності обліку реального рівня ранньої неонатальної смертності в Україні та визначення її за умови відповідності структури народжених живими і мертвими за ваговими категоріями критеріям ВООЗ із цих питань. Недооблік у ранній неонатальній смертності – це частково не взяті до уваги втрати народжених живими і мертвими, тобто не зареєстровані народження (рис. 5).

За даними моніторингу стану здоров'я матері та дитини, проведеного Центром медичної статистики МОЗ України, за умови, що частка новонароджених з дуже малою масою тіла була реальною, пропорційний показник ранньої неонатальної смертності на 1000 народжених живими і мертвими збільшився упродовж

2001–2019 рр. у 2,1–2,3 рази. Така ситуація свідчить про недостатню достовірність реєстрації немовлят із дуже малою масою тіла при народженні за критеріями живонародження та мертвонародження, призводить до формування занижених даних про ранню неонатальну, неонатальну й малюкову смертність у країні і може спричинити деформацію пріоритетів у сфері охорони здоров'я [6].

На окремих адміністративних територіях рівень реального показника залишається вищим за фактичний у 3 рази і більше – у Миколаївській, Херсонській областях і м. Києві; у 2 рази і більше – у Вінницькій, Волинській, Житомирській, Закарпатській, Запорізькій, Івано-Франківській, Київській,

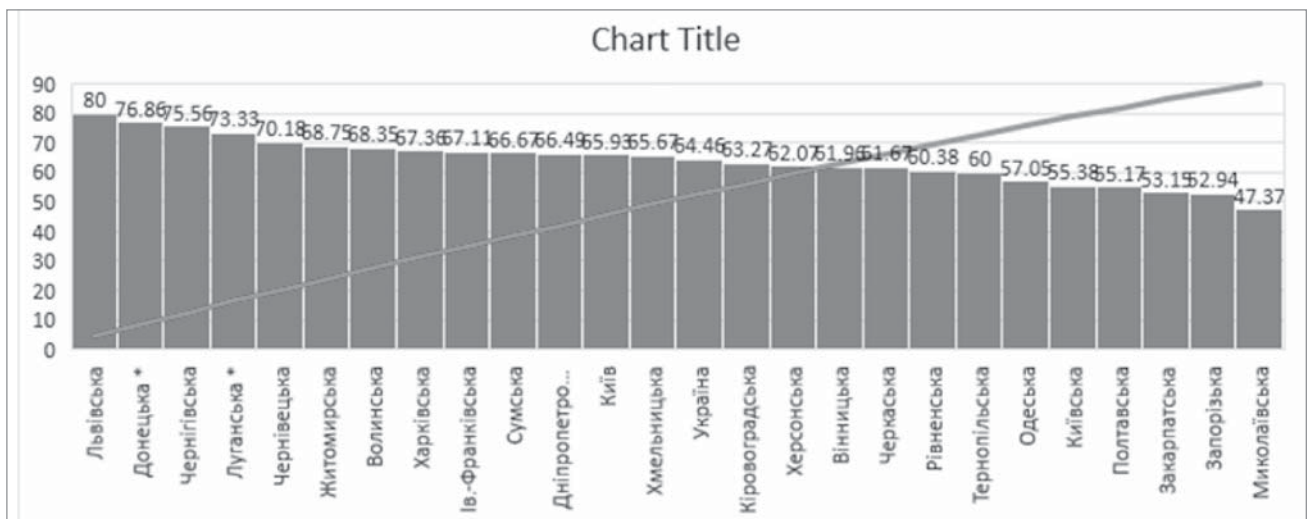
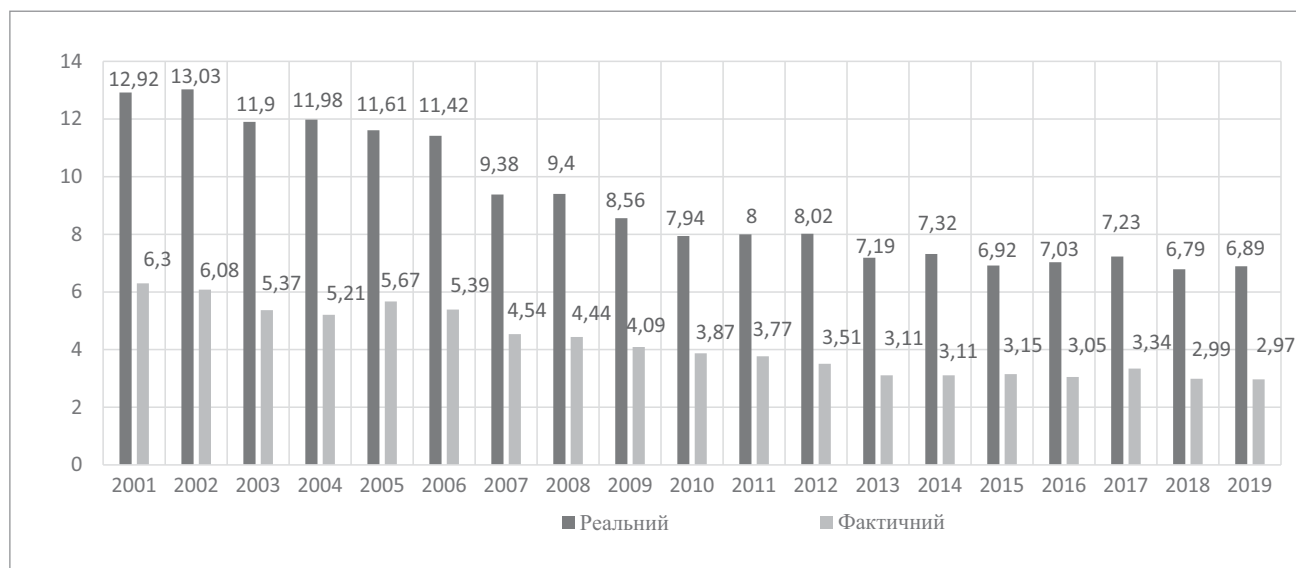


Рис. 4. Частка померлих у неонатальному періоді серед загальної кількості малюкових втрат, 2019 р.



**Рис. 5.** Порівняльна характеристика реального і фактичного рівнів ранньої неонатальної смертності, Україна, 2001–2019 рр., %о народжених живими

Таблиця 2

**Динаміка малюкової смертності від основних причин, Україна, 1991–2019 рр., на 10000 народжених живими**

Рік	Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді	Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії	Хвороби органів дихання	Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	Зовнішні причини смерті
1991	52,8	38,6	15,4	8,8	7,8
1992	52,8	37,8	14,7	9,0	7,0
1993	51,4	42,2	16,7	10,9	7,7
1994	48,0	42,6	14,7	10,9	8,4
1995	48,8	42,6	14,5	11,2	9,1
1996	50,7	40,5	12,3	11,6	8,3
1997	52,3	40,2	12,2	10,3	8,4
1998	48,7	36,3	9,9	7,4	9,1
1999	48,8	35,1	9,7	7,1	9,7
2000	46,3	34,7	7,8	6,0	8,7
2001	44,8	31,3	7,7	5,5	9,2
2002	40,2	30,7	5,0	4,7	7,6
2003	38,2	27,1	5,0	4,4	8,0
2004	36,7	28,2	4,0	4,3	8,5
2005	42,0	28,1	4,6	4,7	8,11
2006	41,8	26,8	4,0	4,8	7,8
2007	53,1	28,3	3,9	4,1	7,1
2008	51,5	24,6	3,0	3,4	6,3
2009	49,5	22,5	2,6	2,4	5,8
2010	48,1	21,7	2,8	2,7	5,3
2011	46,6	21,9	2,7	2,8	5,2
2012	44,46	20,4	2,5	2,3	4,6
2013	42,2	18,98	2,2	2,3	4,3
2014	41,99	17,8	2,4	2,2	4,7
2015	41,8	19,25	2,86	2,2	4,4
2016	39,45	17,55	2,9	2,16	4,07
2017	42,4	17,7	2,6	1,8	3,7
2018	37,8	17,2	3,0	1,6	3,1
2019	38,4	17,2	2,5	1,7	3,1
Темп убутку 2019/1990,%	27,3	55,4	83,7	80,7	60,3

Кіровоградській, Луганській, Львівській, Полтавській, Рівненській, Сумській, Тернопільській, Харківській, Хмельницькій, Черкаській і Чернівецькій областях.

Інтенсивніші темпи зниження постнеонатальної смертності (темп убутку — 55,8%) підтверджені даними проведеного в ході дослідження кореляційно-регресивного аналізу динаміки рівня малюкової смертності з показником частоти неонатальних втрат серед загальної кількості смертей дітей першого року життя за 1991–2019 рр., який засвідчив наявність від'ємного зв'язку високої сили ( $r=-0,874$ ).

Зменшення малюкових втрат за останні три десятиріччя відбулося за рахунок зниження рівня смертності від усіх основних причин смертності (табл. 2).

Прискореними темпами знижується рівень смертності дітей у віці до 1 року за рахунок зменшення його від екзогенних, керованих причин — хвороб органів дихання (темп убутку — 83,7%), інфекційних та паразитарних хвороб (темп убутку — 80,7%). Позитивна динаміка смертності від екзогенних причин зумовлена досягненнями медичної науки, впровадженням нових медико-організаційних технологій та поліпшенням якості медичних послуг педіатричної служби. Значні зрушення відбулися в зниженні рівня малюкової смертності від зовнішніх причин смерті (темп убутку — 60,3%). Менш інтенсивними темпами знизилася малюкова смертність від ендогенних причин, оскільки для позитивної динаміки смертності від цих причин необхідний не лише значний прогрес у розвитку охорони здоров'я, а передусім — зміни способу життя людей, підвищення матеріального та морального благополуччя сімей, зрушення у навколишньому природному середовищі. Смертність від природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій зменшилася з 38,6 на 10000 народжених живими у 1991 р. до 17,2 у 2019 р. (темп убутку — 55,4%), а від окремих станів, що виникають у перинатальному періоді, — з 52,8 до 38,4 (темп убутку — 27,3%) відповідно. Ключовими причинами смертності дітей першого року життя упродовж усього періоду спостереження були окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (52,8–38,4 на 10000 народжених живими), а також природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії — 38,6–17,2 відповідно.

У структурі причин смертності дітей першого року життя у 2019 р. відповідні місця посіли окремі стани, що виникають у перинатальному

періоді (54,3%), природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (24,7%), зовнішні причини смерті (4,5%), хвороби органів дихання (3,7%), деякі інфекційні та паразитарні хвороби (2,6%) при 37,9%, 25,9%, 5,6%, 11,1%, і 6,3% відповідно у 1991 р. Тобто за останні десятиріччя в структурі малюкових втрат збільшилася на 43,2% лише частка окремих станів, що виникають у перинатальному періоді, при зменшенні частки хвороб органів дихання на 66,7%, деяких інфекційних та паразитарних хвороб — на 57,8%, зовнішніх причин смерті — на 19,6%, природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій — на 3,1%.

### Висновки

Незважаючи на позитивну динаміку малюкової смертності (12,8‰ — у 1990 р., 7,0‰ — у 2019 р., темп убутку — 30,9%), її рівень залишається високим, і Україна станом на 2018 р. посідає лише 61-ше місце серед країн світу. За даними кореляційно-регресивного аналізу, відмічається пряма залежність коефіцієнтів малюкової смертності від показників загальної народжуваності ( $r=0,340$ ) та захворюваності дітей першого року життя ( $r=0,888$ ).

Встановлено, що зменшення рівня малюкових втрат за 30-річний період спостерігається в усіх регіонах. Вищі темпи скорочення цього показника (темп убутку — 60–67,7%) відмічаються в Київській, Івано-Франківській, Запорізькій і Луганській областях. Упродовж усього періоду дослідження відносно низькі, нижчі за середні по Україні, утримуються показники малюкової смертності у Вінницькій, Волинській, Київській, Львівській, Полтавській, Тернопільській, Хмельницькій областях і м. Києві, а вищі за середні — у Дніпропетровській, Донецькій, Закарпатській і Харківській областях.

Виявлено стабільне перевищення смертності до 1 року серед хлопчиків порівняно з дівчатками при зменшенні різниці показників смертності хлопчиків і дівчаток із 28,93% у 1991 р. до 15,38% у 2019 р. (ВШ з 95% ДІ 1,1 (1,0–1,2) і максимальному показнику 45,78% у 2003 р.

Зниження загального показника малюкової смертності реєструється за рахунок позитивної динаміки усіх її компонентів — ранньої неонатальної (5,8‰ — у 1990 р., 3,04‰ — у 2019 р.), неонатальної (7,3‰ і 4,57‰) і постнеонатальної смертності (5,7‰ і 2,52‰ відповідно) при інтенсивному зниженні постнеонатальної смертності (темп убутку — 55,8%), що підтверджено даними кореляційно-регресивного ана-

лізу динаміки рівня малюкової смертності з показником частоти неонатальних втрат серед загальної кількості смертей у віці до 1 року, який свідчить про наявність від'ємного зв'язку високої сили ( $r = -0,874$ ).

Існують сумніви, що зареєстровані дані неонатальної смертності, як і в цілому малюкової, реальні. Адже, за даними перинатального аудиту відповідно до методики «MATRIX-BABIES» виявлено недооблік ранньої неонатальної смертності — зниження її реального рівня в цілому у 2,1–2,3 раза, а в Миколаївській, Херсонській областях і м. Києві — у 3 рази і більше. При цьому пропорційний показник ранньої неонатальної смертності серед немовлят із масою тіла при народженні понад 1500 г перевищує відповідний стандарт у 1,5 раза.

Прискореними темпами знижується рівень смертності дітей першого року життя за раху-

нок зменшення його від екзогенних, керованих причин — хвороб органів дихання, (темп убутку — 83,7%), інфекційних та паразитарних хвороб (темп убутку — 80,7%). При цьому ключовими причинами смертності дітей першого року життя упродовж усього періоду спостереження залишаються окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (52,8–38,4 на 10000 народжених живими), а також природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (38,6–17,2 на 10000 народжених живими). Встановлено, що на тлі зменшення малюкових втрат у структурі малюкової смертності збільшилася на 43,2% частка смертності від окремих станів, що виникають у перинатальний період, при суттєвому зменшенні частки втрат від екзогенних причин смертності — хвороб органів дихання (на 66,7%), деяких інфекційних та паразитарних хвороб (на 57,8%).

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Center for Humanitarian Technologies. (2020). Ranking of countries in the world by infant mortality rate. Humanitarian Encyclopedia: Research. Center for Humanitarian Technologies. [Центр гуманітарних технологій. (2020). Рейтинг стран мира по уровню младенческой смертности. Гуманитарная энциклопедия: Исследования. Центр гуманитарных технологий]. URL: <https://gtmarket.ru/ratings/child-mortality-ranking>.
- Dudina OO, Gaborets YY. (2017). Reproductive health as a factor of women & apos s fertility and quality of health of nascent generations. Economics and Law of Health Care 6.2: 28–35. [Дудіна ОО, Габорець ЮЮ. (2017). Репродуктивне здоров'я як чинник фертильності жінок і якості здоров'я народжуваних поколінь. Економіка і право охорони здоров'я. 6 (2): 28–35].
- Dudnik SV. (2016). Current trends in infant mortality in Ukraine. Ukraine The health of the nation. 4 (40): 32–37. [Дудник СВ. (2016). Сучасні тенденції малюкової смертності в Україні. Україна Здоров'я нації. 4 (40): 32–37].
- Ginzburg VG. (2012). General regional features of the dynamics of infant mortality in Ukraine: will Ukraine achieve the declared Millennium Development Goals? Medical perspectives. 12 (17/1): 148–155. [Гінзбург ВГ. (2012). Загальні регіональні особливості динаміки дитячої смертності в Україні: чи досягне Україна задекларованих Цілей Тисячоліття? Медичні перспективи. 12 (17/1): 148–155. URL: <https://noosphere.ru/pubs/120051>.
- Goida NG, Moiseyenko RO, Sulima OG, Dudina OO. (2002). Problems of infant mortality in Ukraine. Healthcare of Ukraine. 2 (5): 50–56. [Гойда НГ, Моїсеєнко РО, Суліма ОГ, Дудіна ОО. (2002). Проблеми дитячої смертності в Україні. Охорона здоров'я України. 2 (5): 50–56].
- Lekhan VM, Ginzburg VG. (2012). Perinatal mortality in Ukraine: Achievements and challenges. Ukraine The health of the nation. 1 (21): 15–25. URL: [file:///C:/Users/User/Downloads/Uzn\\_2012\\_1\\_4%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Uzn_2012_1_4%20(1).pdf). [Лехан ВМ, Гінзбург ВГ. (2012). Перинатальна смертність в Україні: Досягнення та проблеми. Україна Здоров'я нації. 1 (21): 15–25. URL: [file:///C:/Users/User/Downloads/Uzn\\_2012\\_1\\_4%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Uzn_2012_1_4%20(1).pdf).
- Ministry of Health of Ukraine. (2020). Monitoring the quality of medical services during the reform of obstetric and pediatric care to the population of Ukraine in health care facilities under the Ministry of Health of Ukraine. SI «Center for Medical Statistics of the Ministry of Health Of Ukraine»: 40. [МОЗ України. (2020). Моніторинг якості надання медичних послуг під час реформування акушерсько-педіатричної допомоги населенню України у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління. ДЗ «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України»: 40].
- Mytnyk ZM. (2010). Demografichna sytuatsiia v Ukraini za 2000–2009 roku (analychni statistychni dovidnyk). Vydavnytstvo «Polium»: Kirovohrad: 92. [Митник ЗМ. (2010). Демографічна ситуація в Україні за 2000–2009 роки (аналітичний статистичний довідник). Видавництво «Поліум»: Кіровоград: 92].
- Pantyley V. (2014). Demographic and Health Situation of Children in Conditions of Economic Destabilization in the Ukraine. Ann Agric Environ Med. 21,1: 79–85.
- Poznyak OV, Shevchuk PY. (2014). Demographic prospects of Ukraine until 2060. Demography and Social Economy. 1 (21): 73–84. [Позняк ОВ, Шевчук ПЄ. (2014). Демографічні перспективи України до 2060 року. Демографія та соціальна економіка. 1 (21): 73–84].
- Sukhanova LP, Sklyar MS. (2008). Infant and perinatal mortality in Russia: trends, structure, risk factors. Electronic scientific journal «Social aspects of public health». [Суханова ЛП, Скляр МС. (2008). Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/46/30>.
- Zhylyka NJ, Myronjuk IS, Slabkyi GO. (2018). Characteristics of Some Indicators of Reproductive Health of the Female Population of Ukraine. Wiadomosci Lekarskie (Poland). 71 (9): 1803–1808. [Жилка НЯ, Миронюк ІС, Слабкий ГО. (2018). Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. Wiadomosci Lekarskie (Польща). 71 (9): 1803–1808].

## Відомості про авторів:

**Антипкін Юрій Геннадійович** — академік НАМН України, д.мед.н., проф., директор ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +(380) 483-80-67, <http://orcid.org/0000-0002-8018-4393>.

**Марушко Ростислав Володимирович** — д.мед.н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +(380) 484-18-71, <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

**Дудіна Олена Олександрівна** — к.мед.н., ст.н.с., пров.н.с. науково-організаційного відділення ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +(380) 483-92-59, <http://orcid.org/0000-0001-9828-976X>.

Стаття надійшла до редакції 28.11.2020 р., прийнята до друку 07.02.2021 р.



УДК 616.379-008.64-06:616.12-008.3-073.7]-037-053.2

**В.Г. Майданник**, **І.О. Мітюряєва**, **Г.В. Гнилокурєнко**,  
**Ю.М. Кривонос**, **В.Г. Бурлай**, **О.С. Качалова**, **Т.А. Шевченко**

## Формування груп ризику з урахуванням інтервалу QT й QT-коригованого у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 15-21. doi 10.15574/SP.2021.113.15

**For citation:** Maidannik VG, Mituriayeva IO, Gnyloskurenko GV, Kryvonos YM et al. (2021). Formation of risk groups based on the QT interval and the corrected QT interval in children with type 1 diabetes. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 15-21. doi 10.15574/SP.2021.113.15

Перебіг цукрового діабету 1-го типу (ЦД-1) у дітей може ускладнюватися серцево-судинними порушеннями у вигляді життєво загрозливих аритмій, особливо в пацієнтів із вродженим синдромом подовженого інтервалу QT. Залишається актуальним визначення груп ризику розвитку таких ускладнень, пошук алгоритмів діагностики та подальшої тактики ведення дітей, хворих на ЦД-1, із набутим і вродженим синдромом подовженого інтервалу QT.

**Мета** — визначити групи ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у дітей, хворих на ЦД-1, з урахуванням тривалості інтервалів QT і QT-коригованого.

**Матеріали та методи.** До обстеження залучено 53 дітей, хворих на ЦД-1, поділені на дві групи залежно від тривалості захворювання. Для визначення релевантних для дослідження показників проведено оцінку біоелектричної активності серця шляхом ЕКГ і холтерівського моніторування ЕКГ. Для додаткової оцінки стану пацієнтів протягом тривалого часу їм запропоновано вести щоденник із моніторингом важливих для дослідження параметрів. Статистичну обробку результатів дослідження проведено програмою SPSS 22.0.

**Результати та висновки.** Доведено зміни в тривалості інтервалу QT-коригованого та його дисперсії залежно від тривалості захворювання, а також встановлено вплив рівня глікемії та інсулінотерапії на значення цих показників. Для дітей з уперше встановленим ЦД-1 розроблено алгоритм виявлення груп ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із синдромом подовженого інтервалу QT, що дає змогу визначити три групи ризику і тактику їх подальшого ведення.

На думку авторів, головною метою зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у вигляді шлуночкових аритмій (які можуть призводити до синдрому раптової смерті) є своєчасне діагностування синдрому подовженого інтервалу QT. Важливим є розпізнавання вродженого синдрому подовженого інтервалу QT, оскільки нестабільний рівень глікемії та призначення інсулінотерапії можуть значно погіршити стан дитини. Для дітей з уперше виявленим ЦД-1 до призначення інсулінотерапії запропоновано власний алгоритм виявлення груп ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із синдромом подовженого інтервалу QT, тактики їх подальшого ведення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, синдром подовження інтервалу QT, алгоритм ведення пацієнтів.

### Formation of risk groups based on the QT interval and the corrected QT interval in children with type 1 diabetes

**V.G. Maidannik**, **I.O. Mituriayeva**, **G.V. Gnyloskurenko**, **Y.M. Kryvonos**, **V.G. Burlay**, **O.S. Kachalova**, **T.A. Shevchenko**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The course of type 1 diabetes in children can be complicated by cardiovascular disorders in the form of life-threatening arrhythmias, especially in patients with congenital long QT syndrome (LQTS). It remains relevant to determine the risk groups for developing such complications, to search for convenient diagnostic algorithms and subsequent management tactics for children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) who have acquired and congenital long LQTS.

Study purpose is to determine the risk groups for the development of cardiovascular complications of type 1 diabetes mellitus in children, by the QT and corrected (QTc) interval ranges.

**Materials and methods.** The examination involved 53 children with type 1 diabetes, who were divided into 2 groups depending on the duration of the disease. To determine the parameters relevant for the study, the bioelectrical activity of the heart was assessed by ECG and Holter ECG monitoring. For additional assessment of the patients' condition over a long period of time, they were offered to keep a diary with monitoring of parameters important for the study. Statistical processing of the research results was carried out with the SPSS 22.0 program.

**Results and conclusions.** Changes in the duration of the QTc interval and its variance have been proved depending on the duration of the disease and influence of the glycemia level plus insulin therapy on the value of these indicators. For children with newly diagnosed type 1 diabetes, an algorithm has been developed to identify risk groups for the development of cardiovascular complications associated with LQTS, which makes it possible to determine three risk groups and the tactics of their further management.

According to the authors, the main goal of reducing the risk of developing cardiovascular complications in the form of ventricular arrhythmias (which can lead to sudden death syndrome) is the timely diagnosis of long QT interval syndrome. Recognition of congenital LQTS is important, since unstable glycemic levels and the appointment of insulin therapy can significantly worsen the child's condition. For children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus before the appointment of insulin therapy, the authors propose their own algorithm for identifying risk groups for the development of cardiovascular complications associated with long QT interval syndrome and tactics for their further management.

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** type 1 diabetes, long QT syndrome, patient management algorithm

**Формирование групп риска с учетом интервала QT и QT-корригированного у детей, больных сахарным диабетом 1 типа****В.Г. Майданик, И.А. Митюрёва, Г.В. Гнилоскуренько, Ю.Н. Кривонос, В.Г. Бурлай, О.С. Качалова, Т.А. Шевченко**

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

Течение сахарного диабета 1-го типа (СД-1) у детей может осложняться сердечно-сосудистыми нарушениями в виде жизненно угрожающих аритмий, особенно у пациентов с врожденным синдромом удлинённого интервала QT. Остается актуальным определение групп риска развития таких осложнений, поиск удобных алгоритмов диагностики и последующей тактики ведения детей, больных СД-1, с приобретенным и врожденным синдромом удлинённого интервала QT.

**Цель** — определить группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у детей, больных СД-1, с учетом продолжительности интервалов QT и QT-корригированного.

**Материалы и методы.** В обследование включены 53 ребенка, больные СД-1, разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания. Для определения релевантных для исследования показателей проведена оценка биоэлектрической активности сердца путем ЭКГ и холтеровского мониторинга ЭКГ. Для дополнительной оценки состояния пациентов в течение длительного отрезка времени им предложено вести дневник с мониторингом важных для исследования параметров. Статистическая обработка результатов исследования проведена программой SPSS 22.0.

**Результаты и выводы.** Доказаны изменения в продолжительности интервала QT-корригированного и его дисперсии в зависимости от длительности заболевания, а также показано влияние уровня гликемии и инсулинотерапии на значение этих показателей. Для детей с впервые установленным СД-1 разработан алгоритм выявления групп риска развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с синдромом удлинённого интервала QT, что позволяет определить три группы риска и тактику их дальнейшего ведения.

По мнению авторов, главной целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений в виде желудочковых аритмий (которые могут приводить к синдрому внезапной смерти) является своевременное диагностирование синдрома удлинённого интервала QT. Важно распознать врожденный синдром удлинённого интервала QT, так как нестабильный уровень гликемии и назначение инсулинотерапии могут значительно ухудшить состояние ребенка. Для детей с впервые выявленным СД-1 до назначения инсулинотерапии предложен алгоритм выявления групп риска развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с синдромом удлинённого интервала QT, и тактики их дальнейшего ведения.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, синдромом удлинённого интервала QT, алгоритм ведения пациентов.

**Вступ**

Цукровий діабет (ЦД) — одне з найпоширеніших захворювань ендокринної системи та обміну речовин. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ЦД набуває характеру епідемії. На сьогодні кожна десята людина у світі страждає від явної або прихованої форми ЦД. Більш тяжкий перебіг характерний для ЦД I-го типу (ЦД-1), який уражує дітей, підлітків і молодих осіб працездатного віку.

Інсулініндукована гіпоглікемія супроводжується порушеннями реполяризації і вважається імовірною причиною раптової нічної смерті в ліжку молодих хворих із ЦД без тривало існуючих ускладнень діабету в анамнезі [2,12]. Симптоадrenalові розлади, викликані гіпоглікемічним ураженням серцевої реполяризації, можуть розвиватися за двома механізмами: 1) пряме ушкодження кардіоміоцитів через дефіцит глюкози; 2) непрямий шлях через зменшення внутрішньоклітинного калію. Інтервал QT, який відображає інтервал між початком процесу деполяризації (початок зубця Q) і завершенням реполяризації міокарда шлуночків (кінець хвилі T), є одним із найбільш клінічно значущих параметрів ЕКГ [4,10]. Будь-яке походження синдрому подовження інтервалу QT (врожденний або набутий) є однаково небезпечним як фактор ризику розвитку шлуночкових тахіаритмій. Етіологія синдрому до недавнього часу була ще не з'ясованою, хоча виявлення захворювання в декількох членів

сім'ї дало змогу практично з моменту першого опису розглядати його як спадкову патологію. Існує кілька основних гіпотез патогенезу синдрому подовженого інтервалу QT, але за основу беруть гіпотезу внутрішньосерцевих аномалій, що узгоджується з теорією про патологію іонних каналів. Мутації в генах, відповідальних за розвиток синдрому подовженого інтервалу QT, призводять до порушення функціонування іонних каналів (калієвого або натрієвого) і збільшення тривалості в кардіоміоциті, що спричиняє появу ранніх або пізніх післядеполяризацій і, отже, поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*Torsades de pointes*) [1,5,6].

За даними Л.М. Макарова та співавторів [7], максимальна абсолютна тривалість інтервалу QT (незалежно від частоти серцевих скорочень — ЧСС) у здорових дітей залежно від віку становила: 0–1 рік — менше 400 мс; 2–3 роки — 430 мс; 4–7 роки — 460 мс; 8–15 років — 480 мс; старші 15 років — 500 мс. Однак, за останніми рекомендаціями, слід враховувати не тільки вік, але й стать. За звичайних обставин тривалість процесів реполяризації залежить від ЧСС. Інтервал QT довший при менших частотах серцевих скорочень. З цієї причини було розроблено формули для коригування інтервалу QT для ЧСС (або тривалості інтервалу RR). Хоча жоден із методів не є ідеальним, найчастіше застосовується формула корекції норми, розроблена Базеттом [11].

За наведеними даними, перебіг ЦД 1 типу у дітей, який часто супроводжується ризиками

коливаннями глікемії при інсулінотерапії, може ускладнюватися серцево-судинними порушеннями у вигляді життєво загрозливих аритмій, особливо в пацієнтів із вродженим синдромом подовженого інтервалу QT. Залишається актуальним визначення груп ризику з розвитку таких ускладнень, пошук зручних алгоритмів діагностики та подальшої тактики ведення дітей, хворих на ЦД-1, з набутим і вродженим синдромом подовженого інтервалу QT.

**Мета** дослідження — визначити групи ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у дітей, хворих на ЦД-1, з урахуванням тривалості інтервалів QT і QT-коригованого (QTc).

### Матеріали та методи дослідження

До обстеження залучено 53 дітей, хворих на ЦД-1. Вік обстежених становив 8–17 років (середній вік —  $13,5 \pm 2,2$  року), із них було 17 (32%) хлопчиків і 36 (68%) дівчаток. Тривалість хвороби була від уперше виявленого ЦД до 15 років (тривалість захворювання в середньому становила  $6,4 \pm 4,09$  року). З метою визначення впливу тривалості захворювання на перебіг ЦД-1 і стан процесів реполяризації, дітей розділено на дві групи. До 1-ї групи увійшло 28 дітей (8 хлопчиків і 20 дівчаток) із тривалістю захворювання до 5 років (у середньому —  $3,09 \pm 1,2$  року), до 2-ї групи — 25 дітей (9 хлопчиків і 16 дівчаток) із тривалістю захворювання від 5 до 15 років (у середньому —  $9,7 \pm 3,0$  року).

Оцінку біоелектричної активності серця проведено за допомогою стандартної 12-канальної комп'ютерної ЕКГ спокою за стандартною методикою [7]. Запис ЕКГ виконано одночасно в 12 стандартних відведеннях на комп'ютерному ЕКГ-комплексі CARDIO. Дисперсію та варіабельність інтервалу QT і QTc стандартної ЕКГ спокою визначено шляхом вимірювання тривалості інтервалу QT на папері за методикою E. Lepeshkin і B. Surawicz. [11].

Вимірювання параметрів кардіоциклу виконано на середній для кожного запису ЧСС на швидкості 50 мм/с вручну методом розстановки позначок із подальшим вимірюванням значень інтервалів у 12 відведеннях. Дисперсія інтервалу QT (QTd) визначалася як різниця між максимальним і мінімальним значенням цього інтервалу в одному і тому самому кардіоциклі у мс. При вимірюванні інтервалу QT за наявності хвилі U закінчення зубця T відповідало точці «дна» між хвилями T та U. За відсутності точки переходу зубця T в хвилю U відведення вилучалося з аналізу. Коригована

дисперсія інтервалу QT (QTdc) визначалася як різниця між максимальним і мінімальним коригованими інтервалами QT, визначеними за формулою Базетта:  $QTc = QT / \sqrt{RR}$ .

З метою дослідження біоелектричної активності серця протягом більш тривалого часу та визначення варіабельності серцевого ритму застосовано добове моніторування ЕКГ за Холтером (ХМ ЕКГ). Використано Холтерівську систему моніторування DiaCard-2 (АТЗТ «Сольвейг», м. Київ). Усім обстежуваним під час проведення ХМ ЕКГ запропоновано вести щоденник активності, в якому слід вказувати симптоматику, що виникала в процесі дослідження, характер основної активності за період дослідження (прогулянки, учбові заняття, стреси тощо), час вживання їжі та лікарських препаратів, суб'єктивної симптоматики, час відходу до сну та час пробудження, глікемічний профіль на час дослідження.

В основу автоматичного аналізу ЕКГ при ХМ покладено калькуляцію та оцінку варіабельності RR-інтервалів, ширини QRS-комплексу та кінцевої частини серцевого циклу (сегмента ST та інтервалу QT). Аналіз зубця P та інтервалів PQ(R) здійснено візуально з екрана монітора та виміряно вручну. Також вручну виміряно тривалість інтервалу QT, незалежно від наявності опції автоматичного вимірювання тривалості інтервалу QT (програма DiaCard-2) з метою стандартизації методів вимірювання.

Для оцінки нормативних значень інтервалу QT враховано дані Американської асоціації серця / Американського коледжу кардіологів (АНА/АСС) 2011 року. Так, нормальний діапазон інтервалів QT, скоригованих на ЧСС (QTc), варіюється залежно від віку та статі, причому жінки мають трохи більшу тривалість інтервалу QT, ніж чоловіки. Подовження QTc визначається як  $>450$  мс у чоловіків і  $>460$  мс у жінок, при цьому щодо оцінки ризику розвитку шлуночкових тахіаритмій рекомендується вважати QTc, що перевищує 99-й перцентиль,  $\geq 460$  мс (до пубертатного віку),  $\geq 470$  мс (чоловіки) та  $\geq 480$  мс (жінки) [8].

Для показника дисперсії за використання автоматичного методу обробки ЕКГ верхня межа нормального значення QTd = 50 мс. За даними Dabag D. і співав. (1996), такий показник вважається предиктором раптової серцевої смерті, що також підтверджено іншими дослідниками [3].

Статистичну обробку результатів дослідження проведено програмою SPSS 22.0.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослі-

Таблиця 1

Показник інтервалів QT, QTc та їх дисперсії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, залежно від тривалості захворювання за даними стандартної ЕКГ

Показник	1-ша група (тривалість захворювання до 5 років) n=28	2-га група (тривалість захворювання 5–15 років) n=25
QT середній, мс	361,4±5,4	343,8±6,3
QTc середній, мс	406,5±4,6	418,8±6,5
QTc min	371,5±5,1	387,4±6,2
QTc max	421,4±4,1	437,2±6,1*
Частка дітей, що мають QTc max ≥450 мс, %	0	18,7*
QTdc (середня дисперсія), мс	48,9±4,	48,7±5,1
Частка дітей з QTdc ≥50 мс, %	35,7	56,3

Примітки: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні за критерієм Стьюдента з урахуванням нормального розподілу даних.

дження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

На момент госпіталізації стан субкомпенсації діагностовано у 65% дітей, хворих на ЦД-1, стан декомпенсації – у 35%, з них у стані діабетичного кетоацидозу виявлено 13 (24,5%) дітей, кетозу – 6 (11,3%) дітей. Оцінку стану компенсації ЦД виконано за наявністю активних скарг, самопочуттям хворих, показниками вуглеводного обміну (рівень глікемії натще та після вживання їжі, добовий розмах глікемії, глюкозурія, рівень глікозильованого гемоглобіну), гіпоглікемічних станів, кетонурії. Усім дітям на момент обстеження призначено інсулінотерапію.

На момент госпіталізації скарги хворих залежали від якості компенсації та наявності ускладнень ЦД. У результаті поглибленого вивчення скарг шляхом опитування та анкетування виявлено, що біль у серці 22 (41,5%) дитини пов'язували з фізичним навантаженням, 21 (39,6%) – із хвилюванням, 3 (5,6%) – зі зміною положення тіла у просторі, 15 (28,3%) – безпричинні. Відчуття пульсації відмічали 17 (32,1%) дітей, метеозалежність – 22 (41,5%), синкопальні стани – 6 (11,3%), запаморочення – 18 (33,9%), нестабільність глікемії – 39 (73,5%).

При оцінці стандартної ЕКГ інтервал QT не був збільшений у жодної дитини, але при визначенні QTc в 1 дитини він становив 511,07 мс, що може вказувати на вроджений синдром подовженого інтервалу QT.

При ретельній оцінці мінімального та максимального інтервалів QTc встановлено, що QTc min був збільшений в 1 дитини і становив 484,9 мс, проте подовження інтервалу QTc max у діапазоні від 457,4 мс до 523,4 мс виявлено в 10,1% дітей, хворих на ЦД-1.

Визначено різницю між групами, сформованими з урахуванням тривалості захворювання (табл. 1).

За даними таблиці 1, у групі дітей із тривалістю захворювання понад 5 років встановлено тенденцію до збільшення середніх показників QT і QTc порівняно з групою хворих із тривалістю до 5 років (361,4±5,4 проти 343,8±6,3; 406,5±4,6 проти 418,8±6,5 відповідно). При порівнянні показників QTc min та QTc max встановлено, що у 2-й групі середнє значення показника QTc max статистично значуще відрізнялося від 1-ї групи (437,2±6,1 та 421,4±4,1,  $p=0,039$ ). Важливо, що група дітей з тривалістю ЦД понад 5 років (18,7% дітей) мала показник QTc max ≥450 мс, що могло свідчити про тривалий вплив зміни рівня глюкози та інсулінотерапії. Також звернуло на себе увагу збільшення частки дітей у 2-й групі, які мали дисперсію показника QTc і вимірювалися в одному кардіоциклі ≥50 мс, на відміну від 1-ї групи (56,3% та 35,7% відповідно), що вказало на можливість розвитку серцево-судинних ускладнень у вигляді шлуночкових тахіаритмій та синдрому раптової смерті.

Усім дітям проведено цілодобовий амбулаторний ХМ ЕКГ. У результаті порівняння тривалості показника QT і QTc, який оцінювався у трьох відведеннях (СМ5, СС1, СС3), між групами з різною тривалістю захворювання статистично значущої різниці не виявлено. Найінформативнішим було визначення показника QTc на мінімальному та максимальному значенні ЧСС з урахуванням тривалості захворювання. Так, у 1-й групі виявлено 39,2% дітей, які мали тривалість QTc на максимальній ЧСС у відведенні СМ5; 17,8% – у відведенні СС1; 7,1% – у відведенні СС3. При цьому у 2-й групі дітей тривалість QTc на максимальній ЧСС у відведеннях СМ5 і СС1 була у 50% хворих, у відведенні СС3 – у 18,1%. Також у 2-й групі

Таблиця 2

**Збільшення інтервалу QTc та його дисперсії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, залежно від тривалості захворювання за даними холтеровського моніторування у трьох відведеннях**

Показник	1-ша група (тривалість захворювання до 5 років) n=28	2-га група (тривалість захворювання 5–15 років) n=25
Відсоток дітей, що мають QTc max $\geq 450$ мс у відведенні CM5	11 (39,2%)	11 (50%)
Відсоток дітей, що мають QTc max $\geq 450$ мс у відведенні CS1	5 (17,8%)	11 (50%)*
Відсоток дітей, що мають QTc max $\geq 450$ мс у відведенні CS3	2 (7,1%)	4 (18,1%)
Відсоток дітей з QTdc $\geq 50$ мс	4 (14,2%)	5 (22,7%)

Примітки.\* –  $p < 0,05$  при порівнянні за критерієм Стьюдента з урахуванням нормального розподілу даних.

виявлено вищу частку дітей, які мали дисперсію QTc на максимальній ЧСС  $\geq 50$  мс (22,7% проти 14,2% у 1-й групі), (табл. 2).

Слід зазначити, що в деяких обстежених дітей виявлено подовження інтервалу QTc max одночасно в декількох відведеннях. Причому простежено тенденцію до збільшення кількості хворих з одночасним подовженням тривалості інтервалу QTc max у групі дітей з довшою тривалістю захворювання, що вказує на вплив тривалості захворювання на динаміку цього показника (рис. 1).

У результаті порівняння тривалості показника QTc на мінімальній ЧСС, який оцінено у трьох відведеннях (CM5, CS1, CS3), між групами з різною тривалістю захворювання статистично значущої різниці не виявлено. Проте у 4,3% дітей з тривалістю ЦД понад 5 років відмічено подовження інтервалу QTc у відведеннях CM5 і CS1, тоді як у групі з тривалістю до 5 років у 6,6% дітей виявлено подовження цього інтервалу тільки у відведенні CM5.

Також специфічним для ХМ параметром оцінки інтервалу QT є оцінка варіабельності інтервалу QTc. Варіабельність QTc оцінюється як різниця між максимальним та мінімальним інтервалом QTc за результатами 24-годинного запису ЕКГ. При аналізі із застосуванням непараметричної кореляції Спірмена виявлено кореляційний зв'язок ( $R_s = -0,51$ ,  $t = -2,4$ ,  $p = 0,028$ ) між варіабельністю інтервалу QTc і тривалістю захворювання.

Важливе значення має оцінка тривалості інтервалу QT та його дисперсії при зміні рівня глікемії та під час інсулінотерапії.

У наведеному нижче клінічному випадку хлопчика П., 11 років, із тривалістю ЦД 2 роки, значення QTc на мінімальній ЧСС у відведенні CM5 і CS1 становило 372,6 мс і 387,6 мс, що відповідало нормі за віком і статтю. Але при оцінці цього показника на максимальній ЧСС QTc у відведеннях CM5 і CS1 його значення

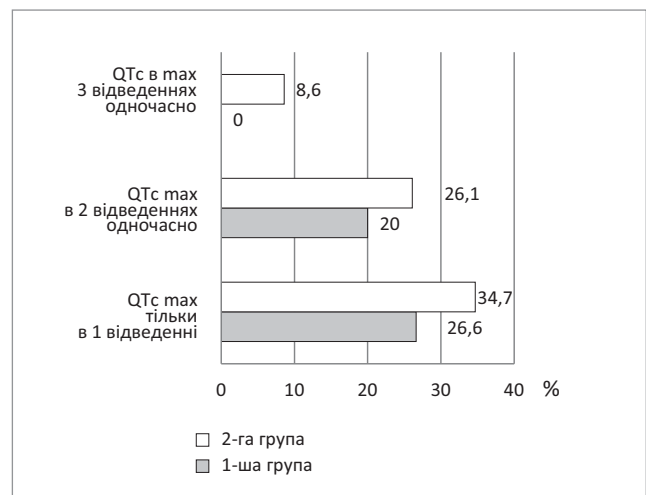


Рис. 1. Подовження інтервалу QTc max одночасно в декількох відведеннях у групах порівняння

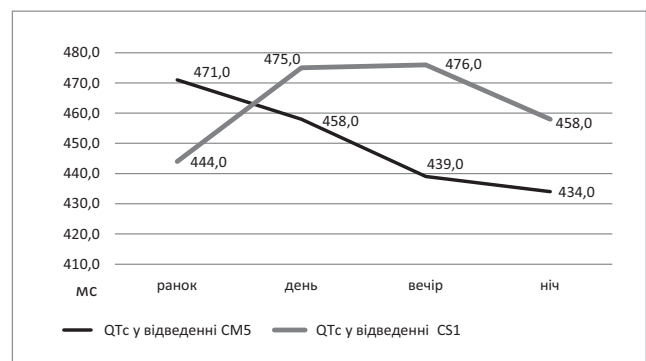


Рис. 2. Значення QTc у різних відведеннях протягом доби у хлопчика П., 11 років, з тривалістю цукрового діабету 2 роки

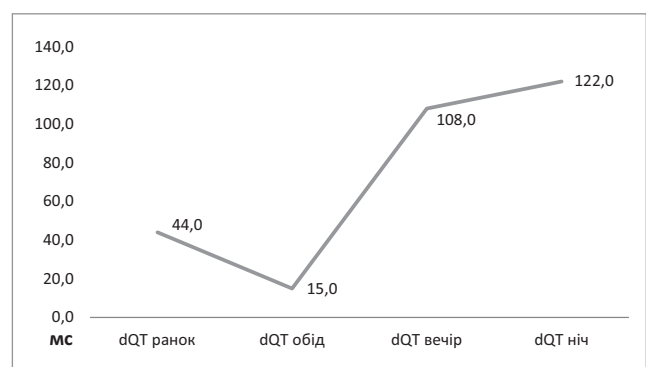


Рис. 3. Дисперсія QTc протягом доби в пацієнтки А., 17 років

дорівнювало 507,7 мс і 519,1 мс відповідно. На рис. 2 наведено динаміку показника QTc у різних відведеннях протягом доби одразу після введення інсуліну.

Слід зазначити, що більшість значень цього показника протягом доби становили  $\leq 450$  мс та вказували на подовження інтервалу QT у цього хворого і можливий ризик розвитку шлуночкової аритмії.

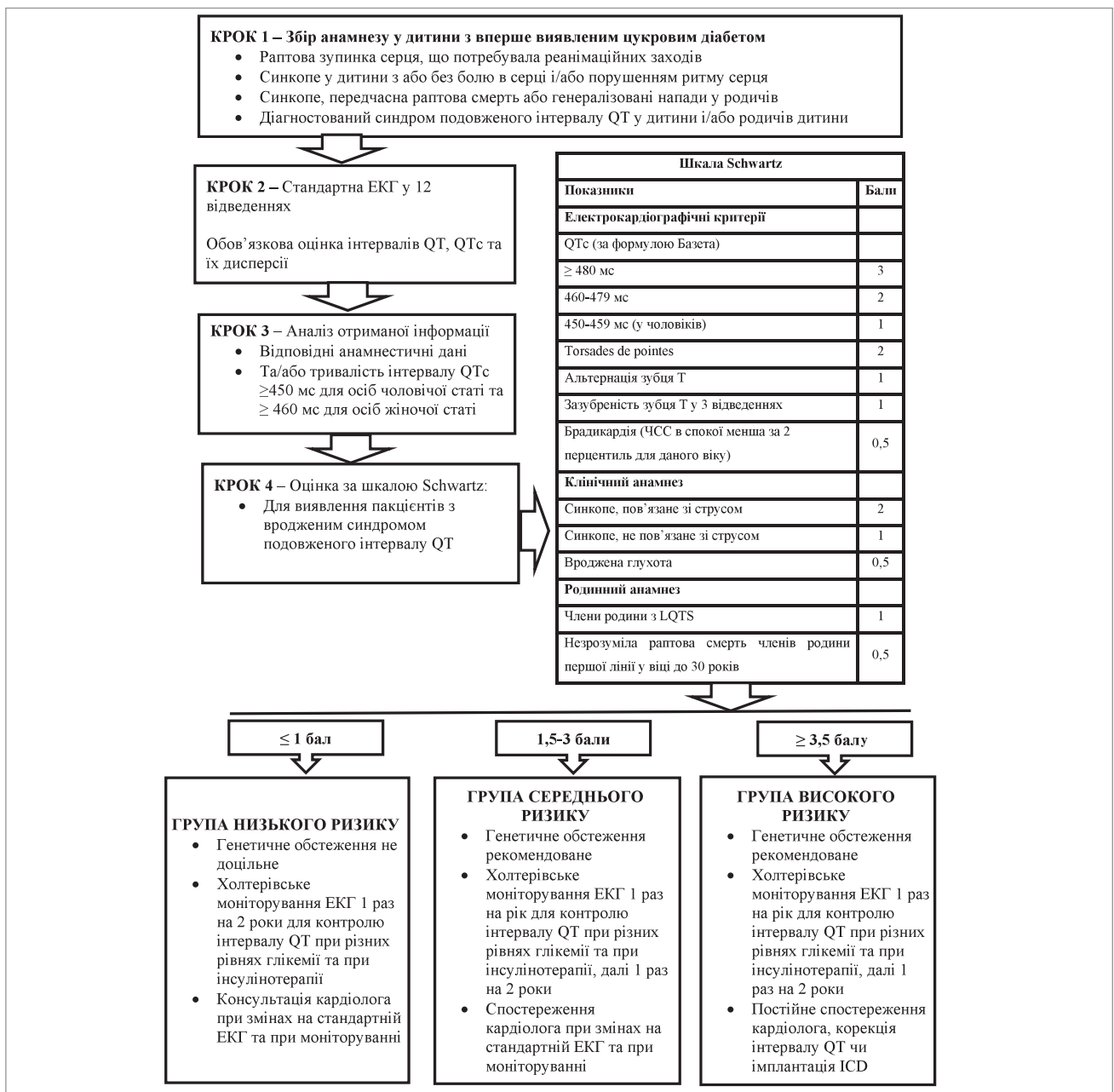
Значення показника дисперсії та його зміну протягом доби під впливом гіпоглікемії показав наступний **клінічний випадок дівчини А.**, 17 років, із тривалістю ЦД-1 8 років (рис. 3).

Слід зазначити, що дисперсія QTc на мінімальній ЧСС у цієї дитини становила 39,6 мс,

на максимальній ЧСС – 26,1 мс. Але, за даними рис. 4, дисперсія показника QTc змінювалася від 15 мс до 122 мс, причому значення 122 мс супроводжувалося різкою гіпоглікемією до 3,41 ммоль. Оскільки критичним є перевищення порогу 50 мс, ця пацієнтка має ризик розвитку серцевих ускладнень у зв'язку з порушенням реполяризації. Важливо зауважити, що середній показник QTc за добу в цієї дитини не перевищував норми.

### Обговорення

З урахуванням отриманих результатів обстеження дітей з ЦД-1 вважаємо, що основною метою зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у вигляді шлуночкових



**Рис. 4.** Алгоритм визначення серед хворих на цукровий діабет 1-го типу груп ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із синдромом подовженого інтервалу QT, а також тактики їх подальшого ведення

аритмій, які можуть призводити до синдрому раптової смерті, є своєчасне діагностування синдрому подовженого інтервалу QT. Важливим кроком є розпізнавання вродженого синдрому подовженого інтервалу QT, оскільки нестабільний рівень глікемії та призначення інсулінотерапії можуть значно погіршити стан дитини. Тому для дітей з уперше виявленим ЦД-1 до призначення інсулінотерапії пропонуємо алгоритм виявлення груп ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із синдромом подовженого інтервалу QT, а також тактику їх подальшого ведення (рис. 4). Цей алгоритм включає дані анамнезу, визначення оцінки Шварца [9] з можливим проведенням тесту з фізичним навантаженням для оцінки аритмій, змін морфології зубця T і наявності дезадаптивної відповіді QT на фазі відновлення. За результатами алгоритму створено три групи ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та визначено тактику їх подальшого ведення.

### Висновки

Встановлено, що за даними ЕКГ у 18,7% дітей з тривалістю ЦД-1 понад 5 років інтервал

QTc становив  $\geq 450$  мс, у 1/2 хворих цієї групи виявлено збільшення дисперсії інтервалу QTc, що може свідчити про значний вплив зміни рівня глюкози та інсулінотерапії. Доведено, що кількісні зміни інтервалу QTc та його дисперсії залежать від тривалості захворювання, тривалості коливань рівня глікемії та обтяженості інсулінотерапії.

Для дітей з уперше виявленим ЦД-1 розроблено алгоритм визначення трьох груп ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із синдромом подовженого інтервалу QT. Цей алгоритм дає змогу своєчасно виявляти ускладнення діабетичної кардіоміопатії у вигляді шлуночкових аритмій, тобто діагностувати тригери синдрому раптової смерті та в подальшому формувати тактику їх оптимального ведення.

*Подяка.* Автори висловлюють подяку персоналу ендокринологічного відділення та адміністрації дитячої клінічної лікарні № 6 Шевченківського району м. Києва за сприяння та допомогу в проведенні дослідження.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. (2018). 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 138 (13): e272-e391. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000549.
- Andersen A, Jorgensen PG, Knop FK, Vilsboll T. (2020). Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 11: 2042018820911803. doi.org/10.1177/2042018820911803.
- Bilici M, Fidanci—Dedeoglu Z, Demir F, Akin A, Ture M, Balik H, Tan I, Ertugrul S. (2019). Prolonged QT dispersion is associated with pediatric syncope. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 61 (1): 85–91. doi.org/10.24953/turkjped.2019.01.013.
- Galli—Tsinopoulou A, Chatzidimitriou A, Kyrgios I, Rouso I, Varlamis G, Karavanaki K. (2014). Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a sixfold greater risk for prolonged QTc interval. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 27 (3–4): 237–243. doi.org/10.1515/jpem-2013-0193.
- Isaksen JL, Graff C, Ellervik C, Jensen JS, Rossing P, Kanters JK, Jensen MT. (2018). Cardiac repolarization and depolarization in people with Type 1 diabetes with normal ejection fraction and without known heart disease: A case-control study. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. 35 (10): 1337–1344. doi.org/10.1111/dme.13689.
- Kurnaz E, Erdeve SS, Ozgur S, Keskin M, Ozbudak P, Cetinkaya S, Aycan Z. (2019). Congenital long-QT syndrome in type 1 diabetes: A unique association. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 61 (5): 791–793. doi.org/10.24953/turkjped.2019.05.022.
- Makarov LM. (2017). *Kholterovskoie monitorirovaniie*. 4th ed. Moskva: Medpraktika: 502. [Макаров ЛМ. (2017). Холтеровское мониторирование. 4-е изд. Москва: Медпрактика: 502].
- O'Hare M, Maldonado Y, Munro J, Ackerman MJ, Ramakrishna H, Sorajja D. (2018). Perioperative management of patients with congenital or acquired disorders of the QT interval. *British Journal of Anaesthesia*. 120 (4): 629–644. doi: org/10.1016/j.bja.2017.12.040.
- Schwartz PJ, Ackerman MJ, Wilde AAM. (2017). Channelopathies as Causes of Sudden Cardiac Death. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 9 (4): 537–549. doi: org/10.1016/j.ccep.2017.07.005.
- Stern K, Cho YH, Benitez-Aguirre P, Jenkins AJ, McGill M, Mitchell P, Keech AC, Donaghue KC. (2016). QT interval, corrected for heart rate, is associated with HbA1c concentration and autonomic function in diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. 33 (10): 1415–1421. doi: org/10.1111/dme.13085.
- Tooley J, Ouyang D, Hadley D, Turakhia M, Wang P, Ashley E, Froelicher V, Perez M. (2019). Comparison of QT Interval Measurement Methods and Correction Formulas in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 123 (11): 1822–1827. doi: org/10.1016/j.amjcard.2019.02.057.
- Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. (2018). Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 82 (3): 831–839. doi: org/10.1253/circj.CJ-17-0735.

### Відомості про авторів:

**Майданик Віталій Григорович** — академік НАН України, д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №4 НМУ імені О.О. Богомольця. <https://orcid.org/0000-0003-1099-8516>.  
**Міпоряєва Інга Олександрівна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; тел. +38(044)234-72-52. <https://orcid.org/0000-0002-6757-3415>.  
**Гнилюк-Уренко Анна Валеріївна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; тел. +38(044)234-72-52. <https://orcid.org/0000-0003-4141-4579>.  
**Кривоноз Юрій Миколайович** — асистент каф. педіатрії №4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; тел. +38(044)234-72-52. <https://orcid.org/0000-0003-3388-2727>.  
**Бурлай Валентин Григорович** — д.мед.н., проф. каф. дри педіатрії №4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; тел. +38(044)234-72-52. <https://orcid.org/0000-0003-4111-0428>.  
**Качалова Ольга Сергіївна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; тел. +38(044)234-72-52. <https://orcid.org/0000-0002-2711-2083>.  
**Шевченко Тетяна Антонівна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; тел. +38(044)234-72-52. <https://orcid.org/0000-0002-6667-0934>.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2020 р., прийнята до друку 20.01.2021 р.

УДК 616.34-022.7-036.11-053.3/.4:616.988:578.823.91:616.981.48/.49:579.842.11/.15]-02

**М.Ю. Тесленко**

## Етіологічна структура гострих кишкових інфекцій у дітей та аналіз тяжкості клінічних проявів захворювання залежно від збудника

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна  
ТОВ Медичний центр «Добробут-Поліклініка», м. Київ, Україна  
Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 22-27. doi 10.15574/SP.2021.113.22

**For citation:** Teslenko MYu. (2021). Etiological structure of acute gastrointestinal infections in children and analysis of their clinical features depending on etiology. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 22-27. doi 10.15574/SP.2021.113.22

Гостра кишкова інфекція, або гострий гастроентерит, у дітей молодшого віку часто є причиною різноманітних ускладнень, що може потребувати госпіталізації до стаціонарних відділень.

**Мета** — дослідити етіологічну структуру інфекційних гастроентеритів у дітей віком до 5 років та особливості клінічних проявів залежно від збудника. **Матеріали та методи.** Досліджено 978 дітей віком від 0 до 5 років, що були пацієнтами інфекційно-боксованого відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1 у період 2014–2018 рр. та мали симптоми інфекційного гастроентериту. Розподіл на групи проведено залежно від виявленого збудника. Антиген ротавірусу визначено за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA), інші збудники — за допомогою екстракції нуклеїнової кислоти та шляхом тестування за методикою TAC (TaqMan Array Cards). Проведено оцінку та порівняння особливостей перебігу гастроентериту за бальною шкалою тяжкості перебігу Везікарі.

**Результати.** У дітей, залучених до дослідження, найпоширенішим збудником гастроентериту був ротавірус, що становив 47% випадків. Другим за поширеністю після ротавірусу став норовірус. Перше місце серед бактеріальних збудників кишкових інфекцій посів кампілобактер.

У групі дітей з іншими збудниками, крім ротавірусу, превалювали легкі та середні клінічні прояви, при цьому в групі з ротавірусом майже не було легкого перебігу. У жодної дитини, госпіталізованої з норовірусним або аденовірусним гастроентеритом, не було легкого перебігу хвороби. Більшість гастроентеритів, викликаних бактеріальними збудниками, відповідали тяжкому перебігу.

**Висновки.** Враховуючи превалювання ротавірусної інфекції і тяжкий перебіг у більшості випадків, введення вакцинації до національного календаря щеплень є надзвичайно актуальним. Норовірус посідає друге місце в етіологічній структурі гострої кишкової інфекції після ротавірусу, тому розроблення вакцини проти нього є актуальною проблемою. З огляду на тяжкість перебігу найбільший пріоритет має профілактика, зокрема, майбутня розробка вакцини від сальмонельозу, аденовірусу та норовірусу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** збудники гострих кишкових інфекцій, ротавірус, норовірус, тяжкість перебігу.

### Etiological structure of acute gastrointestinal infections in children and analysis of their clinical features depending on etiology

**M.Yu. Teslenko**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine  
LLC Medical center «Dobrobut-clinic», Kyiv, Ukraine  
Kyiv regional children's hospital No. 1, Ukraine

Acute gastroenteritis (AGE) often causes different complications in younger children, which can lead to hospital admission.

**Purpose** — to explore the etiological structure of infectious gastroenteritis in children under 5 years and severity clinical features of the disease depending on the pathogen.

**Materials and methods.** 978 children with AGE were enrolled in the study. The age of participants was 0–5 years, they all were patients of infectious diseases department of Kyiv city children's hospital #1 during 2014–2018 years. The division into groups was based on the detected pathogen. Determination of rotavirus antigen was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), other pathogens were identified by nucleic acid extraction and testing by TAC (TaqMan Array Cards). The clinical features severity according to Vesicari's scale were analyzed during the study.

**Results.** Among children who were enrolled in the study the most common pathogen was rotavirus, which was present in 47% of all cases. Norovirus took the second place. Campylobacter was the most common among bacterial pathogens.

Rotavirus was more common among children of older age group. Shigella and Campylobacter were two the most common pathogens in younger age group. In group non-rotavirus pathogens the most common were mild and moderate course of the disease, but in group with rotavirus mild course wasn't common. None of children with adenoviral or noroviral infection had mild disease. The most part of AGEs caused by bacterial pathogens had severe course.

**Conclusions.** The leadership of rotavirus infection and an important change in the majority of infections, the introduction of vaccination into the national calendar is highly relevant.

Norovirus took the second place in etiological structure of AGE after rotavirus, and that's why developing vaccine against it is an actual problem. According to severity of disease depending on the pathogen, the biggest value for prophylaxis will have development of vaccines against salmonellosis, norovirus and adenovirus.

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** causative agents of acute gastroenteritis, rotavirus, norovirus, severity.

### Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей и анализ тяжести клинических проявлений заболевания в зависимости от возбудителя

**М.Ю. Тесленко**

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина  
ООО Медицинский центр «Добробут-поликлиника», г. Киев, Украина  
Киевская городская детская клиническая больница № 1, Украина

Острая кишечная инфекция, или острый гастроэнтерит, у детей младшего возраста часто является причиной различных осложнений, может требовать госпитализации в стационарные отделения.

**Цель** — исследовать этиологическую структуру инфекционных гастроэнтеритов у детей в возрасте до пяти лет и особенности клинических проявлений в зависимости от возбудителя.



**Матеріали і методи.** Исследованы 978 детей в возрасте от 0 до 5 лет, которые были госпитализированы в инфекционно-боксованное отделение Киевской городской детской клинической больницы № 1 в период 2014–2018 гг. и имели симптомы кишечной инфекции. Распределение на группы проведено в зависимости от выявленного возбудителя. Антиген ротавируса определен с помощью иммуноферментного анализа (ELISA), другие возбудители — с помощью экстракции нуклеиновой кислоты и путем тестирования по методике ТАС (TaqMan Array Cards). В ходе исследования проведены оценка и сравнение особенностей течения кишечной инфекции по бальной шкале тяжести клинического течения Везикари.

**Результаты.** Среди детей, привлеченных к исследованию, наиболее распространенным возбудителем гастроэнтерита был ротавирус, составивший 47% случаев. Вторым по распространенности после ротавируса стал норовирус. Первое место среди бактериальных возбудителей кишечных инфекций занял кампилобактер. В группе детей с другими возбудителями, кроме ротавируса, преобладали легкие и средние клинические проявления, при этом в группе с ротавирусом почти не было легкого течения. Ни у одного ребенка, госпитализированного с норовирусным и аденовирусным гастроэнтеритом, не было легкого течения болезни. В большинстве случаев кишечная инфекция, вызванная бактериальными возбудителями, имела тяжелое течение.

**Выводы.** Учитывая лидерство ротавирусной инфекции и тяжелое течение в большинстве случаев, введение вакцинации в национальный календарь прививок является чрезвычайно актуальным. Норовирус занимает второе место в этиологической структуре кишечной инфекции после ротавируса, поэтому разработка вакцины против него является актуальной проблемой. Учитывая тяжесть течения, наибольший приоритет имеет профилактика, в частности, будущая разработка вакцины от сальмонеллеза, аденовируса и норовируса.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** возбудители острых кишечных инфекций, ротавирус, норовирус, тяжесть течения.

## Вступ

Гостра кишкова інфекція (ГКІ), або гострий гастроентерит (ГГЕ), належать до основних причин аліментарної недостатності серед дітей молодшого віку (до 5 років). Раніше в структурі смертності від захворювань, що супроводжуються діареєю, посідала смертність від надмірної втрати рідини. На сьогодні до основних причин смертності, пов'язаної з діареєю, належать інші причини, наприклад, септичні ускладнення бактеріальних кишкових інфекцій [17].

Основними збудниками гастроентериту в більшості досліджуваних регіонів є ротавірус, *Shigella*, *Cryptosporidium* та ентеротоксигенна *E.colli*. У дітей віком до 2 років найпоширенішим є ротавірус, у дітей віком від 2 до 5 років — *Shigella*. Серед дітей віком першого року життя другим за поширеністю збудником є *Cryptosporidium*, проте в дітей від 2 років цей збудник трапляється досить рідко. За регіональним розподілом, частим збудником у Бангладеші та Пакистані є *Aeromonas*, а також *Campylobacter* (Індія, Пакистан, Бангладеш). У трьох азійських регіонах і Мозамбіку серед найпоширеніших причин діареї також зустрічається *Vibrio cholera*. Додатковим загальним збудником, ідентифікованим у багатьох учасників, також є аденовірус [7].

Щороку в Україні реєструють понад 50 тис. випадків інфекційних гастроентеритів у дітей. Останнім часом, декілька років поспіль, у структурі збудників переважають віруси. З 2006 р. в Україні проводиться активне спостереження за ротавірусною інфекцією, яке здійснюється за підтримки ВООЗ. За результатами спостереження, ротавірус становить 50% усіх причин діарейного синдрому в дітей, що перебувають на стаціонарному лікуванні [2].

Етіологічна структура другої половини інфекційних гастроентеритів у дітей в Україні залишається не до кінця відомою. Це зумовлює певні труднощі в лікуванні та профілактиці цих захворювань. На сьогодні існує мало робіт, в яких висвітлені клінічні особливості гострих кишкових інфекцій залежно від збудника на сучасному етапі зміни етіологічної структури цього захворювання.

**Мета** дослідження — дослідити етіологічну структуру інфекційних гастроентеритів у дітей; проаналізувати залежність тяжкості перебігу від етіологічного чинника захворювання.

## Матеріали та методи дослідження

Досліджено 978 дітей віком від 0 до 5 років, які були пацієнтами інфекційно-боксованого відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1 у період 2014–2018 рр. та мали симптоми інфекційного гастроентериту.

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

**Критерії залучення:**

- вік до 5 років;
- симптоми ГГЕ;
- необхідність у госпіталізації;
- згода батьків або юридичних представників дитини на участь у дослідженні, підписана при госпіталізації та попередньо затверджена відповідно до локальних нормативних та етичних вимог.

Після отримання згоди батьків, у разі відповідності критеріям залучення, у дитини взято зразок калу для подальшого дослідження на збудник ГКІ та проведено спостереження за перебігом захворювання.

**Критерії вилучення:** вік від 5 років, відсутність необхідності в стаціонарному лікуванні, відсутність згоди батьків або опікунів.

У кожного учасника дослідження протягом 2 діб (не пізніше) від госпіталізації до стаціонару взято зразок калу об'ємом 5 мл. Зразок поміщено в спеціальний контейнер, який одразу після забору занесено до холодильника, в якому забезпечено необхідну температуру. Зразки транспортовано до лабораторії в холодному контейнері. Ідентифікацію антигену ротавірусу проведено методом імуноферментного аналізу (ELISA) у національній сертифікованій лабораторії.

Серед зразків калу, у яких не виявлено антигену ротавірусу, випадковим чином відібрано зразки, які потім надіслано до референс-лабораторії ВООЗ, де проведено визначення збудника шляхом екстракції нуклеїнової кислоти та шляхом тестування за методикою ТАС (TaqMan Array Cards).

У ході дослідження проаналізовано наявну медичну документацію, проведено порівняння та оцінювання клінічних критеріїв бальної шкали тяжкості Везикарі.

Шкала тяжкості клінічного перебігу ГГЕ, або шкала Везикарі, має такі характеристики: кратність і тривалість блювання та діареї, виразність лихоманки та зневоднення, необхідність у госпіталізації до стаціонару. Кожна з характеристик оцінюється від 1 балу до 3 балів. Відповідно до отриманої суми балів, визначається тяжкість перебігу, легкому перебігу відповідає сума балів до 7, середньотяжкому – від 7 до 10 балів, а тяжкому – від 11 балів. Максимальна кількість балів – 20 [14].

Статистичну обробку даних здійснено за допомогою програми STATA. Оскільки досліджувані кількісні дані не відповідали нормальному розподілу, використано непараметричні

критерії (медіана, міжквартильний інтервал (25;75)).

Критерій  $\chi^2$  використано для порівняння якісних ознак.

## Результати дослідження та їх обговорення

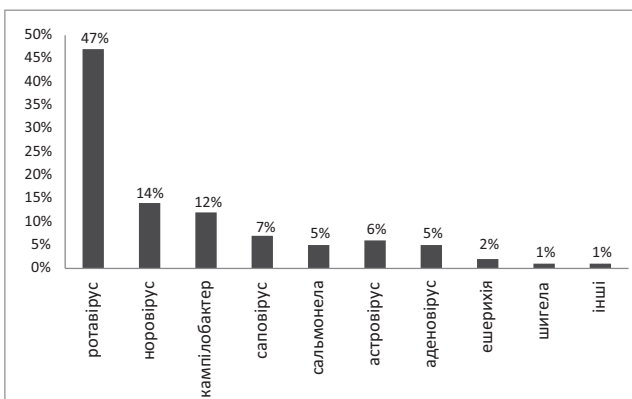
Для визначення системою охорони здоров'я найефективніших схем терапії, діагностики та профілактики ГКІ дуже важливо з'ясувати їх актуальну етіологічну структуру.

Серед дітей, залучених до дослідження 2014–2018 рр., найпоширенішим збудником гастроентериту був ротавірус, що становив 47% (458) випадків.

Оскільки протягом 2017–2018 рр. відмічалася співпраця з референс-лабораторією ВООЗ, з'явилася можливість визначити не тільки частку ротавірусної інфекції в етіології ГКІ, але й етіологічну структуру загалом. На молекулярно-генетичне дослідження відправлялися випадкові зразки калу, що виявилися негативними щодо антигену ротавірусу, унаслідок цих досліджень отримано результати, наведені на рисунку.

На рисунку показано, що ротавірус превалює, за результатами молекулярно-генетичних досліджень, на нього припадає значний відсоток випадків гастроентериту. Загалом цей вірус посідає першість у всьому світі, але залежно від покриття вакцинацією від ротавірусу відсоткове співвідношення є різним: у Росії – 40,1% [4], в Єгипті – 32,5% [15], у всьому світі – 27% [2]. У країнах, які запровадили обов'язкове щеплення ротавірусною вакциною, відсоток пацієнтів із ротавірусною інфекцією у стаціонарах значно нижчий. За даними Т. Vesikari та D.O. Matson, ефективність вакцинації щодо зниження частоти госпіталізацій, пов'язаних із ротавірусною інфекцією, становить 85–94%, а щодо запобігання тяжкого перебігу гострого гастроентериту – 85–98% [13, 16].

Другим за поширеністю після ротавірусу є норовірус, який зустрічається майже у 4 рази рідше. Як і в ротавірусу, частка норовірусної інфекції в загальній етіологічній структурі ГКІ різниться залежно від регіону. В одному мультицентровому дослідженні за участю 199 дітей віком до 2 років з'ясовано, що норовірус виявляється в калі у приблизно 25% випадків інфекційної діареї. Через високу частоту безсимптомного перебігу норовірусної інфекції та поширеність коінфікування норовірусом за наявності іншого збудника ГКІ, самостійною причиною гастроентериту норовірус є лише



**Рис.** Розподіл збудників в етіологічній структурі гострих кишкових інфекцій

у близько 5% випадків [12]. Одночасно з цим дослідженням Лабораторія глобальних змін інформації спільно з Оксфордським університетом вказує загальну долю норовірусу у структурі ГКІ у 2% [2]. За даними дослідження з Єгипту, поширеність норовірусу серед дітей з гастроентеритом становить 10,5% [15]. За даними з Індії та Перу, частота виявлення норовірусу дорівнює 31% і 15% відповідно [8,11]. Найбільш наближеними до даних поточного дослідження є дані московських дослідників – частота норовірусної інфекції у загальній структурі ГКІ становить 11,4% [4].

У проведеному нами дослідженні перше місце серед бактеріальних збудників кишкових інфекцій посідає *Campylobacter* (12%), у загальній структурі він на третьому місці і за частотою виявлення може бути порівняний з норовірусом. Однак, за даними дослідження Dadonaitte et al., *Campylobacter* посідає четверте місце в загальній структурі, а частота його виявлення становить 9%, тоді як за результатами поточного дослідження – 12% [2]. За даними дослідження цих же авторів, найчастішим бактеріальним збудником є *Shigella*, яка посідає друге місце в загальній структурі, і на неї припадає 13% усіх ГКІ. За даними ж поточного дослідження, її частка становить лише 1%.

На четвертому і п'ятому місцях – відповідно саповірус (7%) і астровірус (6%), на шостому – *Salmonella* (5%) і аденовірус, на сьомому – *E.colli*, на останньому (восьмому) – *Shigella* та інші збудники. За російськими даними, частка астровірусу становить 1,9% [4], за єгипетськими, – 7,2% [15]. Аденовірус, за даними цього дослідження, становить 5% усіх збудників, у світі він зустрічається частіше – 11% випадків ГКІ [2]. Ближчими до українських є дані з Єгипту, там аденовірусний гастроентерит зустрічається у 3,6% випадків [15], з Тайланду – 7,2% [5], а також російські дані – 4,7% у структурі ГКІ [4].

З вищенаведених даних можна зробити висновки, що норовірус та *Campylobacter* також відіграють значну роль у структурі збудників ГГЕ. Слід відмітити і *Salmonella*, яка є другим за частотою бактеріальним збудником, інші бактеріальні причини ГКІ спостерігаються рідше.

Гастроентерит, викликаний *Salmonella*, у м. Києві зустрічається рідше, ніж у середньому по світу, де його частка становить 8% [2]. З іншого боку, за даними Українського центру контролю та моніторингу захворювань МОЗ України у 2012–2014 рр., за оцінкою

О.В. Зубленка, домінуючим збудником є *Salmonella*, що становить близько 50% загальної структури, натомість ротавірус посідає лише третє місце серед усіх вікових категорій [18]. Така розбіжність даних може бути пов'язана з переважанням у діагностиці ГКІ бактеріологічних методів дослідження, що є дешевшими у використанні за діагностичні тести, спрямовані на діагностику вірусів, зокрема ротавірусу, що може впливати на реальність статистичних даних.

На ентероінвазивну *E.colli* припадає 2%, що відповідає світовим даним [2]. До інших збудників, частка яких у структурі становить сумарно 1%, відносяться *Cryptosporidium*, *Vibrio cholera*, *Aeromonas*, *Entamoeba histolytica*, *Isospora* та інші.

У дослідженні С.І. Доана і Н.Г. Малиша визначено структуру ГКІ в Україні за 2018 р. за допомогою мікробіологічного методу. Отримано такі дані: частка умовно-патогенних збудників дорівнювала 48,5%, етіологія не відома в 33,7%, ротавірусна інфекція становила 14,6%, сальмонельоз – 5%, шигельоз – 0,06%, кампілобактеріоз – 0,2%, ерсиніоз – 0,03% [3]. Такий низький відсоток ГКІ, викликаних *Campylobacter*, можна пояснити низькою чутливістю бактеріологічного методу для виявлення цього збудника. Щодо умовно-патогенних збудників, то вони вкрай рідко бувають причиною ГКІ в імунокомпетентних осіб, хоча можуть виявлятися в калі.

Також у цьому дослідженні оцінено клінічні прояви ГГЕ залежно від збудника.

Отже, як вказано вище, серед 978 пацієнтів, залучених до дослідження, ротавірусну інфекцію діагностовано у 46,83% (458) пацієнтів.

Дані щодо тяжкості перебігу ГГЕ у групі, позитивній за ротавірусом, і в групі, негативній за ротавірусом, відповідно до бальної шкали Везикарі, наведено в таблиці 1.

За даними таблиці 1, у групі дітей з іншими збудниками, крім ротавірусу, превалювали легкі та середні клінічні прояви, при цьому в групі з ротавірусом майже не було легкого

Таблиця 1  
Бальна оцінка тяжкості клінічних проявів за шкалою Везикарі у групах «ротавірус+» і «ротавірус-»

Тяжкість перебігу	«ротавірус-», %, n	«ротавірус+», %, n	p-value
Легкий	1,54 (8)	0,44 (2)	p<0,05
Середній	34,04 (177)	16,38 (75)	p<0,05
Тяжкий	64,42% (335)	83,19% (381)	p<0,05

Таблиця 2

**Бальна оцінка тяжкості клінічних проявів за Везикарі у групах аденовірусного та норовірусного гострого гастроентериту**

Тяжкість за шкалою Везикарі	АГГЕ, % (n)	НГГЕ, % (n)	p-value
Легка	0	0	p<0,05
Середня	0	8,70 (2)	p<0,05
Тяжка	100 (14)	91,30 (21)	p<0,05

Таблиця 3

**Бальна оцінка тяжкості клінічних проявів за шкалою Везикарі для бактеріальних збудників**

Тяжкість за шкалою Везикарі	ЕГГЕ, % (n)	КГГЕ, % (n)	СГГЕ, % (n)	ШГГЕ, % (n)	P-value
Легка	0	0	0	0	p<0,05
Середня	0	22,58 (7)	14,29 (3)	0	p<0,05
Тяжка	100 (3)	77,42 (24)	85,71 (18)	100 (4)	p<0,05

перебігу. У кожної шостої дитини з ротавірусним гастроентеритом спостерігався перебіг середньої тяжкості. Тяжкий перебіг значно переважав у ротавірусній групі. Середній бал за шкалою Везикарі у групі з ротавірусом становив 14 (12;16) балів, а в групі з іншими збудниками – 12 (10;14) балів (p<0,05). За шкалою Везикарі ротавірусний ГГЕ значно переважав ГГЕ інших етіологій за кількістю тяжкого перебігу, аналогічними є дані літератури [1,2,9].

У таблиці 2 наведено дані щодо тяжкості перебігу в групах з аденовірусним (АГГЕ) та норовірусним гострим гастроентеритом (НГГЕ).

За даними таблиці 2, при АГГЕ 100% випадків мали тяжкий перебіг. У дітей з НГГЕ середня тяжкість клінічних проявів становила 8,7%, тяжкий перебіг спостерігався у 91,30%. У жодної дитини, госпіталізованої з НГГЕ або АГГЕ, не було легкого перебігу хвороби. Середній бал за шкалою Везикарі для АГГЕ становив 15 (13;17); для НГГЕ – 12 (11;16). Отримані дані різняться від даних літератури, оскільки навіть ротавірусна інфекція може мати легкий перебіг у невеликій кількості випадків (0,44%) [1]. Категорично різняться з нашими дані до-

слідників із Китаю, які зазначають, що ротавірусна інфекція не має тяжкого перебігу, а для норовірусної та аденовірусної інфекцій характерний легкий перебіг (середній бал за шкалою Везикарі – 8,0±3,1; 6,4±2,4 і 6,2±2,1 відповідно), [6].

Після обробки клінічних даних та оцінки тяжкості проявів за шкалою Везикарі отримано такі результати: при ешерихіозному гострому гастроентериті (ЕГГЕ) середній бал становив 14 (13;14); кампілобактеріозному (КГГЕ) – 13 (11;14), сальмонельозному (СГГЕ) – 14 (13;17) і шигельозному (ШГГЕ) – 14,5 (13,5;15,5). З цього видно, що середній бал для кожної бактеріальної інфекції відповідає тяжкому перебігу хвороби. Більшість ГГЕ, викликаних бактеріальними збудниками, відповідали тяжкому перебігу відповідно до шкали Везикарі, проте 22,58% КГГЕ та 14,29% СГГЕ мали середньотяжкий перебіг.

Дослідження О.М. Ольховської, проведене в м. Харкові, показало дещо інші результати. За його даними, клінічні прояви бактеріальних ГГЕ не залежали від етіологічного чинника: превалювали середньотяжкі форми гастроентероколіту (60,95%), [10].

## Висновки

Ротавірус є беззаперечним лідером серед збудників ГГЕ і, враховуючи значний відсоток тяжкого перебігу, введення вакцинації від ротавірусу до національного календаря щеплень є надзвичайно актуальним.

Норовірус посідає друге місце в етіологічній структурі гострих гастроентеритів, а 90% випадків якого мають тяжкий перебіг за шкалою Везикарі.

Потреба в розробленні вакцини від норовірусу є досить актуальною і для України. Сподіваємось, що результати нашого дослідження сприятимуть цьому.

Враховуючи тяжкість проявів за шкалою Везикарі різних збудників ГГЕ в дітей, найбільш пріоритетним у майбутній розробці вакцини є щеплення від сальмонельозу серед бактеріальних збудників, а серед вірусних збудників – від аденовірусу і норовірусу.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Chernyshova LI, Teslenko Mlu, Radionova NM, Demchysyna IV, Kottlik LV, Sadkova OB, Samoilovych OO, Kasian OI, Lavriukova Sla. (2016). Lonhitudynalne sposterezhenia za rotavirusnoi infektsiieiu u ditei vikom do 5 rokiv, yakyykh hospitalizували v dva tsenry Ukrainy v 2006–2015 rokakh. *Zdorovia dytyny*. 7: 117–123. [Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ, Радіонова НМ, Демчишина ІВ, Котлік ЛВ, Садкова ОБ, Самойлович ОО, Касьян ОІ, Лаврюкова СЯ. (2016). Лонгітудинальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізували в два центри України в 2006–2015 роках. *Здоров'я дитини*. 7: 117–123].
2. Dadonaite B, Ritchie H. (2018). Diarrheal diseases. Published online at OurWorldInData.org. URL: <https://ourworldindata.org/diarrheal-diseases>.
3. Doan SI, Malyn NH. (2015). Hostri kyshkovi infektsii virusnoi etiologii: epidemiolohichni aspekty. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 3 ((107)V/VI): 32–36. [Доан СІ, Малин НГ. (2015). Гострі кишкові інфекції вірусної етіології: епідеміологічні аспекти. *Український медичний часопис*. 3 ((107)V/VI): 32–36].
4. Kiseleva V, Faizuloev E, Meskina E, Marova A, Oksanich A et al. (2018). Molecular-Genetic Characterization of Human Rotavirus A Strains Circulating in Moscow, Russia (2009-2014). *Virologica Sinica*. 33 (4): 304-313.
5. Kumthip K, Khamrin P, Ushijima H, Maneekarn N. (2019). Enteric and non-enteric adenoviruses associated with acute gastroenteritis in pediatric patients in Thailand, 2011 to 2017. *PLoS one*. 14 (8): e0220263.
6. Li J, Yang Y, Liang ZC, Gao ZY, Jia L, Liu BW, Chen LJ, Wang QY. (2020). Analysis of pathogenic composition and clinical characteristics of viral acute gastroenteritis in children under five years old in Beijing. *Chinese journal of preventive medicine*. 54 (10): 1104–1110.
7. Liu J, Platts Mills JA, Juma J, Kabir F, Nkeze J et al. (2016). Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study. *Lancet (London, England)*. 388 (10051): 1291–1301.
8. Monica B, Ramani S, Banerjee I, Primrose B, Iturriza Gomara M et al. (2007). Human caliciviruses in symptomatic and asymptomatic infections in children in Vellore, South India. *Journal of medical virology*. 79 (5): 544–551.
9. Mwenda JM, Ntoto KM, Abebe A, Enweronu Laryea C, Amina I, Mchomvu J et al. (2010). Burden and epidemiology of rotavirus diarrhea in selected African countries: preliminary results from the African Rotavirus Surveillance Network. *The Journal of infectious diseases*. 202 Suppl.: S5-S11.
10. Olkhovska OM. (2011). Osoblyvosti klinichnoho perebihu i shliakhy udoskonalennia likuvannia kyshkovykh infektsii u ditei na suchasnomu etapi. *Annaly Mechnykovskoho instytutu*. 4: 258–261. [Ольховська ОМ. (2011). Особливості клінічного перебігу і шляхи удосконалення лікування кишкових інфекцій у дітей на сучасному етапі. *Аннали Мечниковського інституту*. 4: 258–261].
11. Parashar UD, Li JF, Cama R, DeZalia M, Monroe SS, Taylor et al. (2004). Human caliciviruses as a cause of severe gastroenteritis in Peruvian children. *The Journal of infectious diseases*. 190 (6): 1088–1092.
12. Rouhani S, Penataro Yori P, Paredes Olortegui M, Sigvas Salas M, Rengifo Trigoso D, Mondal D et al. (2016). Norovirus Infection and Acquired Immunity in 8 Countries: Results From the MAL-ED Study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 62 (10): 1210–1217.
13. Ruiz Palacios GM, Perez Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clements SC et al. (2006). Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *The New England journal of medicine*. 354 (1): 11–22.
14. Ruuska T, Vesikari T. (1990). Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrheal episodes. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 3 (22): 259–267.
15. Shaheen M. (2018). Burden of Adenovirus, Astrovirus, Norovirus and Rotavirus Gastroenteritis in Egyptian Children during 2000–2017. *Journal of Medical Microbiology & Diagnosis*. 7: 3.
16. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham et al. (2006). Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *The New England journal of medicine*. 354 (1): 23–33.
17. WHO. (2017). Diareia. WHO. [ВООЗ. (2017). Діарея. WHO]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru>.
18. Zublenko OV. (2015). Spalakhy hostrykh kyshkovykh infektsii v Ukraini. *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia: zbirnyk naukovykh prats*. 44 (2): 139–143. [Зубленко ОВ. (2015). Спалахи гострих кишкових інфекцій в Україні. *Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць*. 44 (2): 139–143].

## Відомості про авторів:

**Тесленко Марія Юрївна** — лікар-педіатр, дитячий інфекціоніст ТОВ «Медичний центр «Добробут-Поліклініка». Адреса: м. Київ, вул. Сім'ї Ідзиковських, 3; тел. (044) 495-28-88; аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0003-1685-9779>.  
Стаття надійшла до редакції 24.11.2020 р., прийнята до друку 07.02.2021 р.

**С.О. Поцюрко, Д.О. Добрянський, Л.Б. Секретар**

## Прогностична цінність концентрації NT-proBNP у сироватці крові значно недоношених немовлят щодо гемодинамічної значущості відкритої артеріальної протоки

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 28-36. doi 10.15574/SP.2021.113.28

**For citation:** Potsiurko SO, Dobryansky DO, Sekretar LB. (2021). Predictive value of serum NT-proBNP concentrations for assessment hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very preterm infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 28-36. doi 10.15574/SP.2021.113.28

Гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока (гзВАП) є поширеним ускладненням у значно недоношених немовлят, які народилися з гестаційним віком менше 32 тиж. Водночас, на сьогодні немає єдиних критеріїв визначення дійсної гемодинамічної значущості ВАП і загальноприйнятної тактики надання допомоги таким дітям.

**Мета** — оцінити прогностичну цінність рівнів амінотермінального сегмента натрійуретичного пептиду В-типу (NT-proBNP) у сироватці крові значно недоношених новонароджених щодо гемодинамічної значущості ВАП.

**Матеріали та методи.** До клінічного рандомізованого дослідження залучено 52 недоношені дитини з терміном гестації <32 тиж віком <72 год і діаметром ВАП >1,5 мм. Із них 27 (52%) дітям призначено ібупрофен або парацетамол із перших 3 днів життя. Очікувальну тактику застосовано у 25 (48%) новонароджених. Усім пацієнтам щодня проведено ехокардіографічне обстеження та двічі визначено вміст NT-proBNP у сироватці крові в перші 10 днів після народження. За підсумками ехокардіографічного та клінічного моніторингу ретроспективно сформовано дві групи немовлят: у 22 (42%) з них діагностовано гзВАП, а у 30 (58%) — гемодинамічно незначущу ВАП.

**Результати.** Відсоткова кількість дітей, які отримали фармакологічне лікування з приводу ВАП, істотно не різнилася по групах ( $p>0,05$ ). Сироваткові концентрації NT-proBNP у середньому віці 2 і 8 днів були вірогідно вищими в немовлят зі гзВАП ( $p<0,01$ ). На 8-му добу життя рівень NT-proBNP значно зменшився в обох групах немовлят, проте був достовірно вищим у дітей з гзВАП. Вміст NT-proBNP у сироватці крові на 2–3-тю добу дав змогу вірогідно прогнозувати формування гзВАП (AUC=0,93; 95% CI:0,86–1,0;  $p<0,05$ ).

**Висновки.** Концентрація NT-proBNP у сироватці крові на 2-гу добу  $\geq 12000$  пг/мл дає змогу вірогідно прогнозувати формування гзВАП.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока, ВАП, NT-proBNP, прогностична цінність, значно недоношені новонароджені.

### Predictive value of serum NT-proBNP concentrations for assessment hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very preterm infants

**S.O. Potsiurko, D.O. Dobryansky, L.B. Sekretar**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) is a common complication in very preterm infants born at less than 32 weeks of gestation. At the same time, currently, there are no uniform criteria to identify the actual hemodynamic significance of PDA and generally accepted management approaches to such infants.

**Purpose** — to assess the predictive value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels for hemodynamically significant PDA in very preterm infants.

**Materials and methods.** Fifty-two preterm infants with gestational age <32 weeks, chronological age <72 h, and PDA diameter >1.5 mm were involved in a randomized study. Twenty-seven (52%) of them were treated with ibuprofen or paracetamol starting within the first 3 days of life. Expectant management was applied to 25 (48%) infants. All patients underwent daily echocardiographic and two serum NT-proBNP measurements within the first 10 days after birth. According to the results of echocardiographic and clinical monitoring, 2 groups of patients were formed retrospectively. In 22 (42%) of them hemodynamically significant PDA (hsPDA) was diagnosed, and 30 (58%) had hemodynamically insignificant ductus arteriosus.

**Results.** The percentage of infants who received pharmacological PDA treatment was not significantly different between the groups ( $p>0,05$ ). Serum NT-proBNP concentrations at the median age of 2 and 8 days were significantly higher in infants with hsPDA ( $p<0,01$ ). By the eighth day of life, the NT-proBNP level in both groups significantly decreased but remained considerably higher in newborns with hsPDA. Serum NT-proBNP concentrations on the second-third day of life could reliably predict hsPDA (AUC=0.93; 95% confidence interval: 0.86–1.0;  $p<0,05$ ).

**Conclusions.** Serum NT-proBNP concentrations on the second day of life  $\geq 12000$  pg/ml could reliably predict hsPDA.

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** hemodynamically significant patent ductus arteriosus, PDA, NT-proBNP, prognostic value, very preterm infants.

## Прогностическая ценность концентрации NT-proBNP в сыворотке крови глубоко недоношенных младенцев в отношении гемодинамической значимости открытого артериального протока

С.О. Поцюрко, Д.А. Добрянский, Л.Б. Секретар

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, Украина

Гемодинамически значимый открытый артериальный проток (гЗОАП) является распространенным осложнением у глубоко недоношенных младенцев, родившихся с гестационным возрастом менее 32 нед. В то же время, на сегодня нет единых критериев определения действительной гемодинамической значимости ОАП и общепризнанной тактики оказания помощи таким детям.

**Цель** — оценить прогностическую ценность уровней аминотерминального сегмента натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) в сыворотке крови глубоко недоношенных младенцев в отношении гемодинамической значимости ОАП.

**Материалы и методы.** В клиническое рандомизированное исследование включены 52 недоношенных ребенка со сроком гестации <32 нед, в возрасте <72 ч и диаметром ОАП >1,5 мм. Из них 27 (52%) детям назначен ибупрофен или парацетамол с первых 3 суток жизни. Выжидательная тактика применена у 25 (48%) новорожденных. Всем пациентам ежедневно проведено эхокардиографическое обследование и дважды определено содержание NT-proBNP в сыворотке крови в первые 10 суток после рождения. По итогам эхокардиографического и клинического мониторинга ретроспективно сформированы 2 группы младенцев: у 22 (42%) из них диагностирован гЗОАП, а у 30 (58%) — гемодинамически незначимый ОАП.

**Результаты.** Процентное количество детей, получавших фармакологическое лечение по поводу ОАП, существенно не отличалось по группам ( $p>0,05$ ). Сывороточные концентрации NT-proBNP в среднем возрасте 2 и 8 суток были достоверно выше у младенцев с гЗОАП ( $p<0,01$ ). На 8-е сутки жизни уровень NT-proBNP значительно уменьшился в обеих группах младенцев, однако был достоверно выше у детей с гЗОАП. Содержание NT-proBNP в сыворотке крови на 2–3-е сутки позволило достоверно прогнозировать формирование гЗОАП (AUC=0,93; 95% CI:0,86–1,0;  $p<0,05$ ).

**Выводы.** Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови на 2 сутки  $\geq 12000$  пг/мл позволяет достоверно прогнозировать формирование гЗОАП.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** гемодинамически значимый открытый артериальный проток, ОАП, NT-proBNP, прогностическая ценность, глубоконедоношенные новорожденные.

### Вступ

Гемодинамічно значущу відкриту артеріальну протоку (гЗВАП) виявляють у понад 30% недоношених новонароджених із терміном гестації <32 тиж [5]. Значний скид крові зліва направо через відкриту артеріальну протоку (ВАП) призводить до зменшення системного кровотоку, унаслідок чого розвивається системна гіперперфузія, та збільшення легеневого кровотоку, що може спричинити набряк легень і дихальну недостатність [3]. Як відомо, гЗВАП асоціюється з тяжкою неонатальною захворюваністю: внутрішньошлуночковими крововиливами (ВШК), бронхолегеневою дисплазією (БЛД), некротичним ентероколітом (НЕК), ретинопатією недоношених (РН) і перивентрикулярною лейкомаляцією (ПВЛ) [4].

Зазвичай, діагноз гЗВАП встановлюють на підставі ехокардіографічних (ЕхоКГ) та клінічних даних. Водночас, оцінювання гемодинамічної значущості ВАП за допомогою Допплер-ЕхоКГ не є універсальним, оскільки не існує єдиного вимірювання, яке б точно підтвердило наявність цієї ознаки, а також не завжди є можливість провести ЕхоКГ [4]. Досі немає консенсусу щодо єдиних критеріїв визначення дійсної гемодинамічної значущості ВАП і загальноприйнятної тактики надання допомоги таким дітям. Значно недоношеним новонародженим із гЗВАП переважно призначають інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) або перок-

сидази, дія яких сприяє закриттю ВАП приблизно у 70–80% випадків [24]. Водночас, невідомо, чи таке лікування поліпшує віддалені результати [9], а інгібітори ЦОГ можуть спричинювати значні побічні ефекти, серед яких ниркова недостатність, гіпоглікемія, геморагічний синдром, шлунково-кишкові перфорації тощо [25]. Усе це визначає доцільність пошуку альтернативних ранніх прогностичних ознак гЗВАП [13]. Зокрема, зростає інтерес до біохімічних маркерів, визначення яких якомога скоріше після народження допомогло б передбачити не лише формування гЗВАП, але й відповідь на її фармакологічне лікування. До таких маркерів відносять, зокрема, натрійуретичний пептид В-типу (BNP) та його аміно-термінальний сегмент NT-proBNP [13].

BNP і NT-proBNP синтезуються кардіоміоцитами шлуночків у відповідь на перевантаження камер серця тиском і надмірним об'ємом крові. У кардіоміоцитах відбувається перетворення попередника про-BNP на біологічно активну форму BNP та його неактивний сегмент NT-proBNP [28]. BNP поліпшує релаксацію міокарда і регулює відповідь на гостре перевантаження шлуночків надмірним об'ємом крові завдяки звуженню судин, затримці натрію та зменшенню діурезу внаслідок активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [17]. BNP і NT-proBNP виводяться нирками, а отже, у пацієнтів із нирковою недостатністю їх системний рівень значно підвищений.

NT-proBNP має істотно довший період напіввиведення (60–120 хв проти 22 хв у BNP) і є стійкішим *in vitro* порівняно з BNP [29]. Обидва білки не проникають через плаценту, тому рівень BNP у крові новонароджених не залежить від його вмісту у крові матері [2]. Концентрація BNP і NT-proBNP швидко зростає в перші доби після народження і поступово знижується до сталого рівня протягом наступних кількох днів [18,22]. Така динаміка пов'язана з гемодинамічними змінами й адаптацією до позаутробного життя. Дозрівання нирок, зростання системного судинного опору і зменшення резистентності легеневих судин пояснюють зниження вмісту пептидів у крові дитини після народження. Однак він залишається підвищеним за наявності ВАП або інших природжених вад серця, коли відбувається перевантаження камер серця тиском або об'ємом, а також у разі стійкої легеневої гіпертензії, порушення функції нирок або розвитку сепсису [10,13,14].

У недоношених немовлят концентрація NT-proBNP у сироватці крові в першу добу життя є значно вищою, ніж у здорових доношених новонароджених (у середньому — 1435 [894–2550] пмоль/л проти 641 [254–1272] пмоль/л) [8,19].

Нещодавній систематичний огляд і метааналіз виконаних досліджень [13] засвідчив, що чутливість і специфічність рівня NT-proBNP у діагностиці гзВАП становить 90% (95% СІ: 0,79–0,96) та 84% (95% СІ: 0,77–0,90) відповідно. Однак ці дослідження різнилися за методологією, методами визначення пептиду, прогностичними пороговими значеннями, а також за терміном гестації і віком дітей на момент тестування. Зокрема, уточнення потребують прогностичні значення цього біомаркера у вітчизняній популяції значно недоношених немовлят.

**Мета** дослідження — оцінити прогностичну цінність рівнів NT-proBNP у сироватці крові значно недоношених немовлят із ВАП >1,5 мм у перші 3 доби життя щодо формування гзВАП.

## Матеріали та методи дослідження

### Дизайн дослідження та пацієнти

Використано дані 52 передчасно народжених немовлят, залучених до рандомізованого контрольованого дослідження, метою якого було вивчення порівняльної ефективності та безпечності ранньої лікувальної й очікувальної тактики допомоги значно недоношеним немовлятам із ВАП (реєстраційний номер дослі-

дження у *ClinicalTrials.gov* — NCT03860428). Дослідження виконано на базі неонатальних відділень Львівської обласної клінічної лікарні.

Критерії залучення: маса тіла при народженні — <1500 г, термін гестації — <32 тиж, вік на момент госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) — <72 год, діаметр ВАП — >1,5 мм. Не залучено до дослідження дітей з масою тіла  $\geq 1500$  г і/або терміном гестації  $\geq 32$  тиж, зі значними природженими вадами розвитку, клінічно явним геморагічним синдромом, будь-яким ВШК у перші 48 год життя або ВШК III–IV ступеня, НЕК, тромбоцитопенією ( $< 50 \times 10^{12}$ /л), олігурією <1 мл/кг/год, а також за відсутності інформованої згоди батьків. Рандомізацію здійснено за допомогою генерованого комп'ютером випадкового ряду чисел.

Серед досліджуваних 27 (52%) дітям призначено ібупрофен (n=13) або парацетамол (n=14). Ібупрофен призначено ректально в разовій дозі 20/10/10 мг/кг/добу протягом 3 діб, а парацетамол — внутрішньовенно, 15 мг/кг/дозу кожні 6 год протягом 3 діб. Щонайменше через 12 год після завершення першого курсу лікування здійснено контрольну ЕхоКГ і за наявності ВАП >0,5 мм призначено повторний курс терапії. Артеріальну протоку (АП) вважали закритою, якщо її не виявлено на ЕхоКГ або діаметром <0,5 мм [12]. Очікувальну тактику застосовано у 25 (48%) новонароджених (контрольна група). Цим немовлятам специфічного лікування не призначено, проте клінічне спостереження за ними проведено таке саме, як і за дітьми, яким призначено ібупрофен або парацетамол.

За підсумками ЕхоКГ і клінічного моніторингу ретроспективно сформовано 2 групи немовлят: у 22 (42%) з них була гзВАП (група гзВАП), а у 30 (58%) — гемодинамічно незначуща ВАП (група ВАП).

### Визначення сироваткових концентрацій NT-proBNP

Вміст NT-proBNP у сироватці периферичної крові визначено двічі: у перші 24–72 год життя і до призначення ібупрофену/парацетамолу та після завершення другого курсу лікування або на 8–10-ту добу життя, якщо лікування не проведено. Середній (медіана [мінімальне-максимальне значення]) вік дітей на момент першого та повторного забору крові у групах становив відповідно 2 [1–2] доби і 8 [8–9] діб. Після забору крові відразу отримано сироватку, яку заморожували і зберігали за температу-



ри  $-25^{\circ}\text{C}$ . Рівень сироваткового NT-proBNP виміряно за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі Cobas 6000 (Німеччина) з використанням тестових наборів Elecsys proBNP II (Roche, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника. Доступні межі вимірювань становили 5–35000 пг/мл.

#### Ехокардіографічне обстеження

Усім пацієнтам протягом перших 10 днів життя щоденно проводили ЕхоКГ із контрольним обстеженням на 28-му добу життя і на момент досягнення пацієнтами постменструального віку (ПМВ) 36 тиж і/або виписки. ЕхоКГ здійснили за допомогою апарата Samsung Medison SonoAce X8 (Південна Корея).

Гемодинамічно значущою вважали ВАП діаметром  $>1,5$  мм за наявності: необмеженого шунтування крові через ВАП зліва направо («пульсація»): кінцевої діастолічної швидкості потоку  $<50\%$  пікової систолічної швидкості в легеневій артерії, кінцевої діастолічної швидкості потоку в легеневій артерії  $>0,3$  м/с і/або співвідношення діаметра лівого передсердя до кореня аорти  $>1,5$  і/або ретроградного діастолічного потоку крові в низхідній аорті. Для встановлення діагнозу гзВАП потрібна також наявність щонайменше однієї з таких ознак: зростання дихальних розладів із потребою у штучній вентиляції легень (ШВЛ), збільшення кисневої залежності, неможливість відлучення

від дихальної підтримки, наявність системної гіпотензії або застійної серцевої недостатності [1,30].

#### Клінічні дані, моніторинг та результати лікування

До моменту досягнення пацієнтами ПМВ 36 тиж, смерті або виписки з лікарні в динаміці оцінено наявність усіх захворювань, застосовані методи і результати лікування. У ВІТН використано стандартні протоколи дихальної підтримки, забезпечення стабільної гемодинаміки, парентерального і мінімального ентерального харчування, призначення антибіотиків і протигрибкових препаратів, корекції анемії, метаболічних порушень тощо. У всіх дітей безперервно проводили спостереження за станом життєвих функцій. Тяжкість стану немовлят у першу добу госпіталізації до ВІТН визначено за шкалою SNAPPE-II [23].

#### Статистичний аналіз

Прогностичну цінність сироваткових концентрацій NT-proBNP щодо наявності гзВАП оцінено за допомогою ROC-кривої, визначаючи площу під нею та розраховуючи відповідні чутливість і специфічність.

Використано стандартні методи описового, порівняльного і непараметричного кореляційного аналізу із застосуванням критеріїв Стюдента,  $\chi^2$ , Манна Вітні, Вілкоксона, а також коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ).

Таблиця 1

Порівняльна перинатальна характеристика дітей зі сформованих груп

Показник	Група гзВАП (n=22)	Група ВАП (n=30)	p
Гестаційний вік, тиж.	27 [25–28] <sup>1</sup>	29 [27–31]	$<0,01$
Маса при народженні, г	945 [750–1200]	1050 [870–1350]	$>0,05$
Хлопчики	13 (59) <sup>2</sup>	13 (43)	$>0,05$
Діти, замалі для терміну гестації	0	5 (17)	$<0,05$
Інфекційні захворювання під час вагітності	13 (59)	14 (47)	$>0,05$
Преeklampсія	7 (32)	14 (47)	$>0,05$
Передчасний розрив оболонок	5 (23)	6 (20)	$>0,05$
Тривалість безводного періоду, доби	5 [3,3–5,2]	3 [1,8–4,0]	$>0,05$
Хоріоамніоніт клінічно або температура в матері під час пологів $>38^{\circ}\text{C}$	2 (9)	2 (7)	$>0,05$
Відшарування плаценти	1 (5)	4 (13)	$>0,05$
Стероїди антенатально	14 (64)	22 (73)	$>0,05$
Кесарів розтин	6 (27)	16 (53)	$>0,05$
Оцінка за Апгар на 1-й хв, бали	4 [4–5]	6 [5–6]	$<0,01$
Оцінка за Апгар на 5-й хв, бали	5 [5–6]	6 [6–7]	$<0,01$
ШВЛ через маску після народження	9 (41)	8 (27)	$>0,05$
Інтубація і ШВЛ після народження	9 (41)	8 (27)	$>0,05$
Лікування сурфактантом	19 (86)	24 (80)	$>0,05$
Вік на момент першого введення сурфактанту, год	1,1 [0,5–3,3]	1,1 [1,0–3,8]	$>0,05$
Тяжкість стану за шкалою SNAPPE-II у першу добу госпіталізації до ВІТН, бали	32,1 $\pm$ 17,6	23,9 $\pm$ 14,9	$>0,05$

Примітки: 1 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі; 2 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика особливостей відкритої артеріальної протоки дітей зі сформованих груп**

Показник	Група гзВАП (n=22)	Група ВАП (n=30)	p
Вік на момент діагностики ВАП, доби	2 [1–2] <sup>1</sup>	2 [1–2]	>0,05
Середній діаметр ВАП у перші 72 год життя, мм	3 [2,5–3,5]	2 [1,8–2,5]	<0,01
Фармакологічне лікування	11 (50) 2	16 (53)	>0,05
Лікування ібупрофеном	5 (23)	8 (27)	>0,05
Лікування парацетамолом	6 (27)	8 (27)	>0,05
Два курси лікування	6 (27)	3 (10)	>0,05
Наявність гзВАП на 8-9-ту добу життя	3 (15)	0	<0,05
Закриття АП у перші 10 днів життя	8 (36)	22 (73)	<0,05
Первинне закриття ВАП	17 (77)	28 (93)	>0,05
Вік дітей на момент первинного закриття ВАП, доби	11 [5–15]	7 [5–9,5]	>0,05
Повторне відкриття АП	3 (18)	5 (20)	>0,05
Закриття АП на момент виписки	13 (81)	25 (86)	>0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі; 2 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Показники з нормальним розподілом представлено як середнє ± стандартне відхилення (SD). Непараметричні дані наведено як медіану [нижній і верхній квартилі]. Усі результати вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

Протокол дослідження затверджено комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Результати дослідження та їх обговорення**

**Клінічна характеристика сформованих груп.** Сформовані групи не різнилися між

собою за масою тіла при народженні та за частками хлопчиків, проте діти з гзВАП мали вірогідно менший термін гестації. Водночас, гемодинамічно незначущу ВАП вірогідно частіше виявляли в немовлят, замалих для терміну гестації. Порівняльна перинатальна характеристика груп узагальнена в таблиці 1. Діти в обох групах у перші 3 доби життя отримували парентерально приблизно однаковий об'єм рідини, їм майже одночасно призначали повний об'єм ентерального харчування (у віці 15,5 [10,5–29] доби у групі гзВАП проти 16 [11–21] днів у групі ВАП;  $p > 0,05$ ).

Таблиця 3

**Порівняльна частота супутньої патології та смертності дітей зі сформованих груп**

Захворювання або ускладнення	Група гзВАП (n=22)	Група ВАП (n=30)	p
Тяжкий РДС (III–IV стадії)	7 (32) <sup>1</sup>	2 (7)	<0,05
БЛД	12 (55)	7 (23)	<0,05
БЛД II–III ступеня тяжкості	3 (14)	2 (7)	>0,05
Легенева кровотеча	5 (23)	1 (3)	<0,05
Кровотеча зі шлунково-кишкового тракту	3 (14)	2 (7)	>0,05
Ранній сепсис	10 (45)	8 (27)	>0,05
Пізній сепсис	2 (9)	3 (10)	>0,05
НЕК	2 (9)	1 (3)	>0,05
ВШК	11 (50)	8 (27)	>0,05
Тяжкі ВШК (III–IV ступеня)	6 (27)	2 (7)	<0,05
ПВЛ	3 (14)	1 (3)	>0,05
Ретинопатія недоношених	6 (27)	9 (30)	>0,05
Гостра ниркова недостатність	1 (5)	0	>0,05
Летальний наслідок	6 (27)	1 (3)	<0,05
Вік на момент смерті, доби	9 [7,9–15]	4,6	>0,05
Загальна тривалість госпіталізації, доби	69,5 [29–91]	67,5 [48–77]	>0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Таблиця 4

Порівняльні концентрації NT-proBNP у сироватці крові дітей зі сформованих груп

Показник	Група гзВАП (n=22)	Група ВАП (n=30)	p
Рівень NT-proBNP у перші 24–72 год життя, пг/мл	22406,5 [15920–35000]	4967,5 [3257–10920]	<0,01
Рівень NT-proBNP на 8–9-ту добу життя, пг/мл	4705,5 [2290,5–8345,5]*	1678,5 [1254–2163]**	<0,01

Примітки: зазначено медіану, у дужках — верхній і нижній квантилі; \* — динаміка показника статистично вірогідна ( $p < 0,001$ ); \*\* — динаміка показника статистично вірогідна ( $p < 0,01$ ).

Ехокардіографічний діагноз ВАП із діаметром  $>1,5$  мм встановили на момент досягнення пацієнтами середнього віку 2 діб. Середній вік на момент виявлення гзВАП становив 2 [2–3] доби ( $p > 0,05$ ). Середній діаметр ВАП був вірогідно більшим у групі немовлят із гзВАП. Відсоткова кількість дітей, які отримували фармакологічне лікування з приводу ВАП, істотно не різнилася по групах. Подібні частки дітей в обох групах отримували парацетамол та ібупрофен. Немовлята з гзВАП значно частіше потребували другого курсу лікування, проте статистично значущої відмінності між групами за цим показником не було. Водночас, на 8–9-ту добу життя лише у трьох дітей виявили гзВАП. Середній вік на момент первинного закриття АП був майже удвічі більшим у групі дітей з гзВАП, однак відмінності від групи порівняння були недостовірними. Водночас, у немовлят із гзВАП вірогідно рідше діагностували закриття АП у перші 10 діб життя, однак частота первинного закриття АП істотно не різнилася по групах. Між групами також не виявили статистично вірогідних відмінностей за частотою повторного відкриття та закриття АП на момент виписки. На момент виписки в усіх немовлят АП була закритою або гемодинамічно незначущою (табл. 2).

Тяжкий РДС (III–IV стадії) вірогідно частіше діагностували в немовлят із гзВАП. Водночас, у немовлят із гзВАП вірогідно частіше діагностували легеневі кровотечі та БЛД, однак частота помірно тяжкої і тяжкої БЛД істотно не різнилася по групах. Між групами не встановили статистично достовірних відмінностей за частотою раннього та пізнього сепсису (табл. 3). Частота ВШК істотно не різнилася по групах, проте тяжкі ВШК (III–IV ступеня) вірогідно частіше діагностували в немовлят із гзВАП. Групи також не різнилися за частотою шлунково-кишкових кровотеч, НЕК, РН, ПВЛ та гострої ниркової недостатності (табл. 3). Водночас, фармакологічне лікування гзВАП вірогідно не зменшувало частоти ВШК загалом (6 (55%) проти 5 (45%) дітей, які не отримували

лікування), тяжких ВШК (1 (9%) проти 5 (45%) дітей), БЛД (6 (55%) проти 6 (55%) дітей) і смертності (4 (36%) проти 2 (18%) дітей відповідно; для всіх порівнянь  $p > 0,05$ ).

Загальна тривалість госпіталізації істотно не різнилася по групах, хоча частка померлих була вірогідно більшою серед немовлят зі гзВАП. Середній вік на момент смерті був майже однаковим у групах (табл. 3). Найчастішими причинами смерті були тяжкі ВШК (5 (83%) випадків у групі гзВАП і 1 (100%) випадок у групі ВАП). Ще 1 (17%) дитина з групи гзВАП померла від НЕК.

#### Сироваткові концентрації NT-proBNP залежно від стану АП

Сироваткові концентрації NT-proBNP у середньому віці 2 і 8 діб були вірогідно вищими в немовлят із гзВАП ( $p < 0,01$ ). До 8-ї доби життя рівень NT-proBNP значно зменшився в обох групах немовлят, проте був достовірно вищим у дітей з гзВАП (табл. 4).

Сироватковий вміст NT-proBNP достовірно асоціювався з ЕхоКГ-маркерами гемодинамічної значущості ВАП у перші 3 доби і на 8–9-ту добу життя (табл. 5).

На підставі результатів аналізу площі під ROC-кривою вміст NT-proBNP у сироватці

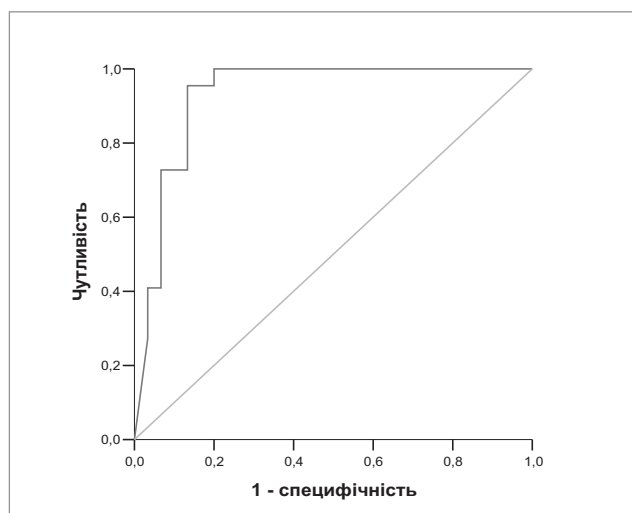


Рис. ROC-крива прогностичного значення сироваткових концентрацій NT-proBNP у середньому віці 2 діб щодо формування гзВАП у популяції значно недоношених дітей України

Таблиця 5

**Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена між рівнем NT-proBNP у сироватці крові та ехокардіографічними показниками у групах немовлят**

Показник	Перші 3 доби життя		8–9-та доба життя	
	rS	p	rS	p
Діаметр ВАП, мм	0,39	<0,05	0,66	<0,05
Кінцева діастолічна швидкість потоку в легеневій артерії <50% пікової систолічної швидкості	0,54	<0,05	0,71	<0,05
Кінцева діастолічна швидкість потоку в легеневій артерії >0,3 м/с	0,5	<0,05	0,77	<0,05
Співвідношення діаметра лівого передсердя до кореня аорти >1,5	0,54	<0,05	0,83	<0,05
Ретроградний діастолічний потік крові в низхідній аорті	0,64	<0,05	0,79	<0,05
Наявність гзВАП	0,71	<0,05	0,79	<0,05

крові на 2–3-ту добу життя (AUC=0,93; [95% CI:0,86–1,0];  $p<0,05$ ) дав змогу вірогідно передбачити наявність гзВАП у значно недоношених немовлят. Концентрація NT-proBNP у сироватці крові  $\geq 12000$  пг/мл у значно недоношених немовлят із ВАП діаметром  $>1,5$  мм у середньому віці 2 дб мала 100% чутливість і 80% специфічність для підтвердження наявності гзВАП (рис.).

### Обговорення

За результатами дослідження, вміст NT-proBNP у сироватці крові новонароджених із терміном гестації  $<32$  тиж і масою тіла при народженні  $<1500$  г у перші 2–3 доби життя дав змогу прогнозувати формування гзВАП. Концентрація NT-proBNP у сироватці крові понад 12000 пг/мл на 2–3-тю добу мала 100% чутливість і 80% специфічність щодо прогнозування наявності гзВАП. Дослідження показало, що сироваткові концентрації NT-proBNP у середньому віці 2 і 8 дб були майже в 4 рази вищими в немовлят зі гзВАП ( $p<0,05$ ). Подібного висновку дійшли Nuntnarumit та співавт. [20], які порівняли рівень NT-proBNP у плазмі крові на 2, 4 та 7-му добу після народження в недоношених немовлят із гестаційним віком  $\leq 33$  тиж ( $n=35$ ). Рівень NT-proBNP на 2-гу добу життя у групі немовлят з ЕхоКГ-підтвердженою гзВАП ( $n=12$ ) був значно вищим, ніж у групі новонароджених, у яких ВАП була гемодинамічно незначущою ( $n=23$ ) [16353 пг/мл (міжквартильний інтервал (IQR), 12360–33459) проти 3914 пг/мл (IQR, 2601–5782), ( $p<0,001$ )], відповідно. Натомість, у немовлят, в яких АП була закритою на 2-гу добу життя, рівень NT-proBNP становив 182–2308 пг/мл. Встановлено, що концентрація NT-proBNP у сироватці крові на 2-гу добу життя понад 10180 пг/мл є опти-

мальною для діагностики гзВАП з чутливістю 100% і специфічністю 91% [20]. Водночас, нещодавній метааналіз 11 контрольованих досліджень засвідчив вищу прогностичну точність вимірювання NT-proBNP порівняно з BNP щодо виявлення гзВАП [13]. У 2 з 11 досліджень чутливість NT-proBNP становила  $<70\%$  за рахунок використання значно вищого порогового значення (понад 40000 пг/мл) [7,16]. Проте Letshwiti та співавт. [15] описали значно нижчу порогову концентрацію NT-proBNP (3587 пг/мл), ніж El Khuffash та співавт. [7], (42285 пг/мл) і Ramakrishnan та співавт. [21], (24102 пг/мл), і показали 100% чутливість цього порогового значення з вузьким довірчим інтервалом (95% CI:0,83–1,00), [15]. Зазначені відмінності можуть бути пов'язані з пізнім (7-ма доба життя) визначенням вмісту NT-proBNP у сироватці крові Letshwiti та співавт. і фізіологічним зниженням рівнів NT-proBNP з віком.

Отже, визначення сироваткових концентрацій NT-proBNP у перші доби життя для діагностики або прогнозування виникнення гзВАП у значно недоношених новонароджених може бути важливим у разі відповідної клінічної підозри і відсутньої можливості ЕхоКГ; а також для формування групи ризику і визначення потреби медикаментозного лікування.

Концентрації NT-proBNP у сироватці крові пацієнтів вірогідно корелювали з ЕхоКГ-маркерами гзВАП, а саме, з кінцевою діастолічною швидкістю потоку  $<50\%$  пікової систолічної швидкості потоку в легеневій артерії, кінцевою діастолічною швидкістю потоку в легеневій артерії  $>0,3$  м/с, співвідношенням діаметра лівого передсердя до кореня аорти  $>1,5$ , а також із наявністю ретроградного діастолічного потоку крові в низхідній аорті та розміром ВАП. Ці результати відповідають попередньо опублікованим даним [6,20,21] і підтверджують діагностичне значення

концентрації NT-proBNP у сироватці крові недоношених новонароджених як маркера істотного шунтування крові через ВАП зліва направо.

Відповідно до отриманих нами даних, гемодинамічно незначущу ВАП вірогідно частіше діагностували в немовлят із більшим гестаційним віком та в дітей, замалих для терміну гестації. Водночас, гзВАП частіше діагностували в дітей, стан яких після народження був тяжчим, про що свідчили вірогідно нижчі оцінки за Апгар на 1 та 5-й хвилинах життя. У групі дітей з гзВАП вірогідно частіше діагностували тяжкий РДС, легеневі кровотечі, БЛД, тяжкі ВШК і смерть. Водночас, у дітей із цієї групи вірогідно рідше АП закривалася в перші 10 діб життя, а середній діаметр ВАП був вірогідно більшим, ніж у групі дітей з гемодинамічно незначущою ВАП. Ці дані підтверджують висновки Shepherd та співавт. [26], що ключовим чинником ризику розвитку гзВАП є малий гестаційний вік. Водночас, асоціації між гзВАП і тяжкою неонатальною захворюваністю (ВШК, легеневими кровотечами, БЛД, НЕК) і смертністю відрізняються в різних дослідженнях, залишаючись одним із найбільш суперечливих аспектів цієї проблеми [11,27]. За даними проведеного нами дослідження, лікування немовлят із гзВАП не зменшувало ризику виникнення БЛД, ВШК або смерті ( $p > 0,05$ ).

Незважаючи на встановлену високу чутливість системних концентрацій NT-proBNP щодо виявлення гзВАП, більшість досліджень включали невелику кількість немовлят, особливо надзвичайно недоношених (23–24 тиж гестації). У цій підгрупі передчасно народжених дітей концентрація натрійуретичного пептиду, імовірно, буде вищою (за рахунок негативної кореляції з гестаційним віком), що може

привести до зниження специфічності та корисності прогнозування.

Перевагами дослідження, наведеного в цій статті, є проспективний дизайн і рандомізоване призначення лікування значно недоношеним немовлятам із ВАП діаметром  $> 1,5$  мм у перші 3 доби життя, що дає змогу нівелювати суб'єктивний чинник у визначенні тактики надання допомоги й об'єктивно оцінити прогностичну цінність системних концентрацій NT-proBNP щодо наявності гзВАП. Це дослідження також має певні обмеження, насамперед пов'язані з його відкритістю, специфічним підходом до лікування (раннє призначення лише на підставі величини діаметра ВАП) і порівняно невеликою кількістю пацієнтів і часткою найбільш незрілих немовлят.

### Висновки

Концентрація NT-proBNP у сироватці крові значно недоношених новонароджених із ВАП діаметром  $> 1,5$  мм у перші 2–3 доби життя дає змогу вірогідно прогнозувати формування гзВАП. Вміст NT-proBNP  $\geq 12000$  пг/мл у сироватці крові значно недоношених новонароджених з діаметром ВАП  $> 1,5$  мм у віці 2–3 діб характеризується 100% чутливістю і 80% специфічністю щодо прогнозування розвитку гзВАП. Системні концентрації NT-proBNP у значно недоношених новонароджених вірогідно асоціюються з ЕхоКГ-маркерами гемодинамічної значущості ВАП й обернено пропорційно залежать від терміну гестації немовлят.

Перспективами подальших досліджень є вивчення ефективності та безпечності лікування значно недоношених дітей з підвищеним рівнем NT-proBNP до появи ЕхоКГ-ознак гзВАП.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Arlettaz R. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. (2017). *Front Pediatr.* 5: 147. doi: 10.3389/fped.2017.00147.
2. Bar Oz B, Lev Sagie A, Arad I, Salpeter L, Nir A. (2005). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns. *Clin Chem.* 51 (5): 926–927. doi: 10.1373/clinchem.2005.048892.
3. Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. (2016). *Pediatrics.* 137 (1): e20153730. doi: 10.1542/peds.2015–3730.
4. Benitz WE. (2010). Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 30 (4): 241–252. doi: 10.1038/jp.2010.3.
5. Chen S, Tacy T, Clyman R. (2010). How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol.* 30 (12): 780–785. doi: 10.1038/jp.2010.47.
6. El Khuffash A, Davis PG, Walsh K, Molloy EJ. (2008). Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. *J Perinatol.* 28 (7): 482–486. doi: 10.1038/jp.2008.21.
7. El Khuffash A, Molloy E. (2009). The use of N-terminal-pro-BNP in preterm infants. *Int J Pediatr.* 175216. doi: 10.1155/2009/175216.
8. El Khuffash AF, Amoroso M, Culliton M, Molloy EJ. (2007). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 92 (5): F421–422. doi: 10.1136/adc.2007.119701.

9. Farooquia MA, Elsayeda Y, Jeyaraman MM, Dingwalld O, Tagina M et al. (2019). Pre-symptomatic targeted treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborns: A systematic review and meta-analysis. *J Neonatal Perinatal Med.* 12 (1): 17. doi 10.3233/NPM-17130.
10. Fried I, Bar Oz B, Algur N, Fried E, Gavri S et al. (2006). Comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in critically ill children with sepsis versus acute left ventricular dysfunction. *Pediatrics.* 118 (4): e1165–1168. doi.org/10.1542/peds.2006–0569.
11. Harkin P, Marttila R, Pokka T, Saarela T, Hallman M. (2018). Morbidities associated with patent ductus arteriosus in preterm infants. Nationwide cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 31 (19): 2576–2583.
12. Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AHLG et al. (2018). Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus Trial). *BMC Pediatr.* 18 (1): 262. doi: 10.1186/s12887-018-1215-7.
13. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. (2015). Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics.* 135 (2): e510–525. doi: 10.1542/peds.2014-1995.
14. Lechner E, Wiesinger Eidenberger G, Wagner O, Weissensteiner M, Schreier Lechner E et al. (2009). Amino terminal pro B-type natriuretic peptide levels are elevated in the cord blood of neonates with congenital heart defect. *Pediatr Res.* 66 (4): 466–469. doi: org/10.1203/PDR.0b013e3181b3aee4.
15. Letshwiti JB, Sirc J, O'Kelly R, Miletin J. (2011). Serial N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement as a Predictor of Clinically Significant Ductus Arteriosus in Preterm Infants beyond the First Week of Life. *E-PAS2011.3832.313.*
16. Letzner J, Berger F, Schwabe S, Benzing J, Morgenthaler NG et al. (2012). Plasma C-Terminal Pro-Endothelin-1 and the Natriuretic Pro-Peptides NT-proBNP and MR-proANP in Very Preterm Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Neonatology.* 101 (2): 116–124. doi: 10.1159/000330411.
17. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. (1998). Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 339 (5): 321–328.
18. Mannarino S, Garofoli F, Mongini E, Cerbo RM, Codazzi AC et al. (2010). BNP concentrations and cardiovascular adaptation in preterm and fullterm newborn infants. *Early Hum Dev.* 86 (5): 295–298. doi: org/10.1016/j.earlhumdev.2010.04.003.
19. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C et al. (2003). Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics.* 112 (4): 869–896. doi: 10.1542/peds.112.4.896.
20. Nuntnarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P. (2009). N-terminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol.* 29 (2): 137–142. doi: 10.1038/jp.2008.185.
21. Ramakrishnan S, Heung YM, Round J, Morris TP, Collinson P, Williams AF. (2009). Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr.* 98 (8): 1254–1259.
22. Rauh M, Koch A. (2003). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children. *Clin Chem.* 49 (9): 1563–1564. doi: org/10.1373/49.9.1563.
23. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. (2001). SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risks scores. *J Pediatr.* 138 (1): 92–100. doi: 10.1067/mpd.2001.109608.
24. Sasi A, Deorari A. (2011). Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian Pediatr.* 48 (4): 301–308. doi: 10.1007/s13312-011-0062-5.
25. Shah PS. (2019). Pharmacologic management of patent ductus arteriosus in the very preterm neonate. In: *Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies.* Third edition. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc: 411–425.
26. Shepherd JL, Noori S. (2019). What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis.* 14 (1): 21–26.
27. Smith A, El Khuffash A. (2020). Defining «Haemodynamic Significance» of the Patent Ductus Arteriosus: Do We Have All the Answers? *Neonatology.* 118. doi: 10.1159/000506988.
28. Stoupakis G, Klapholz M. (2003). Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure. *Heart Dis.* 5 (3): 215–223. doi 10.1097/01.hdx.0000074517.30102.64.
29. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. (2004). Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 6 (3): 261–268.
30. Zonnenberg I, de Waal K. (2012). The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.* 101 (3): 247–251. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02468.x.

### Відомості про авторів:

**Поцюрко Соломія Олегівна** — аспірант каф. педіатрії №2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 275-76-32. <https://orcid.org/0000-0003-0772-0724>

**Добрянський Дмитро Олександрович** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 275-76-32. <https://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**Секретар Леся Борисівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 275-76-32. <https://orcid.org/0000-0002-0101-9112>

Стаття надійшла до редакції 25.10.2020 р., прийнята до друку 12.02.2021 р.

УДК 616.98:578.825.12]-056.7-071-085.06

**О.В. Усачова<sup>1</sup>, Є.А. Сіліна<sup>1</sup>, Т.М. Пахольчук<sup>1</sup>, О.В. Конакова<sup>1</sup>,  
О.А. Дралова<sup>1</sup>, Т.І. Курочкіна<sup>2</sup>, І.Г. Денисенко<sup>2</sup>, Р.Л. Шевченко<sup>2</sup>**

## **Вроджена цитомегаловірусна інфекція: передумови для розвитку; клінічний випадок; труднощі лікування**

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна  
<sup>2</sup>КНП «Міська дитяча лікарня № 5 ЗМР» м. Запоріжжя, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 37-44. doi 10.15574/SP.2021.113.37

**For citation:** Usachova EV, Silina EA, Pakholchuk TN, Konakova OV et al. (2021). Congenital cytomegalovirus infection: background for manifestation; clinical case; difficulties of treatment. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 37-44. doi 10.15574/SP.2021.113.37

Вроджена цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) є провідною причиною вроджених інфекцій немовлят у світі, оскільки може призвести до значних рівнів захворюваності, смертності або довгострокових наслідків.

**Мета** — навести результати скринінгового обстеження вагітних і дітей перших місяців життя щодо ЦМВІ; описати клінічний випадок тяжкої вродженої ЦМВІ з труднощами добору специфічної терапії.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз специфічного обстеження 302 вагітних у різних термінах, які мешкають у Запорізькій області. Оцінено наявність специфічних до цитомегаловірусу (ЦМВ) антитіл класів М і G. Ретроспективно оцінено клінічний перебіг ЦМВІ у 56 дітей раннього віку. Описано клінічний випадок вродженої ЦМВІ у новонародженого з тяжким ускладненим перебігом (гепатит, нефрит, кардит, пневмонія, тромбоцитопенічна пурпура), якому призначено специфічну терапію ганцикловіром.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано методами варіаційної статистики.

**Результати.** За результатами дослідження специфічного імунологічного профілю до ЦМВ вагітних показано, що більшість жінок фертильного віку, мешканок Запорізької області, були серопозитивними до ЦМВ. У близько 3% вагітних жінок фіксували в крові позитивні IgM проти ЦМВ, що вказало на прояв гострої форми ЦМВІ і можливе інфікування плода. Серед 35 (59,3%) пацієнтів першого року життя домінуючим клінічним симптомом вродженої ЦМВІ була затяжна неонатальна жовтяниця (у 15 дітей виявили підвищений рівень АЛТ, в 1 дитини — тромбоцитопенію). Другим за частотою реєстрації був синдром перинатального ураження центральної нервової системи.

З метою визначення особливостей перебігу, полісиндромності ураження, труднощів діагностики та добору специфічної терапії за тяжких форм вродженої ЦМВІ наведено клінічний випадок.

**Висновки.** Більшість жінок фертильного віку є імунними до ЦМВ та близько 3% вагітних переносять гостру первинну форму ЦМВІ. ЦМВ — найчастіша причина внутрішньоутробного інфікування з тяжким загрозливим життю новонародженого станом, із можливим формуванням тяжких резидуальних наслідків, частіше у вигляді сенсоневральної глухоти. Діагностика вродженої ЦМВІ ускладнюється як полісиндромністю проявів хвороби, так і відсутністю чіткої системи тестування вагітних й новонароджених. Настороженість лікарів-неонатологів і педіатрів щодо ЦМВІ — запорука своєчасної діагностики хвороби новонароджених. Труднощі добору етіотропної терапії при ЦМВІ зумовлені низькою чутливістю збудника до ацикловіру та необхідністю використання токсичного препарату — ганцикловіру. Своєчасне призначення високоспецифічної анти-ЦМВ-терапії дає змогу не тільки зберегти життя пацієнту, але й зменшити ймовірність тяжких резидуальних явищ з боку нервової системи, органів зору і слуху!

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вроджена цитомегаловірусна інфекція, новонароджені, тяжкі форми, діагностика, клініка, лікування.

### **Congenital cytomegalovirus infection: background for manifestation; clinical case; difficulties of treatment**

**E.V. Usachova<sup>1</sup>, E.A. Silina<sup>1</sup>, T.N. Pakholchuk<sup>1</sup>, O.V. Konakova<sup>1</sup>, A.A. Dralova<sup>1</sup>, T.I. Kurochkina<sup>2</sup>, I.G. Denisenko<sup>2</sup>, R.L. Shevchenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Zaporozhye State Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Communal non-commercial enterprise «City Children's Hospital № 5 ZCC», Zaporozhye, Ukraine

Congenital CMV is the leading cause of congenital infections in newborns worldwide and can lead to significant morbidity, mortality, or long-term consequences.

**Purpose** — to demonstrate the results of screening for cytomegalovirus infection of pregnant women and children in the first months of life and illustrate a clinical case of severe congenital CMV and the difficulties in selecting specific therapy.

**Materials and methods.** The article presents the results of a retrospective analysis of CMV testing of 302 pregnant women at living in the Zaporozhye region. The presence of CMV-specific immunoglobulin G (IgG) and M (IgM) antibodies was assessed. In addition, the clinical manifestations of CMV in 56 infants were retrospectively evaluated. A clinical case of congenital CMV in a newborn complicated by hepatitis, nephritis, carditis, pneumonia, thrombocytopenia, was presented. Statistical processing of the results was carried out by the methods of variation statistics.

**Results.** The result of a study of a specific immunological profile for CMV in pregnant women showed that the majority of women of fertile age, residents of Zaporozhye region were seropositive to CMV. In 3% of pregnant women, CMV-specific IgM antibodies was recorded in the blood, which indicates the manifestation of an acute form of CMV and the possibility of infection of the fetus.

Prolonged neonatal jaundice was the dominant clinical symptom of congenital CMV in 59.3% patients.

The syndrome of perinatal CNS lesion was the second most frequent in these children. In order to illustrate the features of the course, the difficulties of diagnosis and the selection of specific therapy for severe forms of congenital CMV, a clinical case of the corresponding disease was presented.

**Conclusions.** Most women of fertile age are immune to CMV, and 5% of pregnant women have acute primary CMV infection. CMV is the most common cause of congenital infection with substantial morbidity, mortality, and long-term sequelae, including sensorineural hearing loss for newborns. Diagnosis of congenital CMV is complicated by both the polysyndromic manifestations of the disease and the lack of a clear system for testing pregnant women and newborns for CMV. The presence of alertness of neonatologists and pediatricians for CMV is a guarantee of timely diagnosis of the disease in newborns. Difficulties in the selection of specific therapy to congenital CMV due to the low sensitivity of the pathogen to acyclovir and the need to use a toxic drug — ganciclovir. Timely administration of highly specific anti-CMV-therapy not only saves the patient's life, but also improve hearing and developmental outcomes.

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** congenital cytomegalovirus infection, newborns, severe forms, diagnostics, manifestations, treatment.

**Врожденная цитомегаловирусная инфекция: предпосылки к развитию; клинический случай; трудности лечения**Е.В. Усачева<sup>1</sup>, Е.А. Силина<sup>1</sup>, Т.Н. Пахольчук<sup>1</sup>, О.В. Конакова<sup>1</sup>, А.А. Дралова<sup>1</sup>, Т.И. Курочкина<sup>2</sup>, И.Г. Денисенко<sup>2</sup>, Р.Л. Шевченко<sup>2</sup><sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет, Украина<sup>2</sup>КНП «Городская детская больница № 5 ЗГС», г. Запорожье, Украина

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является ведущей причиной инфекций новорожденных во всем мире, так как может привести к значительным уровням заболеваемости, смертности или долгосрочным последствиям.

**Цель** — продемонстрировать результаты скринингового обследования беременных и детей первых месяцев жизни относительно ЦМВИ; описать клинический случай тяжелой врожденной ЦМВИ с трудностями подбора специфической терапии.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ специфического обследования 302 беременных на разных сроках, проживающих в Запорожской области. Оценено наличие специфических к цитомегаловирусу (ЦМВ) антител классов М (IgM) и G (IgG). Также ретроспективно оценено клиническое течение ЦМВИ у 56 детей раннего возраста. Описан клинический случай врожденной ЦМВИ у новорожденного с тяжелым осложненным течением (гепатит, нефрит, кардит, пневмония, тромбоцитопеническая пурпура), который получал специфическую терапию ганцикловиром. Статистическая обработка полученных результатов выполнена методами вариационной статистики.

**Результаты.** Результат исследования специфического иммунологического профиля к ЦМВ беременных показал, что большинство женщин фертильного возраста, жительниц Запорожской области, были серопозитивными к ЦМВ. У около 5% беременных женщин фиксировали в крови положительные IgM против ЦМВ, что указало на проявление острой формы ЦМВИ и возможность инфицирования плода. Среди 35 (59,3%) детей доминирующим клиническим симптомом врожденной ЦМВИ была затяжная неонатальная желтуха (у 15 отметили повышение уровня АЛТ, у 1 ребенка — тромбоцитопению). Вторым по частоте регистрации синдромов у этих детей было перинатальное поражение центральной нервной системы. С целью иллюстрации особенностей течения, полисиндромности поражения, трудностей диагностики и подбора специфической терапии при тяжелых формах врожденной ЦМВИ приведен клинический случай.

**Выводы.** Большинство женщин фертильного возраста являются иммунными к ЦМВ, около 3% беременных переносят острую первичную форму ЦМВИ. ЦМВ наиболее частая причина внутриутробного инфицирования с тяжелым угрожающим жизни новорожденного течением вероятным формированием резидуальных последствий, чаще в виде сенсоневральной глухоты. Диагностика врожденной ЦМВИ усложняется как полисиндромностью проявлений болезни, так и отсутствием четкой системы тестирования беременных и новорожденных на ЦМВИ. Настороженность врачей-неонатологов и педиатров относительно ЦМВИ — залог своевременной диагностики болезни и новорожденных. Трудности подбора этиотропной терапии при врожденной ЦМВИ обусловлены низкой чувствительностью возбудителя к ацикловиру и необходимостью использования токсичного препарата ганцикловира. Своевременное назначение высокоспецифической анти-ЦМВ-терапии не только сохраняет жизнь пациента, но и уменьшает вероятность тяжелых резидуальных явлений со стороны нервной системы, органов зрения и слуха.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** врожденная цитомегаловирусная инфекция, новорожденные, тяжелые формы, диагностика, клиника, лечение.

У сучасних умовах особливе значення має інфікування вагітних збудниками з групи TORCH через підвищення ролі таких збудників у структурі акушерсько-гінекологічної патології, перинатальної та малюкової смертності. Наслідки маніфестних внутрішньо-утробних інфекцій (ВУІ) TORCH-комплексу та навіть їх латентний перебіг є частою причиною відхилень у стані здоров'я дітей раннього віку та інвалідизації у більш старших вікових групах [21,24].

Серед інфекцій TORCH-комплексу найбільшу увагу привертає цитомегаловірусна (ЦМВІ) [11]. На сьогодні спостерігається значний рівень поширеності ЦМВІ — до 90–95% дорослих серопозитивні за цитомегаловірусом (ЦМВ). ЦМВ інфіковані приблизно 83% населення світу, з найвищим і найнижчим показником у Східному Середземномор'ї (90%) та Європі (66%) відповідно [18,20,26]. Якщо розглядати різні країни, найвищий рівень поширеності фіксується в Туреччині із середнім показником 96%, а найнижчий в Ірландії (39%) [26].

Поширення ЦМВ серед жінок репродуктивного віку різниться залежно від соціально-економічного статусу: вищий її рівень фіксується серед осіб нижчої соціально-економічної групи [1]. У 20–30% здорових вагітних жінок ЦМВ

наявний у слині, у 3–10% — у сечі, у 5–20% — у цервікальному каналі або вагінальному секреті [3]. Діти осіб, народжених у країнах, що розвиваються, з високим рівнем поширеності ЦМВ, мають нижчий рівень поширеності після того, як вони переїжджають до прийомних родин в інші країни [26]. Вроджена ЦМВІ спостерігається у 0,2–1% живонароджених у світі і може бути наслідком трансплацентарної інфекції від матері [2,23]. Серед живонароджених дітей поширеність вродженої ЦМВІ становить 0,7% у розвинутих країнах, тоді як у країнах, що розвиваються, коливається в межах 1–5%. При цьому лише у 10–15% інфікованих новонароджених клінічно проявляються симптоми ЦМВІ [11,22]. Внутрішньоутробна передача ЦМВ може відбуватися як у матерів без попередньо існуючого імунітету, які вперше перенесли ЦМВІ під час вагітності (первинна інфекція), так і в жінок з уже існуючими антитілами до ЦМВ, шляхом реактивації попередньої материнської інфекції, або через інфікування іншим вірусним штамом (непервинна інфекція), [4]. Реактивація ЦМВ стимулюється гормональними змінами, пов'язаними з вагітністю та лактацією [1]. Проте ризик внутрішньо-утробної трансмісії є найвищим у разі первинного зараження під час вагітності (30–35% порів-



няно з 1,1–1,7% для непервинних інфекцій). При цьому вищий рівень трансмісії спостерігається при вертикальному шляху передачі від матерів із більшим гестаційним віком при зараженні, а ризик несприятливих наслідків для плода значно зростає, якщо зараження відбувається протягом першої половини вагітності [1,7].

Найчастішою ознакою, що характеризує маніфесті форми ЦМВІ у новонароджених, є гепатомегалія, спленомегалія, мікроцефалія, жовтяниця і геморагічна висипка (петехії). Проте основні труднощі в діагностиці вродженої ЦМВІ пов'язані з тим, що більшість випадків перебігають безсимптомно. Реальні масштаби проблеми впливу вірусних чинників групи TORCH на репродуктивні втрати та здоров'я нащадків поки що неможливо оцінити, частково через високий рівень поширеності латентних та атипичних форм, відсутність скринінгових діагностичних програм і надійних факторів контролю [6,9]. Скринінг на ЦМВ пропонується деяким вагітним жінкам у певних частинах Європи, Ізраїлі, Австралії та США в рамках популяційних досліджень і незалежно від схвалених національних програм скринінгу [19]. Однак скринінгові тести не дають змоги визначити, які саме матері передаватимуть вірус. Більше того, немає маркерів, завдяки яким можна було б передбачити, чи призведе інфекція в немовляти до тривалих наслідків [3,16]. Специфічне для ЦМВ серологічне тестування є найінформативнішим у першому триместрі через підвищену тяжкість захворювання, якщо первинне зараження відбувається під час ембріонального або раннього фетального періоду [10].

Відомо, що вроджена ЦМВІ є провідною причиною вроджених інфекцій немовлят у світі: вона може призвести до значного рівня захворюваності, смертності або довгострокових наслідків [15]. Щороку в тисяч дітей діагностуються сенсоневральна втрата слуху, або туговухість (СНВС), яка є найпоширенішим наслідком внутрішньоутробної ЦМВІ, втрата зору, рухові та когнітивні порушення внаслідок інфекції [4,13]. Всесвітній скринінг новонароджених на ЦМВ не проводиться. У деяких лікарнях і штатах США запроваджено цілеспрямований скринінг новонароджених, які не пройшли неонатальної аудіометрії [8,25]. У Великій Британії, Бельгії та Австралії цілеспрямоване тестування немовлят, яких спрямували на подальше аудіологічне тестування (після того, як вони не пройшли звичайний

скринінг слуху), також випробували з певним успіхом [5]. Однак за такого цілеспрямованого підходу не вистачає немовлят, які мають ЦМВ-позитивне захворювання і пройшли неонатальний тест на слух, але все ще перебувають у групі ризику СНВС із пізнім початком [12,25]. В одному дослідженні показано, що 43% немовлят із СНВС, пов'язаним з ЦМВ у новонародженому періоді, не були виявлені шляхом скринінгу слуху у новонароджених через пізню манифестацію синдрому [14]. Більшість безсимптомних немовлят підлягали б виявленню, якби скринінгові програми були широко розповсюдженими.

Ще однією проблемою вродженої ЦМВІ є добір лікування, зокрема, обрання протигерпетичного засобу з урахуванням чутливості ЦМВ і віку дитини [2,6]. У цей час противірусну терапію для безсимптомних немовлят не рекомендують [2,17], але, як і немовлята з вираженими симптомами, вони мають ризик розвитку пізніх наслідків [13,18] і підлягають спостереженню.

З 2001 р. у Запорізькій області на базі серологічної лабораторії обласної клінічної інфекційної лікарні розпочали реалізацію державних програм «Репродуктивне здоров'я 2001–2005 років, 2005–2007 років», які передбачали проведення скринінгового обстеження вагітних на найбільш перинатально значущі інфекції TORCH-комплексу і показали реальну картину поширеності ЦМВІ.

Отже, ЦМВІ є провідною серед ВУІ як через високий рівень поширеності в дорослих, так і через можливість інфікування плода навіть за реактивації; існують труднощі щодо її діагностики та лікування в немовлят.

**Мета** дослідження — навести результати скринінгового обстеження вагітних та дітей перших місяців життя щодо ЦМВІ; описати клінічний випадок тяжкої вродженої ЦМВІ із труднощами добору специфічної терапії.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз специфічного обстеження 302 вагітних у різних термінах, мешканок Запорізької області. Оцінено наявність специфічних до ЦМВ антитіл класів М (IgM) і G (IgG).

Ретроспективно оцінено перебіг вродженої ЦМВІ у 56 дітей раннього віку. Крім поглибленого вивчення даних їх клінічного обстеження, у крові дітей оцінено рівень специфічних до ЦМВ IgG і наявність специфічних IgM.

Також описано клінічний випадок тяжкого перебігу внутрішньоутробної ЦМВІ з аналізом клініко-лабораторних даних, отриманих у динаміці спостереження, та оцінкою ефективності лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, із застосуванням критеріїв Стюдента та Фішера.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних, отриманих під час дослідження специфічного імунологічного профілю до ЦМВ вагітних (табл. 1), показав, що більшість жінок фертильного віку, мешканок Запорізької області, були серопозитивними до ЦМВ — понад 90%.

З'ясовано, що серед обстежених вагітних були жінки з позитивними IgM проти ЦМВ як прояв гострої форми хвороби. Вони становили понад 5% обстежених. Отже, кожна тридцята дв вагітна переносить гостру форму ЦМВІ, при якій висока ймовірність інфікування плода.

Аналіз перебігу ЦМВІ у новонароджених показав, що домінуючим клінічним симптомом вродженої ЦМВІ була затяжна неонатальна жовтяниця, яка відмічалася у 35 (62,5%) пацієнтів першого року життя та в середньому тривала  $25 \pm 16,2$  доби. У 15 дітей з неонатальною жовтяницею спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), в 1 дитини — тромбоцитопенія.

Другим за частотою реєстрації в цих дітей (56 спостережень) був синдром перинатального ураження (СПУ) центральної нервової системи (ЦНС):

- СПУ ЦНС — у 26 (46,4%) дітей;
- у 12 (21,4% загальної групи) дітей СПУ поєднувався із затяжною жовтяницею;

— у 4 (7,1%) дітей зареєстроване тяжке ураження ЦНС;

— у 2 (3,6%) дітей — лікворно-гідроцефальний синдром;

— в 1 (1,7%) хворого — тетрапарез;

— в 1 (1,7%) хворого — атрофія зорового нерва.

З метою наведення особливостей перебігу, полісиндромності ураження, труднощів діагностики та добору специфічної терапії при тяжких формах вродженої ЦМВІ наводимо **клінічний випадок**.

*Хлопчик Ф.* (12.12.2019) народився від III вагітності, що перебігала з бактеріурією, папіломатозом статевих органів, загостренням хронічного калькульозного холециститу. За місяць до пологів у матері були прояви гострої респіраторної вірусної інфекції (субфебрильна температура тіла і катаральні явища). Пологи I, у 37 тиж, самостійні, у головному передлежанні. Навколоплідні води зелені. Дитина народилася з масою тіла 2060 г, зростом 49 см, окружністю голови 32 см, окружністю грудної клітки 28 см. Стан хлопчика з моменту народження розцінений як тяжкий за рахунок геморагічного синдрому на тлі тромбоцитопенії, респіраторних порушень, неврологічної симптоматики. Через 6 год після народження дитина переведена до відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня № 5 Запорізької міської ради» для подальшого лікування та обстеження з діагнозом «Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. ВУІ, пневмонія? Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія».

*Первинний огляд:* загальний стан украй тяжкий, переважає неврологічна симптоматика (пригнічення, м'язовий тонус знижений, часті епізоди тремору кінцівок, клонічні судоми). Шкіра іктерично-ціанотична, на тулубі, стопах, долонях, рясно на голові з постійним підсипаннями множинні до 0,3 см у діаметрі геморагічні елементи. Брадипное, справа над легеньми крепітація. Тони серця приглушені, стійка брадиаритмія, систолічний шум. Гепатоспленомегалія (печінка +5 см, селезінка +2 см). Сеча темно-коричневого кольору через сечовий катетер.

*Загальний аналіз крові (ЗАК):* зсув лейкоформули до мієлоцитів, тромбоцитопенія (до  $50 \times 10^9$ /л). *Біохімічно:* виражена гіпопротеїнемія (до 45 г/л), гіпербілірубінемія (132 мкмоль/л) за рахунок прямої фракції (87 мкмоль/л) помірний цитолітичний синдром (АЛТ — 1,86 ммоль/л/год), збільшення

Таблиця 1

**Специфічний до цитомегаловірусу імунологічний профіль вагітних, які мешкають у Запорізькій області**

Збудник	IgG				IgM				
	позитивні		негативні		позитивні		негативні		
	n	%	M±m	n	%	n	%	n	%
ЦМВ	1274	90,7	98,4±30,2	28	9,3	16	5,2	286	94,8

креатиніну (150 мкмоль/л). *Рентгенограма органів грудної клітки*: двобічна вогнищева пневмонія. Кардіомегалія. Кардит? Вроджені вади серця? Тимомегалія II ст. *ЕхоКГ*: по передній стінці правого шлуночка в перикарді прошарок рідини до 6 мм. З аорти в легенеий стовбур відкривається кровотік до 2 мм. *НСГ* (12.12.2019): гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку. Стріалентикулярна мінералізуюча ангіопатія.

На підставі первинного огляду, результатів лабораторного та функціонального обстеження встановлено попередній діагноз «Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура? Лістеріоз? ЦМВ? ВУІ: пневмонія новонародженого? Перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС, симптом пригнічення. ЗВУР за гіпотрофічним типом».

До отримання результатів специфічного обстеження розпочато антибактеріальну терапію, введення ацикловіру, внутрішньовенного імуноглобуліну.

*Результати ПЛР-діагностики*: виявлено ДНК ЦМВ у сечі новонародженого, що свідчить про ВУІ ЦМВ! Також виявлено ДНК ЦМВ у крові, що свідчить про генералізацію процесу.

Отже, остаточний клінічний діагноз «Вроджена ЦМВІ (гепатит, нефрит, кардит, пневмонія, тромбоцитопенічна пурпура). Неонатальна церебральна ішемія: ПБК, СЕК із 2 боків, ВШК з 2 боків, стріалентикулярна мінералізуюча ангіопатія, внутрішня гідроцефалія, перивентрикулярна лейкомаляція, СДН (судомний синдром в анамнезі). МПК: ТОВ. Анемія змішаного генезу. ЗВУР симетричний варіант».

Ацикловір попередньо обрано для протівірусного лікування з огляду на те, що він є синтетичним аналогом ациклічного пуринового нуклеозиду, який володіє високою вибірковою дією на віруси герпесу. В інфікованих вірусом клітинах під дією вірусної тимідинкінази відбувається фосфорилування і подальша трансформація ацикловіру в моно-, ди- і трифосфат. Аналоги нуклеозидів використовують субстратну специфічність вірусної тимідинкінази, на відміну від тимідинкінази людини.

Відомо, що тимідинкінази ідентифіковано з вірусів натуральної віспи, вірусу африканської чуми свиней, вірусу простого герпесу, вірусу вітряної віспи та вірусу Епштейн–Барр. Проте *in vivo* ацикловір терапевтично ефективний, насамперед при вірусних інфекціях, викликаних вірусами *Herpes simplex* 1 і 2 типів

та *Herpes zoster*, які є сильними продуцентами необхідного ферменту — тимідинкінази.

За результатами отриманих даних про інфікування ЦМВ і відсутності ефекту від терапії ацикловіром на 10-ту добу життя дитини прийнято рішення змінити протівірусний засіб на ганцикловір.

Чому ж змінено терапію, незважаючи на наявність протипоказань до призначення ганцикловіру: при тромбоцитопенії, вираженій нейтропенії (менше 500 нейтрофілів в 1 мкл), при гіперчутливості (у т.ч. до ацикловіру), дітям до 12 років?

Ганцикловір — синтетичний нуклеозидний аналог 2'-дезоксигуанозина, який пригнічує реплікацію вірусів герпесу як *in vitro*, так і *in vivo*. В інфікованих ЦМВ клітинах ганцикловір фосфорилується іншою вірусною протеїнкіназою UL97 до ганцикловіру монофосфату, потім в активний ганцикловір трифосфат.

У цей час лікування ЦМВІ ганцикловіром рекомендовано на основі тяжкості або кількості симптомів. Європейська експертна рада рекомендує пероральний ганцикловір (внутрішньовенне введення ганцикловіру за певних обставин) лише тим, хто має: ознаки захворювання ЦНС; докази хвороби, що загрожує життю, тяжкої моноорганної хвороби або ураження багатьох органів; захворювання на ЦМВІ помірного ступеня тяжкості [19]. Неофіційна міжнародна група з рекомендацій щодо вроджених ЦМВІ рекомендує ганцикловір для лікування новонароджених із симптоматичним перебігом ЦМВ від середньої до тяжкої форми [9].

У рандомізованому контрольованому дослідженні 100 новонароджених ( $\leq 1$  міс) із симптоматичною вродженою ЦМВІ протягом 6 тиж отримували ганцикловір 6 мг/кг кожні 12 год або не отримували лікування. 42 дитини відповідали всім критеріям дослідження і мали результати аудіометричного обстеження і на початковому рівні, і через 6 міс подальшого спостереження. З 42 дітей ганцикловір отримували 25. У дослідженні показано, що слух поліпшився порівняно з вихідним рівнем після 6 міс або залишився на нормальному рівні у 21 (84%) пацієнта основної групи, а серед 17 дітей, які не отримували лікування, — тільки у 10 (59%) пацієнтів. Летальний наслідок у групі дітей, які отримували ганцикловір, був у 3 (9%) випадках, а в групі дітей, які не отримували лікування, — у 6 (35,3%) випадках ( $p=0,06$ ). Жодний летальний випадок не пов'язаний з досліджуваним препаратом [27].

Таблиця 2

Показники загального аналізу крові в динаміці захворювання

Дата	Лейкоц./ 10 <sup>9</sup>	Метамієл., %	П/я, %	С/я, %	Еозин., %	Лімф., %	Мон., %	Тромб./ 10 <sup>9</sup>
13.12.2019	12,1	1	24	14	0	51	10	50
23.12.2019	8,3	2	5	7	0	78	8	50
06.01.2020	4,5	–	20	14	0	63	3	55
15.01.2020	12,4	1	7	10	3	70	9	70
25.01.2020	9,1	0	15	10	2	69	4	111
17.02.2020	7,6	0	6	20	4	62	8	160

Таблиця 3

Показники біохімічного аналізу крові дитини в динаміці спостереження

Дата	Загальний білок, г/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	АЛТ, ммоль/л	Загальний білірубін, мкмоль/л	Прямий білірубін, мкмоль/л
12.12.2019	45	5,7	145	1,8	132	87
18.12.2019	47	3,4	97	0,73	105	87
14.01.2020	53	4,0	100	0,63	66	33
20.01.2020	56	3,8	106	1,33	43	28
07.02.2020	56	4,0	72	0,33	16	4,5

Усі наведені дані спонукали авторів цієї статті змінити терапію. При цьому, згідно з інструкцією до препарату, не слід починати лікування при абсолютному числі нейтрофілів менше 500 клітин в 1 мкл, або тромбоцитів менше 25 000 клітин у 1 мкл, або при гемоглобіні менше 8 г/дл. У зазначеного вище хлопчика на момент початку терапії показники були вищими.

На рис. 1 наведено кількість тромбоцитів крові дитини в динаміці спостереження. Як видно з динаміки показників ЗАК (рис. 1, табл. 2), у період із 23.12.2019 по 06.01.2020 відмічено значне зменшення кількості нейтрофілів, що спонукало авторів статті знизити дозу ганцикловіру. Результатом цього стало зменшення кількості тромбоцитів.

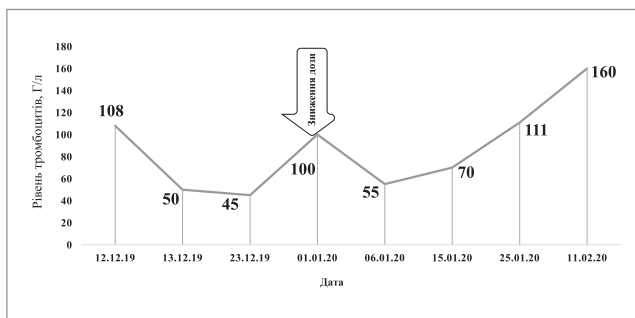


Рис. 1. Рівень тромбоцитів у крові в динаміці хвороби на тлі лікування ганцикловіром (г/л)

Інша проблема — ниркова недостатність і необхідність корегування дози ганцикловіру за рівнем кліренсу креатиніну. Оскільки у хворих із нирковою недостатністю слід коригувати дозу ганцикловіру, то необхідно ретельно контролювати концентрації креатиніну в сироватці або його кліренс. Зміну біохімічних показників пацієнта показано в таблиці 3. Слід зазначити, що саме у відповідному періоді введення ганцикловіру (23.12.2019–06.01.2020) виявлено наростання проявів ниркової недостатності. Що стало ще одним аргументом на користь зниження дози ганцикловіру. І, за даними рис. 2, зниження дози специфічного препарату призвело до посилення гепатоцитолітичної дії вірусу.

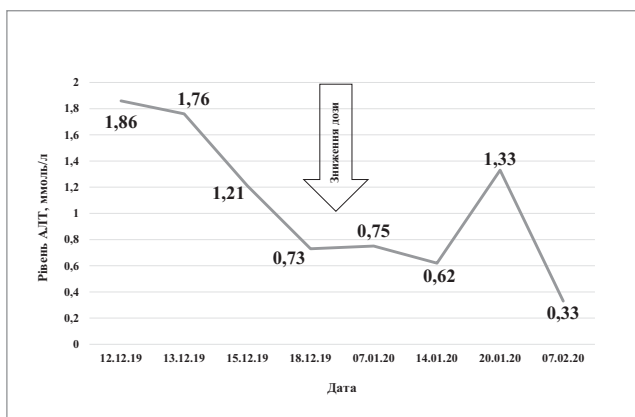


Рис. 2. Рівень АЛТ у динаміці хвороби на тлі лікування ганцикловіром (ммоль/л)

Отже, протягом терапії відмічалось постійно балансування між ефективністю та побічною дією ганцикловіру. Лише на 40-ву добу лікування дитини ганцикловіром спостерігалась виражена позитивна динаміка: загальний стан середньої тяжкості, зменшилась інтоксикація, зникли судоми; зменшилися запальні зміни в ЗАК, підвищилися значення тромбоцитів, нормалізувались печінкові проби, підвищився рівень білка. Проте ефективна вірусологічна відповідь у вигляді негативної ПЛР крові

на ЦМВ відмічалася лише на 67-му добу лікування.

Дитина виписана на 70-ту добу лікування з такими результатами. *Рентгенологічна* динаміка за пневмонічним процесом позитивна за рахунок його регресу. *ЕКГ* (23.01.2020): у динаміці поліпшилися обмінні процеси в міокарді. Ритм синусовий, до тахікардії. *НСГ* (17.02.2020): ВШК із 2 боків. Стріалентікулярна мінералізуюча ангіопатія. Внутрішня гідроцефалія (третій шлуночок — 4 мм, бічні — 10 мм). *Окуліст* (06.02.2020): очне дно — з обох боків сіро-рожеві, межі чіткі, судини в межах норми. Сітківка прилягає, без патологічних вогнищ.

*Неврологічний статус*: хлопчик спокійніший, однак у нього зберігається підвищений, міотонус, рефлекс викликаються, опора і кроки на підігнутих пальчиках. Погляд фіксує, стежить, починає посміхатися. Печінка зменшилася в розмірі (з 4,5 см до 3,5 см) та селезінка (+1,5 см).

*Катамнез у 10 міс життя*: дитина сидить, перевертається, повзає; адекватно реагує на оточуючих; фіксує погляд на предметах, стежить за предметами. Загальний аналіз крові та печінкові проби в межах норми, на очному дні без патологічних змін. У 9 місяців засвідчено, що відмічається зниження слуху на ліве вухо — туговухість II–III ступеня. Проте завдяки настороженості батьків дитині вчасно

успішно проведено протезування — слух відновлено.

## Висновки

Більшість жінок фертильного віку є імунними до ЦМВ і близько 3% вагітних переносять гостру первинну форму ЦМВІ.

ЦМВ найчастіша причина внутрішньотробоного інфікування з можливим тяжким загрозливим життям новонародженого станом і з формуванням тяжких резидуальних наслідків, частіше у вигляді сенсоневральної глухоти.

Діагностика вродженої ЦМВІ ускладнюється як полісиндромністю проявів хвороби, так і відсутністю чіткої системи тестування вагітних і новонароджених.

Настороженість лікарів-неонатологів і педіатрів щодо ЦМВІ запорука своєчасної діагностики хвороби в новонароджених.

Труднощі добору етіотропної терапії при ЦМВІ зумовлені як низькою чутливістю збудника до ацикловіру, так і необхідністю застосування токсичного препарату — ганцикловіру.

Своєчасне призначення високоспецифічної анти-ЦМВ-терапії не тільки зберігає життя пацієнта, але й зменшує ймовірність тяжких резидуальних явищ із боку нервової системи, органів зору і слуху!

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Akpan US, Pillarisetty LS. (2020, Jan). Congenital Cytomegalovirus Infection. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541003>.
2. Artemchik TA et al. (2019). Cytomegalovirus infection in children: teaching aid. BSMU: Minsk: 52. [Артёмчик ТА и др. (2019). Цитомегаловирусная инфекция у детей: учебно-методическое пособие. БГМУ: Минск: 52].
3. Artemchik TA, Fomenkova UR. (2018, Oct 19). Comparative analysis of methods for diagnostics of cytomegalovirus infection in children of the first year of life. Actual problems of microbiology, virology, immunology: materials of a scientific and practical conference. Minsk: 31–32. [Артёмчик ТА, Фоменкова УР. (2018, Окт 19). Сравнительный анализ методов диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни. Актуальные проблемы микробиологии, вирусологии, иммунологии: материалы научно-практической конференции. Минск: 31–32].
4. Barton M, Forrester AM, McDonald J. (2020). Update on congenital cytomegalovirus infection: Prenatal prevention, newborn diagnosis, and management. Paediatr Child Health. CrossRef. 25: 395–396.
5. Beswick R, David M, Higashi H, Thomas D, Nourse C, Koh G et al. (2019). Integration of congenital cytomegalovirus screening within a newborn hearing screening programme. J Paediatr Child Health. 55: 1381–1388. doi: 10.1111/jpc.14428.
6. Blazquez Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, Baquero Artigao F, Izquierdo Mendez N, Soriano Ramos M et al. (2019). Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. J Matern Fetal Neonatal Med. 32: 617–625. doi: 10.1080/14767058.2017.1387890.
7. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Dacco V, Colombo C, Esposito S. (2020). Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. Microorganisms. 8 (10): 1516. doi: org/10.3390/microorganisms8101516. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7599523>.
8. Diener ML, Zick CD, McVicar SB, Boettger J, Park AH. (2017). Outcomes from a hearing-targeted cytomegalovirus screening program. Pediatrics. 139: e20160789. doi: 10.1542/peds.2016-0789.
9. Dorfman L, Amir J, Attias J et al. (2020). Treatment of congenital cytomegalovirus beyond the neonatal period: an observational study. Eur J Pediatr. 179: 807–812. doi: org/10.1007/s00431-019-03558-7.
10. Faure Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM et al. (2019). Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. Clin Infect Dis. 69: 1526–1532. doi: 10.1093/cid/ciy1128.

11. Fesenko MYE, Melashchenko OI, Pyeshyi MM et al. (2019). Followup observation during 10 years of children who were born to seropositive mothers (that are infected with cmv and the hsv1) Modern pediatrics Ukraine. 6 (102): 49–54. [Фесенко МЄ, Мелашченко ММ, Пеший ВІ та ін. (2019). Катамнестичні спостереження протягом 10 років за дітьми, які народилися від сер опозитивних матерів (інфікованих цитомегаловірусом та вірусом простого герпесу I типу). Сучасна педіатрія. Україна. 6 (102): 49–54]. doi: 10.15574/sp.2019.102.49.
12. Fowler K. (2018). Targeted CMV screening and hearing management of children with congenital cytomegalovirus infection. ENT Audiol News: 27.
13. Fowler KB, Voppana SB. (2018). Congenital cytomegalovirus infection. Semin Perinatol. 42: 149–154.
14. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL et al. (2017). A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. Pediatrics. 139: e20162128. doi: 10.1542/peds.2016-2128.
15. Lazzarotto T, Blazquez Gamero D, Delforge M L, Foulon I, Luck S, Modrow S, Leruez Ville M. (2020). Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. Front Pediatr. 8: 13. doi: 10.3389/fped.2020.00013. URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.00013>.
16. Lilleri D, Gerna G. (2017). Maternal immune correlates of protection from human cytomegalovirus transmission to the fetus after primary infection in pregnancy. Rev Med Virol. 27: e1921. doi: 10.1002/rmv.1921.
17. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K et al. (2017). Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. Pediatr Infect Dis J. 36: 1205–1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
18. Nadraga OB, Klymenko KH. (2017). P Epsteinbarr and cytomegalovirus infection in children. Sovremennaya pediatriya. 7 (87): 7–11. [Надрага ОБ, Клименко ХП. (2017). Епштейн Барр і цитомегаловірусна інфекція у дітей. Современная педіатрія. 7 (87): 7–11]. doi: 10.15574/sp.2017.87.7.
19. Rawlinson WD, Voppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doute S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuulen WJ. (2017, Jun). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 17 (6): e177–e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
20. Riis, Jenna&Ahmadi, Hedyeh&Silke, Olivia&Granger, Steve&Bryce, Crystal&Granger, Douglas. (2020). Correspondence Between Cytomegalovirus Immunoglobulin-G Levels Measured in Saliva and Serum. Frontiers in Immunology. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.02095/full>.
21. Seisenbaeva RZh, Almaganbetova AE, Kasymbekova FN et al. (2018). Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. Bulletin of KazNMI. 1: 42–43. [Сейсенбаева РЖ, Алмаганбетова АЕ, Касымбекова ФН и др. (2018). Эпидемиология врожденной цитомегаловирусной инфекции. Вестник КазНМИ. 1: 42–43].
22. Silva, Janaina&Marinho, Claudio&Palmisano, Giuseppe & Rosa Fernandes, Livia. (2020). Lights and Shadows of TORCH Infection Proteomics. Genes. 11: 894. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32764347>.
23. Tesini Brenda L. (2020). Congenital and Perinatal Cytomegalovirus Infection (CMV). MSD Manual. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/congenital-and-perinatal-cytomegalovirus-infection-cmv>.
24. Usachova EV, Silina EA, Konakova OV, Denisenko IG, Kurochkina TI. (2012). Specifics of severe form of congenital cytomegalovirus infection (clinical case). Modern pediatrics Ukraine. 5 (45): 147–150. [Усачова ОВ, Силина ЕА, Конакова ОВ и др. (2012). Особенности течения тяжелых форм врожденной цитомегаловирусной инфекции (клинический случай). Современная педіатрія. 5 (45): 147–150]. doi: 10.15574/sp.2012.45.147.
25. Vancor E, Shapiro ED, Loyal J. (2019). Results of a targeted screening program for congenital cytomegalovirus infection in infants who fail newborn hearing screening. J Pediatric Infect Dis Soc. 8: 55–59. doi: 10.1093/jpids/pix105.
26. Zuhair M, Smit GS, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleesschauwer B, Griffiths P. (2019). Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 29: e2034.
27. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al: Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med 372(10):933–943, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.

### Відомості про авторів:

**Усачова Олена Віталіївна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0002-8413-027X>.

**Сіліна Єлизавета Андріївна** — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0002-3199-9297>.

**Пахольчук Тетяна Миколаївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0003-1444-5679>.

**Конакова Ольга Володимирівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0002-0025-3599>.

**Дралова Олександра Анатоліївна** — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0003-2137-1495>.

**Курочкіна Тетяна Іванівна** — зав. відділенням патології новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня №5 ЗМП». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28А; тел. (061) 224-94-19.

**Денисенко Тетяна Іванівна** — зав. відділення реанімації новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня №5 ЗМП». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28А; тел. (061) 224-94-19.

**Шевченко Раїса Леонідівна** — зам. директора з лікувальної роботи КНП «Міська дитяча лікарня №5 ЗМП». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28А; тел. (061) 224-94-19.

Стаття надійшла до редакції 30.10.2020 р., прийнята до друку 16.02.2021 р.

УДК 616.72-002-085-053.2/5: 616.71

**Н.С. Шевченко<sup>1,2</sup>, Л.Ф. Богмат<sup>2,1</sup>, Ю.В. Хаджинова<sup>2,1</sup>**

## Стан кісткової тканини в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна  
<sup>2</sup>ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 45-52. doi 10.15574/SP.2021.113.45

**For citation:** Shevchenko NS, Bogmat LF, Khadzhinova YuV. (2021). Bone condition in children with juvenile idiopathic arthritis. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 45-52. doi 10.15574/SP.2021.113.45

Одним із частих і високоінвалідизуючих станів, що супроводжують розвиток ревматичних захворювань (РЗ), у тому числі ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА), є остеопенія (остеопенічний синдром) та остеопороз (ОП). Зміни вимог до діагностики та лікування дітей із ЮІА згідно зі стратегією терапії до досягнення мети (treat to target) сприяли зменшенню частоти розвитку та проявів ОП у пацієнтів із РЗ. Стан кісткової тканини в дітей, хворих на ЮІА, на тлі сучасної терапії та за умови значного поширення дефіциту вітаміну D потребує подальшого вивчення.

**Мета** — вивчити мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у дітей з ЮІА при сучасному менеджменті захворювання і визначити несприятливі чинники розвитку ОП серед клінічних ознак.

**Матеріали та методи.** Обстежено 35 дітей з ЮІА віком від 7 до 17 років, переважно жіночої статі (77,1%), з оліго- (25,7%), полі- (60,0%) і недиференційованим (14,3%) варіантом, 53,4% з яких ще не отримували базисної терапії. У всіх пацієнтів вивчено МЩКТ методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на кістковому денситометрі Explorer QD W (Hologic), рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ), 25-гідроксिवітаміну D [25(OH)D], загального та іонізованого кальцію й фосфору в сироватці крові. Контрольну групу становили 12 практично здорових однолітків із нормальним рівнем 25(OH)D.

**Результати.** Середній рівень вітаміну D у сироватці крові дітей основної групи становив 20,41±1,35 нг/мл, що було вірогідно нижчим, ніж у групі контролю (30,03±2,53 нг/мл, p<0,05), частота знижених показників вмісту вітаміну D досягла 88,57%. Вміст кальцію і фосфору крові не мав відхилень від нормативних значень, незважаючи на поширений дефіцит вітаміну D. 98,37% пацієнтів мали нормальні значення ПТГ, середній рівень його в крові становив 30,43±0,90 пг/мл. Вміст ПТГ був найбільшим при недиференційованому артриті (34,33±1,80 пг/мл), найнижчим — при олігоартикулярному варіанті (28,36±1,43 пг/мл, p<0,05). Концентрація ПТГ корелювала із рівнем вітаміну D (r=-0,41; p<0,05) та не залежала від статі пацієнтів і активності хвороби.

Частота знижених показників МЩКТ була 28,57% обстежених дітей. Поширеність остеопенії була однаковою при різних варіантах артриту та не залежала від статі й віку пацієнтів, позитивності за ревматоїдним фактором. Достовірно частіше остеопенічний синдром виявлявся при АНА-позитивному ЮІА, ніж при АНА-негативному варіанті (46,15% проти 18,18%; p<0,05). Стан кісткової тканини (критерій Z) залежав від індексу маси тіла — ІМТ (r=0,33; p<0,05), активності захворювання за шкалою JADAS (r=0,35; p<0,04), кількості активних суглобів (r=0,34; p<0,05); рівня АНА (r=-0,34; p<0,05). У групі дітей з остеопенічним синдромом МЩКТ корелювала з тривалістю хвороби (r=-0,67; p<0,05), кількістю активних суглобів (r=-0,62; p<0,05), рівнем фосфору в крові (r=0,74; p<0,05) та сумою балів за шкалою JADAS (r=0,59; p<0,05). У групі дітей зі збереженою МЩКТ спектр кореляційних зв'язків доповнювався показниками статусу вітаміну D (r=-0,33; p<0,05) та величиною ІМТ (r=-0,40; p<0,05).

**Висновки.** У дітей з ЮІА частота остеопенії дорівнює 28,57% за наявності вітаміну D-дефіцитного стану у 88,57% пацієнтів, збереженому рівні загального кальцію, фосфору та ПТГ у крові. Зниження МЩКТ на початкових етапах захворювання асоціюється з більш молодшим віком пацієнтів і віком дебюту захворювання, зростанням поширеності суглобового синдрому, показників запальної та серологічної активності хвороби, концентрації іонізованого кальцію та фосфору в крові, рівня ПТГ та зменшенням вмісту вітаміну D (p<0,001).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** мінеральна щільність кісток, ювенільний ідіопатичний артрит, остеопенія, 25-ОН-вітамін D, паратиреоїдний гормон.

### Bone condition in children with juvenile idiopathic arthritis

**N.S. Shevchenko<sup>1,2</sup>, L.F. Bogmat<sup>2,1</sup>, Yu.V. Khadzhinova<sup>2,1</sup>**<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine<sup>2</sup>SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Osteopenia (osteopenic syndrome) and osteoporosis (OP) are among the frequent and highly disabling conditions that accompany the development of rheumatic diseases (RD), including juvenile idiopathic arthritis (JIA). Changes in the requirements for the diagnosis and treatment of children with JIA according to the treatment strategy to achieve the goal (treat to target) have led to a decrease in the frequency of development and manifestations of OP in patients with RD. The condition of bone tissue in children with JIA, against the background of modern therapy and in conditions of widespread vitamin D deficiency requires further study.

**Purpose** — to study bone mineral density (BMD) in children with JIA in modern disease management and to identify adverse factors for the development of OP among clinical signs.

**Materials and methods.** We examined 35 children with JIA aged 7 to 17 years, mostly female (77.1%), with oligo (25.7%), poly (60.0%) and undifferentiated (14.3%) option, 53.4% of whom have not yet received basic therapy. All patients underwent BMD by dual-energy X-ray absorptiometry on a bone densitometer Explorer QD W (Hologic), parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], total and ionized calcium and phosphorus in syvo. The control group consisted of 12 healthy children of the same age with a normal level of 25(OH)D.

**Results.** The mean level of vitamin D in the serum of children in the main group was 20.41±1.35 ng/ml, which was significantly lower than in the control group (30.03±2.53 ng/ml, p<0.05); the frequency of low levels of vitamin D reached 88.57%. The content of calcium and phosphorus in the blood did not deviate from the normative values, despite the widespread deficiency of vitamin D. 98.37% of patients had normal PTH values, the average level in the blood was 30.43±0.90 pg/ml. The content of PTH was the highest in non-differential arthritis (34.33±1.80 pg/ml), the lowest in the oligoarticular variant (28.36±1.43 pg/ml, p<0.05). PTH concentrations correlated with vitamin D levels (r=-0.41; p<0.05) and were independent of patient gender and disease activity. The frequency of decreased BMD was 28.57% of the surveyed children. The prevalence of osteopenia was the same in different variants of arthritis and did not depend on the sex and age of patients, positivity in the RF. Osteopenic syndrome was significantly more common in ANA-positive JIA than in ANA-negative variant (46.15% vs. 18.18%; p<0.05). The condition of bone tissue (Z-criteria) depended on BMI (r=0.33; p<0.05), disease activity on the JADAS scale (r=0.35; p<0.04), the number of active joints (r=0.34; p<0.05); ANA level (r=-0.34; p<0.05). In the group of children with osteopenic syndrome, BMD correlated with the duration of the disease (r=-0.67; p<0.05), the number of active joints (r=-0.62; p<0.05), the level of blood phosphorus 0.74; p<0.05) and the sum of points on the JADAS scale (r=0.59; p<0.05). In the group of children with preserved BMD, the spectrum of correlations was supplemented by indicators of vitamin D status (r=-0.33; p<0.05) and BMI (r=-0.40; p<0.05).

**Conclusions.** In children with JIA, the incidence of osteopenia is 28.57% with vitamin D deficiency in 88.57% of patients, preserved levels of total calcium, phosphorus and PTH in the blood. Decreased BMD in the early stages of JIA is associated with a younger age of patients and the age of onset of the disease, increased prevalence of joint syndrome, inflammatory and serological activity of the disease, ionized calcium and blood phosphorus, PTH levels and decreased vitamin D ( $p < 0.001$ ).

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** bone mineral density; juvenile idiopathic arthritis; osteopenia; 25-OH-vitamin D; parathyroid hormone.

## Состояние костной ткани у детей с ювенильным идиопатическим артритом

Н.С. Шевченко<sup>1,2</sup>, Л.Ф. Богмат<sup>2,1</sup>, Ю.В. Хаджинова<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup>ДУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

Одним из частых и высокоинвалидизирующих состояний, сопровождающих развитие ревматических заболеваний (РЗ), в том числе ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), является остеопения (остеопенический синдром) и остеопороз (ОП). Изменения требований к диагностике и лечению детей с ЮИА согласно стратегии терапии до достижения цели (treat to target) привели к уменьшению частоты развития и проявлений ОП у пациентов с РЗ. Состояние костной ткани у детей, больных ЮИА, на фоне современной терапии и в условиях широко распространенного дефицита витамина D требует дальнейшего изучения.

**Цель** — изучить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у детей с ЮИА при современном менеджменте заболевания и определить неблагоприятные факторы по развитию ОП среди клинических признаков.

**Материалы и методы.** Обследовано 35 детей с ЮИА в возрасте от 7 до 17 лет, преимущественно женского пола (77,1%), с олиго- (25,7)%, поли- (60,0%) и недифференцированным (14,3%) вариантом, 53,4% из которых еще не получали базисную терапию. У всех пациентов были изучены МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на костном денситометре Explorer QD W (Hologic), уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), 25-гидроксивитамина D [25(OH)D], общего и ионизированного кальция и фосфора в сыворотке крови. Контрольную группу составили 12 практически здоровых одногодок с нормальным уровнем 25(OH)D.

**Результаты.** Средний уровень витамина D в сыворотке крови детей основной группы составил  $20,41 \pm 1,35$  нг/мл, что было достоверно ниже, чем в группе контроля ( $30,03 \pm 2,53$  нг/мл,  $p < 0,05$ ); частота пониженных показателей содержания витамина D достигала 88,57%. Содержание кальция и фосфора крови не имело отклонений от нормативных значений, несмотря на распространенный дефицит витамина D. 98,37% пациентов имели нормальные значения ПТГ, средний уровень его в крови составлял  $30,43 \pm 0,90$  пг/мл. Содержание ПТГ было наибольшим при недифференциальном артрите ( $34,33 \pm 1,80$  пг/мл), самым низким при олигоарткулярном варианте ( $28,36 \pm 1,43$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Концентрация ПТГ коррелировала с уровнем витамина D ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) и не зависела от пола пациентов и активности болезни. Частота сниженных показателей МПКТ была 28,57% обследованных детей. Распространенность остеопении была одинаковой при различных вариантах артрита и не зависела от пола и возраста пациентов, позитивности по РФ. Достоверно чаще остеопенический синдром проявлялся при АНА-положительном ЮИА, чем при АНА-негативном варианте (46,15% против 18,18%;  $p < 0,05$ ). Состояние костной ткани (критерий Z) зависело от индекса массы тела — ИМТ ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ), активности заболевания по шкале JADAS ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,04$ ), количества активных суставов ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ); уровня АНА ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). В группе детей с остеопеническим синдромом МПКТ коррелировала с длительностью болезни ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ), количеством активных суставов ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем фосфора крови ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ) и суммой баллов по шкале JADAS ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ). В группе детей с сохраненной МПКТ спектр корреляционных связей дополнялся показателями статуса витамина D ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ) и величиной ИМТ ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** У детей с ЮИА частота остеопении равна 28,57% при витамин D-дефицитном состоянии и 88,57% пациентов, сохраненном уровне общего кальция, фосфора и ПТГ в крови. Снижение МПКТ на начальных этапах ЮИА ассоциируется с меньшим возрастом пациентов и возрастом дебюта заболевания, увеличением распространенности суставного синдрома, показателем воспалительной и серологической активности болезни, концентрации ионизированного кальция и фосфора крови, уровня ПТГ и снижением содержания витамина D ( $p < 0,001$ ).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** минеральная плотность костей; ювенильный идиопатический артрит остеопения; 25-OH-витамин D; паратиреоидный гормон.

## Вступ

Одним із частих і високоінвалідизуючих станів, що супроводжують розвиток ревматичних захворювань (РЗ), є остеопенія (або остеопенічний синдром) та остеопороз (ОП), які призводять до виникнення остеопатій і переломів, переважно хребців [10,18]. Наприкінці ХХ ст. ця проблема набула нового етапу вивчення, коли з появою сучасних методів дослідження (ізотопна абсорбціометрія, двоенергетична рентгенабсорбціометрія, комп'ютерна томографія) і розкриттям інтимних цитокінових механізмів ремоделювання кісткової тканини в умовах системного запального процесу встановлювалася поширеність уражень кісткової тканини при РЗ, розкривався їх патогенез, вивчалися чинники розвитку ОП [5,7,25].

На початку ХХІ ст., за даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ОП посідав третє місце після серцево-судинних захворювань і цукрового діабету в рейтингу основних медико-соціальних проблем сучасності внаслідок насамперед його ускладнень (переломи тіл хребців, шийки стенової кістки, променевої кістки) та інвалідизації хворих, смертності від супутніх порушень із боку серцево-судинної та дихальної систем [17,19,20].

Відомо, що формування кістки відбувається в ранні роки життя, пік її маси досягає максимуму до 18–20 років [5,7,17,25]. Генетичні, гормональні, аліментарні чинники і, звичайно, перенесені захворювання можуть призводити до того, що пікова кісткова маса буде меншою за оптимальну. Саме тому вивчався стан кіс-



ткової тканини в дитячому й підлітковому віці. Численні роботи вчених України і за кордоном відзначали зв'язок ОП не тільки з віковою еволюцією кісткової тканини, але й з патогенетичним впливом хронічних патологічних станів у дітей, у тому числі РЗ [8,9,11,15,20].

Вивчення ОП при РЗ становить інтерес і сьогодні, що підтверджують чисельні дослідження останніх років [1,12,21,24]. Саме запальні РЗ є унікальною моделлю для вивчення ролі імунних медіаторів у патогенезі ОП, взаємозв'язків між «антирезорбтивними» та імунними ефектами статевих гормонів, аспектів фармакотерапії захворювань із застосуванням глюкокортикостероїдів (ГКС) і базисних протиревматичних засобів, у тому числі новітніх, біологічних препаратів, які можуть чинити як негативний, так і позитивний вплив на процеси ремоделювання кісткової тканини [2,3,6,26]. Застосування деяких ефективних антиостеопоротичних препаратів також може частково впливати на імунні процеси, причетні до патогенезу запалення при РЗ [21].

Водночас, останніми роками змінилися підходи як до діагностики, так і до лікування багатьох РЗ у дитячому віці, у тому числі ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА). Серед цих змін кардинально важливими з точки зору стану кісткової тканини є коротші строки встановлення діагнозу і початку базисної терапії, а також скорочення строків і доз використання ГКС. Отже, дані попередніх досліджень щодо поширеності, виразності та часу розвитку ОП у дітей із ЮІА не відповідають сучасному стану [14,22]. Також остаточно не з'ясована взаємозалежність розвитку остеопенічного синдрому в дітей з ЮІА зі встановленим порушенням статусу вітаміну D, поширеність якого залишається дуже високою в цієї когорти пацієнтів [4,13,16,23].

**Мета** дослідження — вивчити стан кісткової тканини в дітей з ЮІА за сучасного менеджменту захворювання; визначити несприятливі чинники розвитку остеопенічного синдрому серед клінічних ознак.

### Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 35 дітей із встановленим діагнозом ЮІА віком від 7 до 17 років, переважно жіночої статі (77,1%), з оліго- (25,7%), полі- (60,0%) і недиференційованим (14,3%) артритом, 53,4% з яких ще не отримували базисної терапії. До дослідження не залучено хворих, які мали системний варіант захво-

рювання, дітей з ентезитасоційованим артритом і спондилоартритом, дітей, які мали супутні ендокринні захворювання (цукровий діабет, автоімунний тиреоїдит, ожиріння), а також пацієнтів, до комплексної терапії яких входять ГКС, і таких, що отримували саплементацию вітаміном D менше ніж за 3 місяці до початку дослідження. Для встановлення діагнозу використано Міжнародну класифікацію хвороб X перегляду (МКХ-10), протоколи діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей (наказ МОЗ України № 362 від 19.07.2005), уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит № 832 від 22.10.2012. Клінічний варіант ювенільного артриту встановлено відповідно до класифікації ювенільного артриту ILAR (ILAR 2<sup>nd</sup> edition, 2001 р.). У всіх хворих вивчено клінічну симптоматику, визначення серологічної (позитивність за антинуклеарними антитілами (АНА) та ревматоїдним фактором (РФ)) і запальної активності патологічного процесу відповідно до індексу JADAS27.

Вивчення стану кісткової тканини проведено методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на кістковому денситометрі Explorer QD W (Hologic) на базі лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «Інститут патології хребта та суглобів НАМН України імені проф. М.І. Ситенка». Визначено мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) кількість мінералізованої кісткової тканини при скануванні кісток на одиницю площі (г/см<sup>2</sup>). Діагностування остеопенії виконано відповідно до міжнародних стандартів ВООЗ з урахуванням показника Z-score (Z-критерій — сигмальні відхилення (SD) від середнього показника МЩКТ осіб аналогічного віку). Наявність остеопенії встановлено при зменшенні Z-критерію МЩКТ — від -1,0 до -2,5 SD, остеопорозу — нижче -2,5 SD.

У всіх пацієнтів вивчено рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ) у сироватці крові методом імунохемилюмінесценції з використанням Cobas 6000, Roche Diagnostics (Switzerland). Нормальними показниками обрано рівні від 15 птг/мл до 65 птг/мл. Також досліджено рівень вітаміну D шляхом визначення його метаболіту 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) методом імунохемилюмінесценції з використанням Cobas 6000, Roche Diagnostics (Switzerland), вміст загального та іонізованого кальцію й фосфору крові уніфікованими методами. Контрольну групу становили 12 прак-

тично здорових одноліток із нормальним рівнем 25(OH)D у крові.

Дослідження проведено з урахуванням основних положень та відповідно до етичних і морально-правових вимог Європейської конвенції (Страсбург, 18.03.1986), Статуту Української асоціації з біоетики, а також відповідно до вимог і норм GLP (1992), ICHS83 (2002), типового Положення з питань етики МОЗ України № 281 від 01.11.2000, принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини.

Статистичну обробку матеріалу проведено з використанням пакету прикладних програм MS Excel, SPSS. Для визначення достовірності відмінностей показників використано параметричні (t-критерій Стьюдента (p), кутового перетворення Фішера) й непараметричні критерії (Вілкоксона—Манна—Вітні), проведено кореляційний та регресійний аналіз. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп прийнято за 0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній рівень вітаміну D у сироватці крові досліджуваних дітей основної групи становив  $20,41 \pm 1,35$  нг/мл, що вважається недостатнім рівнем, і був вірогідно нижчим порівняно з результатами, отриманими в групі контролю —  $30,03 \pm 2,53$  нг/мл,  $p < 0,05$ . У дітей на початкових етапах розвитку захворювання частота знижених показників статусу вітаміну D досягає 88,57%, що перевищує дані окремих дослідників. Проведені дослідження вмісту кальцію і фосфору крові показали, що діти з ЮІА не мають відхилень від нормативних значень цих

макроелементів крові, незважаючи на поширений дефіцит вітаміну D. Вміст загального кальцію крові і фосфору більшою мірою залежить від фізичного розвитку й віку пацієнта, що свідчить про вищий ризик змін рівня цих елементів у дітей із низьким фізичним розвитком і більш молодшого віку, особливо на момент дебюту захворювання. Водночас, за зниження показників вітаміну D спостерігається відносно підвищення концентрації іонізованого кальцію ( $1,29 \pm 0,01$  ммоль/л проти  $1,25 \pm 0,01$  ммоль/л при збереженому рівні 25(OH)D), що може бути пов'язано зі збільшенням його всмоктування в кишечнику або зменшенням екскреції нирками, а також із виходом із депо, зокрема, м'язової та кісткової тканини, і бути в подальшому фактором розвитку остеопенічного синдрому. Переважна більшість (98,37%) обстежених хворих мала нормативні значення ПТГ, середній рівень його в крові становив  $30,43 \pm 0,90$  пг/мл. Водночас, вміст ПТГ достовірно відрізнявся в дітей з різними варіантами ЮІА, найбільший його вміст відмічався при недиференційованому артриті ( $34,33 \pm 1,80$  пг/мл), найнижчий — при олігоартикулярному варіанті ( $28,36 \pm 1,43$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Концентрація ПТГ мала негативний кореляційний зв'язок із рівнем вітаміну D ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) і не залежала від статі пацієнтів й активності хвороби.

Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини на підставі виміру її мінеральної щільності в групі обстежених дітей з ЮІА виявила достатню частоту знижених показників — 28,57% (табл. 1), при цьому поширеність остеопенії була практично одна-

Таблиця 1

Частота остеопенії в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Група хворих	Абс.	Остеопенія			
		частота виявлення		показник Z-score	
		n	%±m	M±m	Me (Lq-Uq)
Основна група	35	10	28,57±7,63	-0,46±0,20	-0,60 (-1,50-0,50) <sup>4</sup>
Дівчатка	27	7	25,93±8,59	-0,44±0,23	-0,60 (-1,20-0,50) <sup>4</sup>
Хлопчики	8	3	37,50±18,29	-0,55±0,41	-0,45 (-1,65-0,00) <sup>4</sup>
Варіант ЮІА: олігоартикулярний	9	2	22,22±14,69	-0,02±0,39	0,10 (-0,60-0,90) <sup>3</sup>
поліартикулярний	21	6	28,57±10,10	-0,52±0,25	-0,60 (-1,20-0,30) <sup>4</sup>
недиференційований	5	2	40,00±27,25	-1,02±0,55 <sup>4</sup>	-0,80 (-2,10--0,10) <sup>4</sup>
АНА-позитивний	13	6	46,15±14,39*	-0,92±0,32 <sup>1,4</sup>	-0,70 (-1,70--0,40) <sup>1,4</sup>
АНА-негативний	22	4	18,18±8,41	-0,19±0,24	-0,25 (-0,80-0,60)
РФ-позитивний	6	1	16,67±16,67	0,26 0,49	0,80 (-0,70-1,20) <sup>2</sup>
РФ-негативний	29	8	27,58±8,45	-0,62 0,21 <sup>4</sup>	-0,60 (-1,50-0,10) <sup>4</sup>
Контрольна група	12	3	25,00±13,06	0,15 0,45	0,35 (-1,10-1,00)

Примітки: \*рф; <sup>1</sup>р, MW-U<0,05 — достовірність відмінностей між показниками хворих залежно від АНА-позитивності; <sup>2</sup>р MW-U<0,05 — достовірність відмінностей між показниками хворих залежно від РФ-позитивності; <sup>3</sup>р MW-U<0,05 — достовірність відмінностей між показниками хворих з оліго- та недиференційованим ЮІА; <sup>4</sup>р<0,05 — відмінності між показниками у хворих на ЮІА та дітей контрольної групи.

ковою при різних варіантах артриту і не залежала від статі й віку пацієнтів, позитивності за РФ.

Достовірно частіше остеопенічний синдром виявлявся при АНА-позитивному ЮІА, ніж при АНА-негативному варіанті (46,15% проти 18,18%;  $p < 0,05$ ).

У всіх пацієнтів із діагностованим порушенням стану кісткової тканини дефіцит її маси відповідав критеріям остеопенії за визначенням ВООЗ. У значної більшості дітей зі зниженою МЩКТ показники Z-score залишалися в межах 2,5 сигмальних відхилень ( $70,00 \pm 15,27\%$ ;  $p < 0,05$ ). Але в третини хворих з остеопенією зниження МЩКТ перевищувало критерій двох із половиною сигмальних відхилень і досягало значень ОП. Цю групу становили дівчатка з переважно поліартикулярним і недиференційованим ЮІА, з РФ-негативним і АНА-позитивним варіантом хвороби.

Так, аналіз ступеня зниження кісткової маси (показник Z-score) при ЮІА у дітей встановив вірогідно нижчі показники в хворих основної групи порівняно з контрольною, як серед дівчаток, так і серед хлопчиків ( $p < 0,05$ ). Також вірогідно нижчими відносно показників у контрольній групі виявилися результати в пацієнтів із поліартикулярним та недиференційованим артритом ( $p < 0,05$ ), АНА-позитивним

і РФ-негативним артритом ( $p < 0,05$ ). Водночас, серед основної групи хворих найнижчі рівні МЩКТ мали діти з недиференційованим варіантом артриту ( $p < 0,05$ ), а найвищі (у межах параметрів контрольної групи) – з оліговаріантом, АНА-негативним і РФ-позитивним артритом ( $p < 0,05$ ).

Аналіз клінічних проявів ЮІА в групах пацієнтів з урахуванням наявності остеопенічного синдрому не виявив суттєвих розбіжностей (табл. 2). За віковим і гендерним складом, розподілом за варіантами захворювання, активністю хвороби за школою JADAS і частотним розподілом за ступенем активності ЮІА групи не різнилися. Встановлено вірогідну відмінність середньої кількості уражених суглобів і тривалості хвороби, які переважали серед дітей зі збереженою МЩКТ ( $p < 0,05$ ).

У групі пацієнтів без остеопенічного синдрому звертала на себе увагу більша кількість дітей, які проходили терапію основним базисним препаратом – метотрексатом (52,00% проти 30,00%), за складом (є терапія або немає) ці групи достовірно різнилися ( $t_{k-s} = 0,001$ ), що підтверджує значення пригнічення активності основного патологічного процесу з використанням базисної терапії ЮІА для попередження розвитку ОП.

Таблиця 2

**Характеристика перебігу ювенільного ідіопатичного артриту з урахуванням наявності остеопенії, M±m**

Параметр	Остеопенія є	Остеопенії немає	Вірогідність відмінностей
Вік пацієнта, міс	145,9±15,23	144,64±7,49	$p > 0,05$
Стать, частота, %:			
дівчатка	70,00±15,28	80,00±8,16	$p > 0,05$
хлопчики	30,00±15,28	20,00±8,16	$p > 0,05$
Варіант ЮІА, частота, %:			
оліго-	20,00±13,33	28,00±9,17	$p > 0,05$
полі-	60,00±16,33	60,00±10,00	$p > 0,05$
недиференційований	20,00±13,33	12,00±6,63	$p > 0,05$
Тривалість хвороби, міс	26,60±6,54	50,32±10,29	$p < 0,05$
Кількість уражених суглобів	3,8±0,53	5,64±0,60	$p < 0,05$
Кількість активних суглобів	2,8±0,47	3,76±0,63	$p > 0,05$
JADAS, бали	8,40±1,93	10,83±2,05	$p > 0,05$
JADAS, ступінь активності, частота, %:			
I	20,00±13,33	12,00±6,63	$p > 0,05$
II	–	12,00±6,63	$p > 0,05$
III	30,00±15,28	28,00±9,17	$p > 0,05$
IV	50,00±16,67	48,00±10,20	$p > 0,05$
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,30±0,01	1,29±0,01	$p > 0,05$
Фосфор, ммоль/л	1,54±0,11	1,46±0,04	$p > 0,05$
ПТГ, пг/мл	44,01±15,35	32,17±2,50	$p > 0,05$
25(OH)D, нг/мл	17,40±2,12	21,63±1,66	$p < 0,05$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,09±1,18	18,79±0,69	$p > 0,05$
Терапія метотрексатом, частота, %:			
є	30,00±15,28	52,00±10,20	$p > 0,05$
немає	70,00±15,28	48,00±10,20	$p > 0,05$

Таблиця 3

**Залежність показника Z-score від параметрів розвитку ювенільного ідіопатичного артриту та кальцій-фосфорного обміну в дітей із поліартикулярним варіантом захворювання (множинна крокова регресія)**

Показник	Нестандартизований коефіцієнт регресії	Параметр	Нестандартизований коефіцієнт регресії
Вік пацієнта, міс.	0,09	Кількість активних суглобів	-0,18
Стать пацієнта	4,33	ШОЕ, мм/год	-0,18
Вміст АНА, од	-3,74	Іонізований кальцій, ммоль/л	71,58
Вміст РФ, од	-1,80	Фосфор крові, ммоль/л	5,19
Вік дебюту, міс	0,01	ПТГ, пг/мл	-0,01
Кількість уражених суглобів	-0,34	25(OH)D, нг/мл	0,18
Константа: -112,65 Залежна змінна: показник Z-score кісткової тканини, R <sup>2</sup> =99,99%; p<0,001			

До чинників, що можуть впливати на стан кісткової тканини в дітей із ЮІА, належить фізичний розвиток. Розподіл хворих за критерієм індексу маси тіла – ІМТ (нормальний, підвищений, знижений) показав достовірні розбіжності по групах з та без ОП ( $t_{k-s}=0,0002$ ). За наявності остеопенічного синдрому серед пацієнтів не було осіб із підвищеною масою тіла, як при збереженій МЩКТ (24,00%), при цьому частка дітей зі зниженою масою тіла була однаковою (30,0% проти 32,0% відповідно). Стосовно зросту пацієнтів не виявлено закономірностей і взаємозалежностей у розвитку ОП.

Аналіз закономірностей формування ОП у дітей з ЮІА встановив, що відхилення від вікових нормативних значень МЩКТ (критерій Z) має кореляційні зв'язки з величиною ІМТ ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ), показником активності захворювання за шкалою JADAS ( $r=0,35$ ;  $p<0,04$ ), кількістю активних суглобів ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ). Серед лабораторних показників величина Z-score знаходилася у зворотному кореляційному зв'язку з рівнем АНА ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ). У групі дітей з остеопенічним синдромом ступінь втрати МЩКТ (показник Z-score) корелював із тривалістю хвороби ( $r=-0,67$ ;  $p<0,05$ ), кількістю активних суглобів ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ), рівнем фосфору крові ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ) і сумою балів за шкалою JADAS ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ). У групі дітей зі збереженою МЩКТ спектр кореляційних зв'язків доповнювався показниками статусу вітаміну D ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ) і величиною ІМТ ( $r=-0,40$ ;  $p<0,05$ ). Аналіз взаємозалежності формування остеопенічного синдрому та клінічних проявів захворювання при різних варіантах ЮІА встановив сукупну значущість основних параметрів захворювання на формування порушень кісткової тканини з найбільшим коефіцієнтом детермінації при поліартикулярному варіанті артриту, що підтверджує кроковий регресійний аналіз (табл. 3).

Таким чином, проведення остеологічного дослідження у дітей показало, що в цілому остеопенічний синдром є достатньо поширеним, що відповідає результатам багатьох дослідників [3,6]. Його розвиток відбувається незважаючи на нетривалий стаж хвороби, ранній вік дебюту захворювання, відсутність у представлених хворих ГКС у комплексі терапії. В сучасних умовах, завдяки вчасній діагностиці ЮІА і оптимізації лікування відповідно до стратегії «*treat to target*», зокрема, ранньому застосуванню базисної терапії, зменшенню використання ГКС і моніторингу активності патологічного процесу, стан кісткової тканини при хронічних артритах у дітей значно кращий, ніж за даними попередніх досліджень.

Провідним фактором, який впливає на розвиток ОП при ЮІА, залишається активність імунізапального процесу. Встановлено, що зниження МЩКТ асоціюється з більш молодшим віком пацієнтів і, відповідно, віком дебюту захворювання, зростанням поширеності суглобового синдрому, зокрема, кількості уражених і активних суглобів, збільшенням показників запальної (ШОЕ) і серологічної (АНА, РФ) активності хвороби, підвищенням концентрації іонізованого кальцію та фосфору крові, зростанням рівня ПТГ і зменшенням вмісту вітаміну D ( $p<0,001$ ).

Таким чином, розвиток одного з основних коморбідних до ЮІА станів, зокрема, порушення кальцій-фосфорного гомеостазу і розвиток остеопенічного синдрому, відбувається, незважаючи на збереження нормального рівня кальцію і фосфору в сироватці крові, на тлі більш тяжкого перебігу артриту за наявності змін вмісту ПТГ у бік збільшення й недостатності вітаміну D. Водночас, підтримання гомеостазу кальцію і нормальної структури кісткової тканини зазвичай розглядається як основний біологічний ефект вітаміну D, основною рекомен-

дацією щодо профілактики і лікування остеопенічного синдрому є підтримання достатнього рівня 25(OH)D і кальцію крові. Вважається, що їх недостатність додатково може погіршувати відповідь на основну терапію ревматичного захворювання. Встановлено, що навіть в умовах зниженого забезпечення вітаміном D концентрацію 25(OH)D у сироватці крові слід підтримувати вище 50 нмоль/л (20 нг/мл), тобто не допускати його дефіциту.

### Висновки

У дітей із ЮІА при оліго-, полі- і недиференційованому артриті частота остеопенічного синдрому становить 28,57% за наявності віта-

мін D-дефіцитного стану у 88,57% пацієнтів, збереженому рівні загального кальцію і фосфору крові та ПТГ.

Зниження МЩКТ на початкових етапах захворювання асоціюється з більш молодшим віком пацієнтів і, відповідно, віком дебюту захворювання, зростанням поширеності суглобового синдрому, зокрема, кількості уражених і активних суглобів, збільшенням показників запальної (ШОЕ) і серологічної (АНА, РФ) активності хвороби, підвищенням концентрації іонізованого кальцію та фосфору крові, рівня ПТГ і зниженням вмісту вітаміну D ( $p < 0,001$ ).

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Buckley L, Guyatt G, Fink HA et al. (2017). American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*. 69 (8): 1521–1537. doi 10.1002/art.40137.
- Cheng TT, Yu SF, Su FM et al. (2018). Anti-CCP-positive patients with RA have a higher 10-year probability of fracture evaluated by FRAX(R): a registry study of RA with osteoporosis/fracture. *Arthritis Res Ther*. 20: 16.
- Cranney AB, McKendry RJ, Wells G et al. (2011). The effect of low dose methotrexate on bone density. *The Journal of Rheumatology*. 28 (11): 2395–2399.
- Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. (2018, May 16). Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 16 (1): 34. doi: 10.1186/s12969-018-0250-0.
- Franke Yu, Runge G. (1995). Osteoporoz: Per s nem. *M Meditsina*: 304. [Франке Ю, Рунге Г. (1995). Остеопороз: Пер с нем. *М Медицина*: 304].
- Jia Feng Chen, Chung Yuan Hsu, Shan Fu Yu et al. (2020). The impact of long-term biologics/target therapy on bone mineral density in rheumatoid arthritis: a propensity score-matched analysis. *Rheumatology*. 59: 2471–2480.
- Kanis JA. (1997). Osteoporosis. London: Blackwell Healthcare Communication Ltd: 259.
- Kostiurina HM, Shevchenko NS. (1999). Osoblyvosti proiaviv osteopenichnoho syndromu u ditei ta pidlitkiv z riznymy formamy revmatoidnoho artrytu. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologhiia*. 2: 23–27. [Костюрина ГМ, Шевченко НС. (1999). Особливості проявів остеопенічного синдрому у дітей та підлітків з різними формами ревматоїдного артриту. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2: 23–27].
- Kostyurina GN, Shevchenko NS. (2005). Kliniko-patogeneticheskaya harakteristika osteopenii pri sistemnyih zabolevaniyah soedinitelnoy tkani u detey i podrostkov. *Ros. pediatr. zhurnal*. 4: 22–26. [Костюрина ГН, Шевченко НС. (2005). Клинико-патогенетическая характеристика остеопении при системных заболеваниях соединительной ткани у детей и подростков. *Рос. педиатр. журнал*. 4: 22–26].
- Kovalenko VN, Bortkevich OP, Golovkov YuZh. (1996). Vliyaniye gormonalnoy terapii na razvitiye osteoporoz. Aktualni problemi geriartrichnoyi ortopedii: zbirnik materialiv nauk.-prakt. konf. Kyiv: Logos: 37. [Коваленко ВН, Борткевич ОП, Головков ЮЖ. (1996). Влияние гормональной терапии на развитие остеопороза. Актуальные проблемы гериатрической ортопедии: сборник материалов наук.-практ. конф. Киев: Логос: 37].
- Krysiuk AP, Kinchaia Polishchuk TA, Haiko OH. (1997). Osteoporoz u ditei ta pidlitkiv (klasyfikatsiia, diahnozyka, likuvannia). Osteoporoz: epidemiologia, klinika, diahnozyka, profilaktyka ta likuvannia: zbirnyk materialiv II Ukr.nauk.-prakt. konf. K, Instytut herontologii AMN Ukrainy: 60–62. [Крисюк АП, Кінчяя Поліщук ТА, Гайко ОГ. (1997). Остеопороз у дітей та підлітків (класифікація, діагностика, лікування). Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування: збірник матеріалів II Укр.наук.-практ. конф. К, Інститут геронтології АМН України: 60–62].
- Maruotti N, Corrado A, Cantatore F. (2014). Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo*. 66 (2): 125–135. doi.org/10.4081/reumatismo.2014.785.
- Marushko TV, Holubovska Yule. (2019). Zabezpechenist vitaminom D ta mineralna shchilnist kistkovoї tkanyu u khvorykh na yuvenilni idiopatychnyi artryt. *Zdorove rebenka*. 14 (1): 13–18. [Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. (2019). Забезпеченість вітаміном D та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. *Здоров'я ребенка*. 14 (1): 13–18].
- Marushko TV, Holubovska Yule. (2019). Chy mozhlyvo peredbachyty osteopeniiu u khvorykh na yuvenilni idiopatychnyi artryt? *Zdorove Rebenka*. 14 (7): 397–402. [Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. (2019). Чи можливо передбачити остеопенію у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит? *Здоров'я Ребенка*. 14 (7): 397–402].
- Marushko TV. (2006). Yuvenilni revmatoidni artryt: osoblyvosti diahnozyky ta likuvannia: dys d-ra med. nauk: 14.01.10. Natsionalnyi medychnyi un-t im. O.O.Vohomoitsia. K. [Марушко ТВ. (2006). Ювенільний ревматоїдний артрит: особливості діагностики та лікування: дис д-ра мед. наук: 14.01.10. Національний медичний ун-т ім. О.О. Богомольця: К].
- Munekata RV, Terreri MT, Peracchi OA et al. (2013, Jan). Serum 25-hydroxyvitamin D and biochemical markers of bone metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Braz J Med Biol Res*. 46 (1): 98–102. doi: 10.1590/1414-431x20122477.
- Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. (1997). Osteoporoz: revmatologicheskie perspektivi. *Terapevt arhiv*. 69 (5): 5–9. [Насонов ЕЛ, Скрипникова ІА, Насонова ВА. (1997). Остеопороз: ревматологические перспективы. *Терапевт архив*. 69 (5): 5–9].
- Panafidina TA, Kondrateva LV, Gerasimova EV i dr. (2014). Komorbidnost pri revmatoidnom artrite. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 52 (3): 283–289. [Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др.

- (2014). Коморбидність при ревматоїдному артриті. Научно-практическая ревматология. 52 (3): 283–289].
19. Povorozniuk VV. (1997). *Vikovi osoblyvosti stanu hubchastoi kistkovoї tkanyny u zhyteliv Ukrainy: dani ultrazvukovoї densytometrii*. Zhurn. AMN Ukrainy. 3 (1): 127–133. [Поворознюк ВВ. (1997). Вікові особливості стану губчастої кісткової тканини у жителів України: дані ультразвукової денситометрії. Журн АМН України. 3 (1): 127–133].
  20. Povoroznyuk VV, Podrushnyak EP, Orlova EV i dr. (1995). *Osteoporoz na Ukraine*. K: Institut gerontologii AMN Ukrainy: 48. [Поворознюк ВВ, Подрушняк ЕП, Орлова ЕВ и др. (1995). Остеопороз на Украине. К: Институт геронтологии АМН Украины: 48].
  21. Raterman HG, Lems WF. (2019). *Pharmacological Management of Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients: A Review of the Literature and Practical Guide*. *Drugs Aging*. 36: 1061–1072. doi.org/10.1007/s40266-019-00714-4.
  22. Rusu TE, Murgu A, Moraru E et al. (2008, Jan Mar). *Osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis*. Article in *Romanian. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 112 (1): 88–93.
  23. Shevchenko N, Khadzhyanova Y. (2019). *Juvenile idiopathic arthritis and vitamin D status in Ukrainian patients*. *Georgian medical news*. 294: 88–91 EID: 2-s2.0-85074545350.
  24. Tomizawa T, Ito H, Murata K et al. (2019). *Distinct biomarkers for different bones in osteoporosis with rheumatoid arthritis*. *Arthritis Res Ther*. 21: 174. doi.org/10.1186/s13075-019-1956-1.
  25. Woolf AD. (1994). *Osteoporosis*. London: Martin Dunitz Limited: 76.
  26. Zerbini CAF, Clark P, Mendez Sanchez L et al. (2017). *Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis*. *Osteoporos Int*. 28: 429–446.

### Відомості про авторів:

**Шевченко Наталя Станіславівна** — д.мед.н., ст.н.с., зав. каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, пров.н.с. відділення кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-а; тел. (8-0572) 62-80-03. <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>.

**Богмат Людмила Феодосіївна** — д.мед.н., проф., зав. відділенням кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», проф. каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-а; тел. (8-0572) 62-80-03.

**Хаджинова Юлія Володимирівна** — очний аспірант відділення кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», асистент каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-а; тел. (8-0572) 62-80-03.

Стаття надійшла до редакції 17.11.2020 р., прийнята до друку 29.01.2021 р.

## 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.

УДК 618.33-007.1-053.31:613.287.1:612.017]-037

**О.Є. Абатуров<sup>1</sup>, А.О. Товарницька<sup>2</sup>**

## Прогностичне значення впливу мікроРНК грудного молока на імунну відповідь новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро  
<sup>2</sup>ТОВ «Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини», м. Дніпро, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 53-61. doi 10.15574/SP.2021.113.53

**For citation:** Abaturov OE, Tovarnytska AO. (2021). Prognostic significance of the breast milk microRNA impact on the immune response of a newborn with intrauterine growth retardation. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 53-61. doi 10.15574/SP.2021.113.53

У літературному огляді наведено сучасні уявлення стосовно затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) як однієї з причин перинатальної захворюваності та смертності. Незважаючи на розвиток нових способів діагностики, лікування, профілактики, показник частоти ЗВУР зберігає тенденцію до зростання. Серед дітей зі ЗВУР відзначається високий рівень ускладнень у будь-якому віці. Рання діагностика супутніх захворювань у дітей зі ЗВУР становить великий інтерес у зв'язку з появою нових методів діагностики. У статті висвітлено особливості імунної відповіді в новонароджених і зокрема у дітей зі ЗВУР. Наведені дані свідчать про превалювання в новонароджених неспецифічної імунної відповіді над специфічною, переважання генералізованого характеру запалення, знижену активність фагоцитів, нейтрофілів, специфічних антигенпрезентуючих клітин (APCs) у відповідь на більшість агоністів Toll-подібного рецептора (TLRAs), високий рівень інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-23. Незважаючи на те, що в дітей зі ЗВУР порівняно з дітьми з масою тіла, що відповідає терміну гестації, відмічаються відносно низькі рівні інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8 після народження, проаналізовані літературні джерела свідчать про те, що рівень цих цитокінів стрімко підвищується на другому тижні життя. Підвищення рівня прозапальних цитокінів за системного запалення є прогностично несприятливим чинником перебігу захворювання. В огляді висвітлено інформацію щодо наявності мікроРНК у грудному молоці. МікроРНК — малі некодуєчі РНК завдовжки 19–23 нуклеотиди, що регулюють експресію таргетного гена. МікроРНК грудного молока стійкі до ферментів шлунково-кишкового тракту дитини і переважно абсорбуються. Проаналізовано джерела, що доводять зміну транскриптому мікроРНК грудного молока залежно від термінів гестації, характеру перебігу пологів, дієти матері, вживання нею лікарських препаратів. За наведеними дослідженнями найбільш представлені в ранні терміни лактації мікроРНК грудного молока (miR-155, miR-148a, miR-146b, miR-181a, miR-181b, miR-17) імовірно змінюють рівень про- і протизапальних цитокінів, регулюючи гостроту імунної відповіді дитини. Дослідження мікроРНК грудного молока матері може відігравати важливу роль у прогнозуванні можливих ускладнень запального характеру в дитини зі ЗВУР. У роботі використано бази даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, PИHЦ. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** затримка внутрішньоутробного розвитку, ЗВУР, мікроРНК, грудне молоко, імунна відповідь, імунітет, огляд.

### Prognostic significance of the breast milk microRNA impact on the immune response of a newborn with intrauterine growth retardation

**O.E. Abaturov<sup>1</sup>, A.O. Tovarnytska<sup>2</sup>**<sup>1</sup>SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Dnipro<sup>2</sup>Limited Liability Company «Dnipropetrovsk Medical Institute of Traditional and Non-traditional Medicine», Dnipro, Ukraine

This literature review provides current information about intrauterine growth retardation (IGR) as one of the causes of perinatal morbidity and mortality. There is a sustaining trend to augmentation of the UGR level despite the new methods of diagnostics, treatment and prevention development. Furthermore, there is high percentage of complications among children with IGR at any age. Therefore, early diagnostics of accompanying diseases in children with IGR sparks the interest, especially in view of the fact the new diagnostic methods incipience. The article highlights the features of the neonatal immune response, including the one in children with IGR. These data indicate the predominance of non-specific immune response over specific one, prevalence of generalized inflammation, decreased activity of phagocytes, neutrophils, specific antigen-presenting cells (APC) as a response to most of the Toll-like receptor agonists (TLRAs), high levels of interleukin-6 and interleukin-23. Moreover, analyzed sources demonstrate spurt of growth of the levels of proinflammatory factors, despite the fact of their relatively low levels in neonates with IGR right after birth. Increased levels of proinflammatory cytokines on the ground of systemic inflammation is an unfavorable factor of the course of the disease. In addition, the review contents the information about microRNA presence in the breast milk. MicroRNAs are small non-coding RNAs of 19–23 nucleotides in length that regulate the expression of the target gene. Breast milk microRNAs are resistant to the enzymes of the gastrointestinal tract of the child and are mainly absorbed. There are the data, proving the change of the transcriptome of the breast milk microRNA depending on the gestational age, the nature of labor, the mother's diet, her medication. According to the mentioned studies, the breast milk microRNA, that are detected in the early stages of lactation (miR-155, miR-148a, miR-146b, miR-181a, miR-181b, miR-17), probably change the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines and regulate acuity of the child's immune response. Research of the breast milk microRNA may be important for the prediction of the presence of possible inflammatory complications in a child with IGR. We used such databases as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, RSCI for writing the article.

No conflict of interest was declared by the author.

**Key words:** intrauterine growth retardation, intrauterine growth restriction, IGR, breast milk, microRNA, miR, immune response, immunity, review.

### Прогностическая значимость влияния микроРНК грудного молока на иммунный ответ новорожденного с задержкой внутриутробного развития

**А.Е. Абатуров<sup>1</sup>, А.А. Товарницкая<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская государственная академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр<sup>2</sup>ООО «Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины», г. Днепр, Украина

В литературном обзоре изложены современные представления о задержке внутриутробного развития (ЗВУР) как одной из причин заболеваемости и смертности. Несмотря на новые методы диагностики, лечения, профилактики, показатель заболеваемости ЗВУР сохраняет тенденцию к росту. Среди детей со ЗВУР отмечается высокий уровень осложнений в любом возрасте. Ранняя диагностика сопутствующих заболеваний у детей со ЗВУР представляет большой интерес, что особенно актуально в связи с появлением методов диагностики. В статье описаны особенности иммунного ответа

новорожденных, в частности детей со ЗВУР. Приведенные данные свидетельствуют о преобладании у новорожденных неспецифического иммунного ответа над специфическим, тенденции к генерализации воспалительного процесса, пониженной активности фагоцитов, нейтрофилов, специфических антигенпрезентирующих клеток (APCs) в ответ на большинство агонистов Toll-подобного рецептора (TLRAs), высокий уровень интерлейкина-6 и интерлейкина-23. Несмотря на то, что у детей со ЗВУР в сравнении с детьми с массой тела, соответствующей сроку гестации, отмечаются относительно низкие уровни интерлейкина-6 и интерлейкина-8 сразу после рождения, проанализированные литературные источники свидетельствуют о стремительном повышении этих показателей на второй неделе жизни. Повышение уровней провоспалительных цитокинов при системном воспалении является прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания. В обзоре освещена информация о наличии микроРНК в грудном молоке. МикроРНК — малые некодирующие РНК длиной 19–23 нуклеотида, которые регулируют экспрессию целевого гена. МикроРНК грудного молока устойчивы к влиянию ферментов желудочно-кишечного тракта и преимущественно абсорбируются. Приведенные в статье данные научных источников свидетельствуют об изменении транскриптома микроРНК в зависимости от срока гестации, характера течения родов, диеты матери, приема нею лекарственных препаратов. По проанализированным результатам исследования, наиболее представленные микроРНК в ранние сроки лактации (miR-155, miR-148a, miR-146b, miR-181a, miR-181b, miR-17) вероятно изменяют уровень про- и противовоспалительных цитокинов, регулируя остроту иммунного ответа ребенка. Исследования микроРНК грудного молока матери может играть важную роль в прогнозировании наличия возможных осложнений воспалительного характера у ребенка со ЗВУР. В работе использованы базы данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, PИИЦ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** задержка внутриутробного развития, ЗВУР, микроРНК, грудное молоко, иммунный ответ, иммунитет, обзор.

**З**атримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) — це патологічний стан, що вичається в різних областях медицини, таких як акушерство, перинатологія, неонатологія, педіатрія, сімейна медицина. Про важливість цієї патології свідчить її значна питома вага в неонатальній захворюваності й смертності. За даними багатьох авторів, частота цього синдрому становить від 12% до 36%, а кількість новонароджених зі ЗВУР — 67,4 на 1000 живих дітей, народжених у термін, і 179,5 на 1000 народжених передчасно [19]. В Україні дані про поширеність ЗВУР у різних регіонах недостатні і суперечливі. У середньому цей показник становить 31,2% і має тенденцію до зростання [47]. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, серед віддалених наслідків ЗВУР спостерігається підвищення ризику захворюваності й смертності в будь-якому періоді життя в 4–10 разів [10]. Вірогідність настання летального кінця в плодів із малою вагою в перинатальному періоді в 35–37 разів вищий і приблизно становить 20% усіх мертвороджених [40,47].

Серед ранніх ускладнень у дітей зі ЗВУР автори визначають метаболічні, гематологічні порушення, нестабільність терморегуляції, респіраторний дистрес-синдром, некротичний ентероколіт, розвиток ретинопатії [32]. Одним із найзагрозливіших ускладнень при ЗВУР є розвиток сепсису (у 30% дітей), [39]. Останні дослідження підтверджують підвищення рівня нейрозапалення в дітей зі ЗВУР на тлі пологової травми [55]. Серед віддалених наслідків виділяють підвищений ризик цукрового діабету 2-го типу, дисліпідемії, порушення розвитку нервової системи, епілепсію, когнітивні порушення, розлади психіки, дитячий церебральний параліч [39]. В опрацьованих літературних

джерелах ми не знайшли достеменно визначених факторів ризику несприятливого перебігу ЗВУР.

Особливістю імунної відповіді дітей зі ЗВУР є збереження порівняно низького рівня нейтрофілів, лімфоцитів, тромбоцитів. Незважаючи на відносно низькі рівні прозапальних цитокинів одразу після народження, у новонароджених зі ЗВУР спостерігається різке підвищення рівня інтерлейкіну (IL) -6 та IL-8 на другому тижні життя [15,51]. Висока концентрація прозапальних цитокинів у сироватці крові є маркером синдрому системної запальної відповіді плода, раннього неонатального сепсису, предиктором високого ризику ушкодження білої речовини головного мозку [4,43]. Протягом останніх років у грудному молоці виявлено низку мікроРНК, які вірогідно регулюють концентрацію про- і протизапальних цитокинів у крові дитини, активують нейтрофіли та макрофаги і, таким чином, впливають на активність імунної відповіді немовляти [13]. Ми не знайшли наукових робіт, присвячених вивченню зв'язку між рівнем мікроРНК у грудному молоці, рівнем експресії маркерів запалення, факторів транскрипції в дітей.

#### **Затримка внутрішньоутробного розвитку**

ЗВУР визначається як зниження внутрішньоутробного зростання плода відносно норми, що враховує расу, стать і генетичну схильність. Новонароджені зі ЗВУР мають клінічні ознаки недостатнього харчування і затримку розвитку незалежно від вагового перцентилі при народженні [45]. ЗВУР є загальним кінцевим результатом материнського, плацентарного, фетального або генетичного чинників. Зазвичай є наслідком хронічної плацентарної недостатності, порушення постачання кисню і нутрієнтів до організму плода [19].



### **Особливість імунної відповіді в новонароджених дітей зі ЗВУР**

#### ***Імунна відповідь доношених новонароджених із масою тіла відповідно до гестаційного віку***

Особливостями реакції організму плода й новонародженого на інфекцію є переважання неспецифічних змін над специфічними, відсутність сформованого протівірусного імунітету, генералізований характер запалення [31]. Патогенасоційований молекулярний патерн (PAMP) і молекулярний патерн, пов'язаний з ушкодженням (DAMP) — активні індуктори запалення, які визначають його характер у ранньому віці. Стимуляція рецепторів розпізнавання структур (PRR) екзогенним PAMP активує Т-хелпери (Th) і виділення протизапальних цитокінів, які сприяють толерантності плода до антигенів матері і попереджають передчасні пологи внаслідок запалення. Неонатальна імунна відповідь переважно пов'язана з активацією Т-хелперів-2 (Th<sub>2</sub>) і Т-хелперів-17 (Th<sub>17</sub>), які продукують IL-4, IL-5, IL-13 та IL-17 відповідно [20]. Недостатня активність сигнальних каскадів, а саме адаптерної молекули MyD88 і сигнальної молекули IRAK4, які беруть участь у збудженні Toll-подібних рецепторів (TLR), обумовлюють схильність новонародженого до розвитку гнійних та інфекційних захворювань. Дефіцит активації сигнальних шляхів призводить до недостатньої продукції медіаторів запалення, особливо IL-12, інтерферону- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), [4]. Особливостями імунної відповіді немовлят є зниження активності фагоцитів, нейтрофілів, зменшення абсолютної кількості нейтрофілів і зниження активності специфічних антигенпрезентуючих клітин (APCs) у відповідь на більшість агоністів Toll-подібного рецептора (TLRAs), [4,9,52]. Дослідження останніх років підтверджують, що, незважаючи на відносне зниження активності клітин імунітету, недостатність продукції медіаторів запалення, інвазія живих мікроорганізмів може стимулювати прозапальну відповідь, у тому числі з підвищенням рівня фактора некрозу пухлин (TNF). Системне запалення, яке супроводжується підвищеними концентраціями прозапальних цитокінів, асоціюється з більшою вірогідністю розвитку несприятливого прогнозу для немовлят [43].

#### ***Імунна відповідь немовлят зі ЗВУР***

Порівняно з новонародженими, які мають параметри маси, довжини відповідно до терміну гестації, у новонароджених зі ЗВУР відзна-

чається низький рівень нейтрофілів, Т- і В-лімфоцитів, імуноглобулінів G у пуповинній крові та тимусі [15]. Попри те, що рівні IL-6 та IL-10 залишаються відносно низькими навіть після стимуляції сторонніми ліпополісахаридами в ранньому неонатальному періоді [51], діагностується значне відносне зростання рівнів прозапальних цитокінів на другому тижні життя. T.F. McElrath та співавт. (2013) визначили підвищення рівня IL-1 $\beta$ , IL-6, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), IL-8 на другому тижні життя у дітей зі ЗВУР, що достовірно не пов'язано з особливостями пологів, наявністю бактеріємії або тривалістю вентиляції [37]. У дослідженні 2010 р. Neta G.I. та співавт. визначили, що вищі концентрації цитокінів Т-хелпера-1 (інтерферону- $\gamma$  та інтелейкіну-12p70) асоціювалися зі зниженим ризиком народження дитини зі ЗВУР, особливо серед передчасно народжених немовлят [39]. На жаль, серед проаналізованих джерел ми не знайшли більше даних щодо особливостей імунної відповіді новонароджених зі ЗВУР.

#### **МікроРНК грудного молока**

Протягом останніх років науковий інтерес викликає не стільки нутритивний склад грудного молока, скільки його біологічно активні компоненти: материнські клітини, імуноглобуліни, мікроРНК. Грудне молоко являє собою середовище з найбагатшим вмістом мікроРНК. У грудному молоці виділено близько 1400 мікроРНК [50].

#### **МікроРНК**

МікроРНК — це сімейство малих некодуючих РНК завдовжки 19–23 нуклеотиди, які беруть участь у багатьох біологічних процесах, таких як виживання, апоптоз, клітинний цикл і регуляція генів [4]. За офіційними даними біологічної бази даних мікроРНК «MiRbase», біоінформаційного сервера «TargetScan», що прогнозує біологічні цілі мікроРНК, на сьогодні відомо близько 3 тис. мікроРНК людини, кожна з яких потенційно може регулювати роботу сотень генів-мішеней.

МікроРНК у більшості випадків знижує експресію таргетного гена. У цитоплазмі клітини мікроРНК реалізує свою дію зв'язуючись із мРНК-мішенями [2]. У деяких випадках відбувається з'єднання комплементарних мікроРНК із 9–12 центрами мРНК, що призводить до розщеплення і деградації останньої. Приєднання мікроРНК до ділянок менш комплементарної мРНК викликає пригнічення процесу трансляції і зниження рівня експресії

таргетного гена [3,6,11,18,44,53,59]. При цьому не всі мікроРНК негативно впливають на процес трансляції і транскрипції. Доведено, що деякі можуть сприяти активації транскрипції певних генів і активувати процес трансляції [2,64]. Один тип мікроРНК може взаємодіяти з широким спектром цільових мРНК, а в регуляції транскрипції однієї мРНК можуть брати участь декілька мікроРНК [2,7]. Більше того, деякі мікроРНК можуть регулювати дію інших мікроРНК. За даними проаналізованих джерел, вивчення функцій мікроРНК продовжується [44].

Тотожні мікроРНК можуть бути представлені в багатьох клітинах і тканинах, екстрацелюлярному просторі і мати різні рівні експресії. Хоча виявлено і високоспецифічні мікроРНК із високим ступенем тканинної специфічності (наприклад, miR-122 у клітинах печінки, miR-124 — у головному мозку). МікроРНК — частина міжклітинної комунікації: реалізують свою дію не лише в клітині-продуценті, але й, вивільняючись із нативної клітини, досягають клітин-реципієнтів і регулюють у них активність трансляції таргетних мРНК або взаємодіють із певними рецепторами. Перенесення мікроРНК із клітин-донорів до клітин-реципієнтів здійснюється за допомогою екзосом, ектосом, апоптичних тілець, ліпопротеїнів високої щільності й ліпопротеїнів низької щільності, рибонуклеопротеїнів [2].

#### ***МікроРНК у жіночому грудному молоці***

У жіночому грудному молоці мікроРНК міститься в екстрацелюлярних везикулах — мікронаноцелюлярних везикулах. За даними M.J.C. van Herwijnen і співавт., 2018 [23], мембрана екстрацелюлярних везикул (EV) захищає мікроРНК від руйнування в шлунково-кишковому тракті новонародженого і, таким чином, дає їм змогу досягти таргетних клітинних генів (рис. 1).

Дослідження M. Alsaweed та співавт. (2015) доводять, що більшість мікроРНК міститься в жировій частині молока порівняно з верхнім шаром [5]. У дослідженнях R.J. Kusuma та співавт. (2016) показана можливість ендцитозу екзосом мікроРНК коров'ячого молока ендотелієм пупкової вени [28]. У цьому експерименті науковці також виявили, що при ретроорбітальних внутрішньовенних ін'єкціях екзосом із мікроРНК миші маркеровані екзосоми визначаються в печінці, селезінці та легенях. У пізніших наукових джерелах автори описують, що

значна частка фракцій мікроекзосом грудного молока накопичується в головному мозку [59], інші розподіляються відповідно до таргетних генів і відповідних тканин дитини. Фракції екзосом, не абсорбовані в кишечнику, безпосередньо впливають на формування мікробіому кишечника [18]. За деякими даними, зменшення кількості в харчовому раціоні дитини деяких мікроРНК може призводити до зниження інтелектуального розвитку, підвищення рівня метаболітів пуринового обміну, зниження фертильності, а також до змін імунної відповіді [59].

МікроРНК грудного молока жінки мають ендогенну і екзогенну природу [2,33]. На склад мікроРНК грудного молока впливають передчасні пологи, кесарів розтин, тривалість попередньої лактації, дієта матері, застосування нею деяких лікарських препаратів [11]. За даними проаналізованих джерел, вплив екзогенних рослинних мікроРНК, отриманих із грудного молока, на організм дитини ще не вивчений.

Дослідження M. Perri і співавт., 2018 [42] доводять, що пастеризація молозива і грудного молока не змінює склад мікроРНК. Кип'ятіння зменшує екзосомальну біоактивність молока [37]. При заморожуванні і зберіганні понад 24 год кількість мікроРНК, що виділяються, прогресивно знижується [29]. В опублікованих результатах дослідження M.J.C. van Herwijnen і співавт., 2018 [23], зазначається, що найбільш представлені в жіночому грудному молоці мікроРНК (зокрема, miR-148a та miR-let-7) також виділяються в значній кількості з молока інших ссавців (корови, свині, панди). Штучні суміші є мікроРНК-дефіцитними [4,12] і мікроРНК та екзосоми не виявляються в сумішах [29]. Якісний склад мікроРНК у молоці матерів доношених дітей відрізняється від складу мікроРНК у молоці матерів, чії діти народилися передчасно [11]. У роботі M. Alsaweed, P.E. Hartmann та співавт. (2015) підкреслюють вплив найбільш представлених мікроРНК грудного молока на становлення імунітету немовляти, зокрема, на регуляцію дозрівання Т- і В-клітин, вродженої та набутої імунної відповіді, регуляцію автоімунних процесів (наприклад, запальні захворювання кишечника) [6]. N. Kosaka і співавт. (2010) виявили високі концентрації мікроРНК, що регулюють імунну відповідь немовляти, у грудному молоці жінок зі строком лактації менше 6 міс. [27]. Серед виділених мікроРНК у найбільшій кількості були: miR-155, miR-181, miR-30, miR-146b, miR-17.

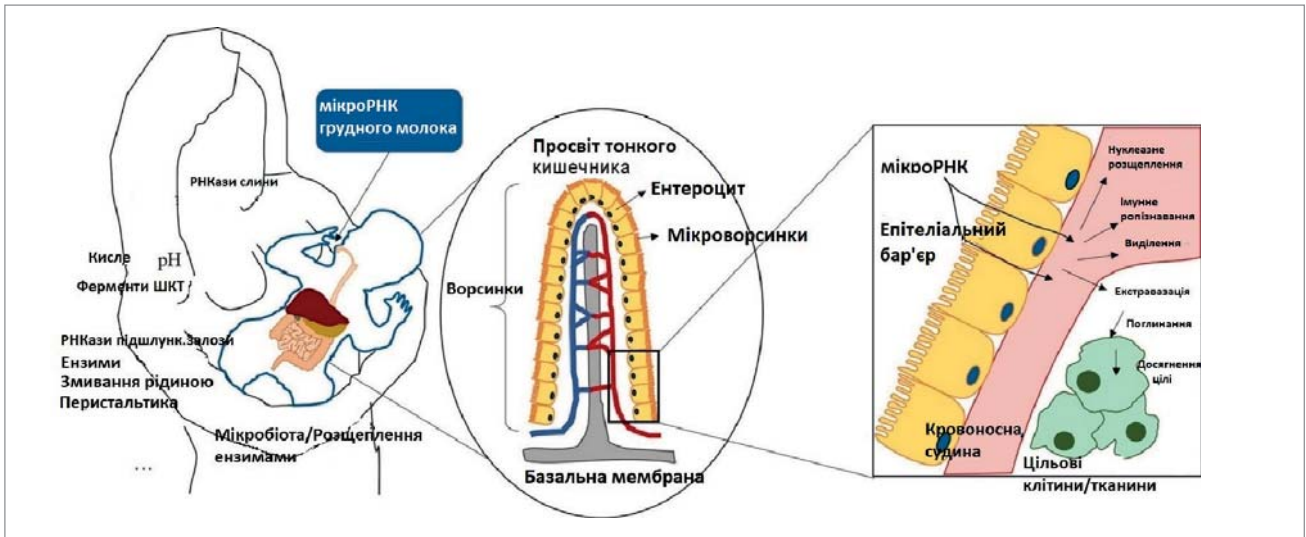


Рис. 1. Абсорбція мікроРНК грудного молока з тонкого кишечника немовляти [51]

**Вплив мікроРНК грудного молока на імунну відповідь новонародженого**

Q. Zhou і співавт. (2012) зазначили, що при дослідженні грудного молока після 2 місяців лактації близько 35,45% виділеного транскриптому мікроРНК становила miR-148a [62].

**miR-155**

miR-155, що виділяється в значній кількості в грудному молоці, має суттєвий вплив на розвиток гемопоезу, регуляцію вродженої і набутої імунної відповіді. miR-155 є молекулярним регулятором активації механізмів вродженої імунної системи на прозапальні стимули. Висока концентрація цієї мікроРНК призводить до розвитку запалення, низька концентрація індукує механізми пригнічення запального процесу [1]. Підвищення рівня miR-155 посилює продукцію прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  [36]. Ця мікроРНК також позитивно регулює рівень IL-8 та IL-17. Зниження рівня miR-155 призводить до істотного зниження виділення трансформуючого фактора росту- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) та IL-1 $\beta$  макрофагами [62]. miR-155 суттєво впливає на розвиток Т-залежної відповіді адаптивної імунної системи. Високий рівень miR-155 сприяє диференціюванню нативних CD4+Т-лімфоцитів у Th1-клітини, а низький рівень експресії – в Th2-клітини. MiR-155 сприяє продукції антитіл у В-клітинах. Встановлено, що в мишей з нокаутним геном miR-155<sup>-/-</sup> визначається низький рівень активності продукції антитіл [42]. Водночас посилена експресія miR-155 призводить до активації антитілогенеза та розвитку лімфопроліферативних захворювань [31]. Вважається, що miR-155 реалізує основний вплив

на В-клітини через інгібування негативного регулятора INPP5D (рис. 2) [1,34].

Високий рівень ендогенної miR-155 виявляється у фіброзних тканинах, зниження рівня цієї мікроРНК зупиняє процес склерозування. Нині підвищення miR-155 у тканинах і

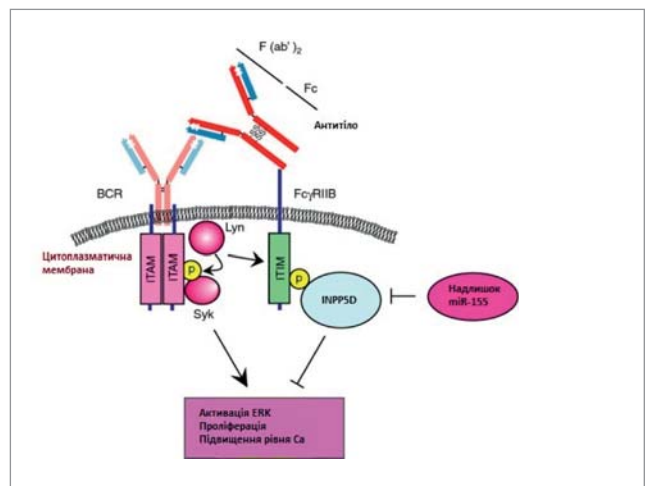


Рис. 2. Вплив miR-155 на антитілозалежну активацію В-клітин [35]

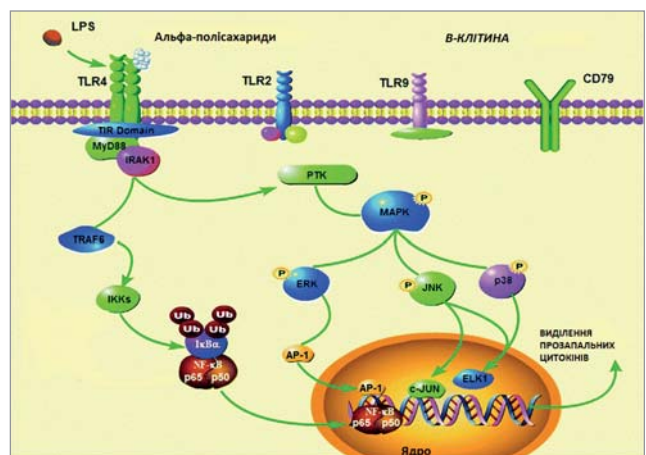


Рис. 3. NF-κB p65 сигнальний шлях у В-клітинах [58]

крові розглядається деякими дослідниками як маркер активності склерозування [17,35].

#### **miR-148a та miR-30a**

К. Jiang і співавт. [25] зазначають, що вплив мікроРНК miR-148a на активність імунної відповіді реалізується шляхом інгібування комплементарної ділянки мРНК Toll-подібного рецептора-4 (TLR4). Інгібування TLR4, пригнічення активації білка NF-κB p65, зниження рівня експресії білків MyD88, IRAK1 та TRAF6 стримують активацію NF-κB шляху ліпополісахаридами патогенів. За результатами дослідження Y. Xie і співавт., 2020 [58], гіперекспресія miR-148a знижує рівень ліпополісахаридзалежної продукції прозапальних цитокінів IL-1β та TNF-α у клітинах (рис. 3). Li G. і співавт. (2018) в експерименті виявили, що збільшення рівня miR-148a знижує рівні TNF-α, IL-1β та IL-6 [32]. У дослідженнях X. Jiang і співавт. (2017) відмічається істотне зниження рівня IL-1α, IL-6 і TNF-α при експериментальному підвищенні рівня miR-30a в запальній реакції лінії макрофагальних клітин мишей [26]. В експерименті доведено інгібуючий ефект miR-30 на p62-шлях, стимульований активацією TLR4. Таким чином, miR-30 перешкоджає ранньому пошкодженню клітин і апоптозу за наявного запального процесу. miR-148a і miR-30a в різних концентраціях виділяються в грудному молоці жінок на 3–158-му добу лактації [6].

#### **mir-181**

miR-181a та miR-181b стимулюють проліферацію і диференціювання T-, B- і NKT-клітин [49,54]. Група мікроРНК miR-181 забезпечує метаболічну стабільність при дозріванні імунних клітин, контролює активність і гостроту імунної відповіді при фізіологічних і патологічних процесах, зберігаючи гомеостаз організму в результаті імунної відповіді. С. Dan і співавт. (2015) припускають, що підвищення рівня miR-181 перешкоджає розвитку шокового стану у зв'язку з дією ендотоксинів. miR-181 може оптимізувати імунну відповідь від гіперреакції до толерантності до ендотоксинів шляхом зниження рівня прозапальних цитокінів [16,37].

miR-181b безпосередньо блокує експресію білка імпортина-α3, що є критично необхідним для транслокації фактора транскрипції NF-κB з цитоплазми до ядра клітини, і таким чином знижує продукцію прозапальних цитокінів. Експериментальне системне призначення miR-181b знижує рівень ядерної акумуляції

p65 в ендотелії судин, зменшує запалення легеневої тканини та покращує виживання ~50% ендотоксичних мишей [46].

Підвищення рівня мікроРНК miR-181a в моноцитарних клітинах суттєво знижує рівень IL-1b, IL-6, TNFα при ліпополісахаридзалежній індукції запалення [57]. Результати досліджень E.R. Hutchison і співавт. (2014) відображають роль miR-181 у нейрозапаленні [24]. Блокування miR-181 призводить до підвищення ліпополісахаридзалежної продукції прозапальних цитокінів, зокрема TNF-α, IL-6, IL-1β, та IL-8, тоді як гіперекспресія miR-181 стимулює продукцію протизапального IL-10. Таким чином, група miR-181 перешкоджає розвитку надмірного запалення, особливо в судинах і нервовій тканині [48].

#### **miR-146b**

Доведено, що рівень miR-146b в організмі людини підвищується у відповідь на запальну реакцію і є елементом контролю розвитку надмірного запалення [28]. miR-146b регулює активність імунної відповіді шляхом інгібування NF-κB, AP-1, MAPK/EGR-прозапальних сигнальних шляхів [14]. В експериментальних дослідженнях гіперекспресія miR-146b інгібувала активацію аутофагії клітин, знижувала рівні прозапальних цитокінів [21,60].

#### **miR-17**

За даними F. Wang і співавт. (2018), miR-17 зворотно регулює рівень IL-6 та IL-4 в клітинах [54]. В експерименті на мишах 2018 р. Y. Zhang і співавт. [61] виявили, що в разі підвищення рівня miR-17 знижується рівень Smad7-протеїну, при цьому підвищується рівень TGF-β1 і стимулюється гіперпроліферація фібробластів серця, секреція колагену, провокується кардіальний фіброз. TGF-β – цитокін, потужний стимулюючий чинник синтезу сполучної тканини і проліферації фібробластів у різних органах і системах. miR-17 також регулює розвиток моноцитів, дозрівання й диференціювання T- і B-клітин [13].

#### **Вплив мікроРНК грудного молока на імунну відповідь новонародженого зі ЗВУР**

Наведені дані є доказом впливу мікроРНК на імунну відповідь дитини залежно від умов народження. Враховуючи тенденцію до відносної недостатності IL-6 та IL-10 після народження, низький рівень лейкоцитів і нейтрофілів, значне зростання рівнів прозапальних цитокінів на другому тижні життя [15,51], можна припустити наявність особливостей транскриптому мікроРНК грудного молока

матерів дітей зі ЗВУР. На жаль, серед опрацьованих літературних джерел ми не знайшли достатньої інформації щодо особливостей мікроРНК грудного молока матерів таких немовлят. Проте, враховуючи тонку індивідуальну регуляцію мікроРНК грудного молока, особливості анамнезу дітей зі ЗВУР, схильність таких новонароджених до інфекційно-запальних ускладнень, важливість майбутніх досліджень щодо вивчення впливу мікроРНК грудного молока на гостроту імунної відповіді в дітей зі ЗВУР для прогнозування можливих негативних наслідків у таких немовлят не викликає сумнівів.

### Висновки

Затримка внутрішньоутробного розвитку посідає провідне місце серед станів, які ускладнюють перебіг запальних процесів, є причиною метаболічних розладів, порушень формування нервової системи.

Особливостями імунної відповіді новонародженого є переважання неспецифічної імунної відповіді над специфічною, схильність до генералізації процесу, зниження активності фагоцитів і нейтрофілів. Для новонароджених зі ЗВУР характерними є: відносно низькі рівні нейтрофілів, Т- і В-лімфоцитів, IgG у пуповинній крові й тимусі, відносно низькі рівні ІЛ-6 та ІЛ-10 протягом перших днів життя і тенденція

до підвищення ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, TNF $\alpha$ , починаючи з другого тижня життя.

Системне запалення в новонароджених, що супроводжується підвищеними концентраціями прозапальних цитокінів, асоціюється з більшою вірогідністю розвитку несприятливих наслідків для немовлят.

Грудне молоко — джерело мікроРНК, що регулюють різні процеси в організмі дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні. Визначені мікроРНК, наявні у вагомих кількостях у грудному молоці (miR-155, miR-146b, miR-148a, miR-30a, miR-17, miR-181a, miR-181b) впливають на активність імунної відповіді, гостроту і тривалість запального процесу при інфекційно-запальних захворюваннях у дітей раннього віку, що перебувають на грудному вигодовуванні.

Вивчення кореляції траскриптому мікроРНК у грудному молоці матері та рівня експресії чинників траскрипції запальної реакції в дитини раннього віку, що перебуває на грудному вигодовуванні, може мати прогностичне значення для розуміння подальшого перебігу захворювання, зокрема, раннього виявлення запальних ускладнень у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та особистої фінансової зацікавленості в підготовці цієї статті.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abaturov AE, Stepanov YM, Zavgorodnyaya NY. (2019). MikroRNK pri nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni u detei. MicroRNA in non-alcoholic fatty liver syndrom in children. Dnipro: DOMINANTA PRINT: 252. [Абатуров АЕ, Степанов ЮМ, Завгородняя НЮ. (2019). МикроРНК при неалкогольной жировой болезни печени у детей. Днепр: ТОВ «ДОМІНАНТА ПРИНТ»: 252].
- Abaturov AE, Zavgorodnyaya NY, Babich VL. (2018). MikroRNK pri zabolivanijah gepatobiliarnoj sistemy. MicroRNA in diseases of the hepatobiliary system. Dnipro: DOMINANTA PRINT: 338. [Абатуров ОЕ, Завгородняя НЮ, Бабич ВЛ. (2018). МикроРНК при заболеваниях гепатобилиарной системы. Днепр: ТОВ «ДОМІНАНТА ПРИНТ»: 336].
- Abaturov OE, Babych VL. (2017). The role of microRNA in diseases of the biliary system. ZDOROV'E REBENKA. 12 (7): 841–843. [Абатуров ОЕ, Бабич ВЛ. (2017). Роль микро-РНК при заболеваниях билиарной системы. Здоров'я дитини. 12 (7): 841–843]. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191.
- Abaturov OE. (2020). Vazhki kombinovani imunodeficytni stany v ditej rann'ogo viku [Severe combined immunodeficiency in young children. Dnipro: LIRA: 180. [Абатуров ОЕ. (2020). Важкі комбіновані імунodefіцітні стани в дітей раннього віку. Дніпро: ЛІРА: 180].
- Alsaweed M, Hartmann PE, Geddes DT, Kakulas F. (2015, Oct 30). MicroRNAs in Breastmilk and the Lactating Breast: Potential Immunoprotectors and Developmental Regulators for the Infant and the Mother. Int J Environ Res Public Health. 12 (11): 13981–14020. doi:10.3390/ijerph121113981.
- Alsaweed M, Hepworth AR, Lefevre C, Hartmann PE, Geddes DT, Hassiotou F. (2015, Oct). Human Milk MicroRNA and Total RNA Differ Depending on Milk Fractionation. J Cell Biochem. 116 (10): 2397–2407. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925799>. doi: 10.1002/jcb.25207.
- Arntz OJ, Pieters BC, Oliveira MC, Mathijs GA Broeren, Miranda B Bennink, Marieke de Vries et al. (2015, Sep). Oral administration of bovine milk derived extracellular vesicles attenuates arthritis in two mouse models. Mol Nutr Food Res. 59 (9): 1701–1712. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26047123>. doi: 10.1002/mnfr.201500222.
- Babar IA, Cheng CJ, Booth CJ, Liang X, Weidhaas JB, Saltzman WM, Slack FJ. (2012, Jun 26). Nanoparticle-based therapy in an *in vivo* microRNA-155 (miR-155)-dependent mouse model of lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 109 (26): 1695–1704. doi: 10.1073/pnas.1201516109.
- Basha S, Surendran N, Pichichero M. (2014). Immune responses in neonates. Expert Rev Clin Immunol. 10 (9): 1171–1184. doi: 10.1586/1744666X.2014.942288.
- Belousova TV, Andriushina IV. (2018). Zaderzhka vnutriutrobnogo rozvitiia i ee vliianie na sostoianie zdorov'ia. Sovremennye podkhody k vskarmlivaniiu detei. Fetal growth retardation and its impact on health. Modern approaches to feeding children. LECHASHCHII VRACH. [Белоусова ТВ, Андришина ИВ. (2018). Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей. Лечащий врач]. ISSN: 2687–1181.

11. Carney MC, Tarasiuk A, DiAngelo SL, Silveyra P, Podany A, Birch LL et al. (2017, Aug). Metabolism-related microRNAs in maternal breast milk are influenced by premature delivery. *Pediatr Res.* 82 (2): 226–236. URL: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5552431/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5552431/). doi: 10.1038/pr.2017.54.
12. Carr L, Bowlin AK, Elolimy AA, Byrum SD, Washam CL, Randolph CE. (2020, June 23). Neonatal Diet Impacts Circulatory miRNA Profile in a Porcine Model. *Front Immunol.* URL : <https://www.frontiersin.org/https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01240>.
13. Carrillo-Lozano E, Sebastian-Valles F, Knott-Torcal C. (2020). Circulating microRNAs in Breast Milk and Their Potential Impact on the Infant. *Nutrients.* 12 (10): 3066. Published 2020 Oct 8. doi: 10.3390/nu12103066.
14. Cheng HS, Sivachandran N, Lau A, Boudreau E, Zhao JL, Baltimore D, Delgado-Olguin P, Cybulsky MI, Fish JE. (2013, Jul). MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways. *EMBO Mol Med.* 5 (7): 1017-1034. doi: 10.1002/emmm.201202318.
15. Colella M, Frerot A, Novais ARB, Baud O. (2018). Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Current Pediatric Reviews.* 14 (4): 212–218. doi: 10.2174/1573396314666180712114531.
16. Dan C, Jinjun B, Zi-Chun H, Lin M, Wei C, Xu Z, Ri Z, Shun C, Wen-Zhu S, Qing-Cai J, Wu Y. (2015, Feb). Modulation of TNF- $\alpha$  mRNA stability by human antigen R and miR181s in sepsis-induced immunoparalysis. *EMBO Mol Med.* 7 (2): 140–157. doi: 10.15252/emmm.201404797.
17. Eissa MG, Artlett CM. (2019). The MicroRNA miR-155 Is Essential in Fibrosis. *Non-Coding RNA.* 5 (1): 23. URL: <https://www.mdpi.com/2311-553X/5/1/23/htm>. doi.org/10.3390/ncrna5010023.
18. Golan-Gerstl R, Elbaum Shiff Y, Moshayoff V, Schechter D, Leshkowitz D, Reif S. (2017, Oct). 23 Characterization and biological function of milk-derived miRNAs. *Mol Nutr Food Res.* 61 (10). doi: 10.1002/mnfr.201700009.
19. Gromova AM, Berezhna VA. (2018). Etiological and pathogenetic aspects of intrauterine growth retardation. *Current problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy.* 3: 63. [Громова АМ, Бережна ВА. (2018). Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 3: 63]. URL: <https://cyberleninka.ru/>.
20. Hajdukov SV, Zurochka AV. (2011). Analysis of T-helper subpopulations (Th1, Th2, Treg, Th17, activated T-helpers) by means of cytometry. *MEDICINSKAJA IMMUNOLOGIJA.* 13 (1,7–16). [Хайдуков СВ, Зурочка АВ. (2011). Цитометрический анализ субпопуляции Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные). Медицинская иммунология. 13 (1): 7–16]. URL: <https://www.mimmun.ru/>.
21. Hanwei J, Nie X, Zhu H, Li B, Pang F, Yang X, Cao R, Yang X, Zhu S, Peng D, Li Y, Li G, Zhang Z, Huang H, Xu K, Zhao T, Cheng Y, Chen C, Du L, Wang F. (2020, Jan 19). miR-146b-5p Plays a Critical Role in the Regulation of Autophagy in Dper Brucella melitensis-Infected RAW264.7 Cells. *Biomed Res Int.* 1953242. doi: 10.1155/2020/1953242.
22. He Y, Lawlor NT, Newburg DS. (2016, Jan 15). Human Milk Components Modulate Toll-Like Receptor-Mediated Inflammation. *Adv Nutr.* 7 (1): 102–111. doi: 10.3945/an.115.010090.
23. Herwijnen van MJC, Driedonks TAP, Snoek BL, Kroon AMT, Kleinjan M, Jorritsma R, Pieterse CMJ, Hoen ENMN, Wauben MHM. (2018, Sep 18). Abundantly Present miRNAs in Milk-Derived Extracellular Vesicles Are Conserved Between Mammals. *Front Nutr.* 5: 81. doi: 10.3389/fnut.2018.00081.
24. Hutchison ER, Kawamoto EM, Taub DD, Lal A, Abdelmohsen K, Zhang Y, Wood WH 3rd, Lehrmann E, Camandola S, Becker KG, Gorospe M, Mattson MP. (2013, Jul). Evidence for miR-181 involvement in neuroinflammatory responses of astrocytes. *Glia.* 61 (7): 1018–1028. doi: 10.1002/glia.22483.
25. Jiang K, Yang J, Yang C, Zhang T, Shaukat A, Yang X, Dai A, Wu H, Deng G. (2020, Jan). miR-148a suppresses inflammation in lipopolysaccharide-induced endometritis. *J Cell Mol Med.* 24 (1): 405–417. doi: 10.1111/jcmm.14744. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31756048. PMID: PMC6933404.
26. Jiang X, Xu C, Lei F, Liao M, Wang W, Xu N, Zhang Y, Xie W. (2017, Jul 13). MiR-30a targets IL-1 $\alpha$  and regulates islet functions as an inflammation buffer and response factor. *Sci Rep.* 7 (1): 5270. doi: 10.1038/s41598-017-05560-1. PMID: 28706254. PMID: PMC5509704.
27. Kosaka N, Izumi H, Sekine K, Ochiya T. (2010, Mar 1). microRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence.* 1 (1): 7. doi: 10.1186/1758-907X-1-7. PMID: 20226005. PMID: PMC2847997.
28. Kusuma RJ, Manca S, Friemel T, Sukreet S, Nguyen C, Zemleni J. (2016, May 15). Human vascular endothelial cells transport foreign exosomes from cow's milk by endocytosis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 310 (10): C800-807. doi: 10.1152/ajpcell.00169.2015.
29. Kutty RK, Nagineni CN, Samuel W, Vijayarathay C, Jaworski C, Duncan T, Cameron JE, Flemington EK, Hooks JJ, Redmond TM. (2013, Apr 3). Differential regulation of microRNA-146a and microRNA-146b-5p in human retinal pigment epithelial cells by interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interferon- $\gamma$ . *Mol Vis.* 19: 737-750. PMID: 23592910. PMID: PMC3626297.
30. Leiferman A, Shu J, Upadhyaya B, Cui J, Zemleni J. (2019, Aug). Storage of Extracellular Vesicles in Human Milk, and MicroRNA Profiles in Human Milk Exosomes and Infant Formulas. 69 (2): 235-238. doi: 10.1097/MPG.0000000000002363.
31. Lezhenko GO, Usachova OV. (2011). Urodzhene ta rannje postnatal'ne infikovannja plodu j novonarodzhenogo cytomegalovirusom: osoblyvosti perebigu, problemy diagnostyky, likuvannja ta profilaktyky. Congenital and early postnatal cytomegalovirus infection of fetus and newborn: peculiarities of the course, problems of diagnosis, treatment and prevention. *DYTIACHY LIKAR.* 6 (13): 26-35. [Леженко ГО, Усачова ОВ. (2011). Уроджене та раннє постнатальне інфікування плоду й новонародженого цитомегаловірусом: особливості перебігу, проблеми діагностики, лікування та профілактики. Дитячий лікар. 6 (13): 26-35]. eISSN: 2522-4123.
32. Li G, Tang X, Chen H, Sun W, Yuan F. (2018). miR-148a inhibits pro-inflammatory cytokines released by intervertebral disc cells by regulating the p38/MAPK pathway. *Exp Ther Med.* 16 (3): 2665-2669. doi: 10.3892/etm.2018.6516.
33. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. (2013, Feb). Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 26 (3): 222-225. doi: 10.3109/14767058.2012.715006.
34. Lukasik A, Brzozowska I, Zielenkiewicz U, Zielenkiewicz P. (2018). Detection of Plant miRNAs Abundance in Human Breast Milk. *Int J Mol Sci.* 19: 37. doi: 10.3390/ijms19010037.
35. Mashima R. (2015, Jul). Physiological roles of miR-155. *Immunology.* 145 (3): 323-333. doi: 10.1111/imm.12468.
36. McCoy CE. (2017). miR-155 Dysregulation and Therapeutic Intervention in Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 1024: 111–131. doi: 10.1007/978-981-10-5987-2\_5. PMID: 28921467.
37. McElrath TF, Allred EN, Van Marter L, Fichorova RN, Leviton A. (2013, Oct). ELGAN Study Investigators. Perinatal systemic inflammatory responses of growth-restricted preterm newborns. *Acta Paediatr.* 102 (10): e439-442. doi: 10.1111/apa.12339.
38. Melnik BC, SM J & Schmitz G. (2014). Milk: an exosomal microRNA transmitter promoting thymic regulatory T cell maturation preventing the development of atopy? *J Transl Med.* 12: 43. doi.org/10.1186/1479-5876-12-43.
39. Neta GI, von Ehrenstein OS, Goldman LR et al. (2010). Umbilical cord serum cytokine levels and risks of small-for-gestational-age

- and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 171 (8): 859–867. doi: 10.1093/aje/kwq028.
40. Ole B, Shuqiang R, Anders B, Per Torp S, Duc Ninh N. (2020). Impaired Neonatal Immunity and Infection Resistance Following Fetal Growth Restriction in Preterm Pigs. *Frontiers in Immunology.* 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01808.
  41. Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. (2020, Feb). Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 99 (2): 153–166. doi: 10.1111/aogs.13702. Epub 2019 Sep 10.
  42. Perri M, Lucente M, Cannataro R, De Luca IF, Gallelli L, Moro G, De Sarro G, Caroleo MC, Cione E. (2018). Variation in Immune-Related microRNAs Profile in Human Milk Amongst Lactating Women. *MicroRNA.* 7 (2): 107-114. doi: 10.2174/2211536607666180206150503.
  43. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, van Dongen S, Grocock RJ, Das PP, Miska EA, Vetrie D, Okkenhaug K, Enright AJ, Dougan G, Turner M, Bradley A. (2007, Apr 27). Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science.* 316 (5824): 608-611. doi: 10.1126/science.1139253.
  44. Ryspaeva DE, Kriachok IA. (2016). The role of microRNA in the individualization of treatment of breast cancer patients. *KLINICHNA ONCOLOGIJA.* 4: 24. [Рыспаева ДЭ, Крячок ИА. (2016). Роль мікроРНК в індивідуалізації лікування хворих на рак грудної залози. *Клінічна онкологія.* 4: 24]. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua>.
  45. Schuller SS, Kramer BW, Villamor E, Spittler A, Berger A, Levy O. (2018). Immunomodulation to Prevent or Treat Neonatal Sepsis: Past, Present, and Future. *Front Pediatr.* 6: 199. Published 2018 Jul 19. doi: 10.3389/fped.2018.00199.
  46. Sharma D, Shastri S, Sharma P. (2016). Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 10: 67-83. Published 2016 Jul 14. doi: 10.4137/CMPed.S40070.
  47. Sokolova SS, Iakovtsova II, Sergienko LY, Postnikov VO, Ivanova NV. (2016). 9 The Frequency of low weight children born with birth in Kharkiv region and the structure of this pathology. *VISNYK PROBLEM BIOLOGIJI I MEDYCYNY.* 2. [Соколова СС, Яковцова ІІ, Сергієнко ЛЮ, Постніков ВО, Іванова НВ. (2016). Частота народження дітей з низькою масою тіла по Харківському регіону та структура даної патології. *Вісник проблем біології і медицини.* 2]. URL: <https://cyberleninka.ru/>.
  48. Sun X, Sit A, Feinberg MW. (2014, Apr). Role of miR-181 family in regulating vascular inflammation and immunity. *Trends Cardiovasc Med.* 24 (3): 105-112. doi: 10.1016/j.tcm.2013.09.002.
  49. Tahamtan A, Teymouri-Rad M, Nakstad B, Salimi V. (2018, Jun 25). Anti-Inflammatory MicroRNAs and Their Potential for Inflammatory Diseases Treatment. *Front Immunol.* 9: 1377. doi: 10.3389/fimmu.2018.01377.
  50. Ti D, Hao H, Fu X, Han W. (2016, Dec). Mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNAs contribute to wound inflammation. *Sci China Life Sci.* 59 (12): 1305-1312. doi: 10.1007/s11427-016-0240-4. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27864711.
  51. Tome-Carneiro J, Fernandez-Alonso N, Tomas-Zapico C, Visioli F, Iglesias-Gutierrez E, Davalos A. (2018, Jun). Breast milk microRNAs harsh journey towards potential effects in infant development and maturation. Lipid encapsulation can help. *Pharmacol Res.* 132: 21-32. doi: 10.1016/j.phrs.2018.04.003. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29627443.
  52. Troger B, Muller T, Faust K, Bendiks M, Bohlmann MK, Thonnissen S, Herting E, Gopel W, Hartel C. (2013). Intrauterine growth restriction and the innate immune system in preterm infants of  $\leq 32$  weeks gestation. *Neonatology.* 103 (3): 199-204. doi: 10.1159/000343260.
  53. Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. (2020). Advantages and Limitations of the Neonatal Immune System. *Front Pediatr.* 8: 5. Published 2020 Jan 28. doi: 10.3389/fped.2020.00005.
  54. Wang F, Wang H, Jin D, Zhang Y. (2018, June). Serum miR-17, IL-4, and IL-6 levels for diagnosis of endometriosis. *Medicine.* 97 (24): e10853. doi: 10.1097/MD.00000000000010853.
  55. Williams A, Henao-Mejia J, Harman CC, Flavell RA. (2013). miR-181 and metabolic regulation in the immune system. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 78: 223-230. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24163395/> doi: 10.1101/sqb.2013.78.020024.
  56. Wixey AJ, Chand KK, Colditz BP, Bjorkman ST. (2017). Neuroinflammation in intrauterine growth restriction. *Placenta.* 54: 117-124. ISSN 0143-4004. doi.org/10.1016/j.placenta.2016.11.012.
  57. Xie W, Li M, Xu N et al. (2013). MiR-181a regulates inflammation responses in monocytes and macrophages. *PLoS One.* 8 (3): e58639. doi: 10.1371/journal.pone.0058639.
  58. Xie Y, Wang L, Sun H, Shang Q, Wang Y, Zhang G, Yang W, Jiang S. (2020, Oct 21). A polysaccharide extracted from alfalfa activates splenic B cells by TLR4 and acts primarily via the MAPK/p38 pathway. *Food Funct.* 11 (10): 9035-9047. doi: 10.1039/d0fo01711f.
  59. Zempleni J, Sukreet S, Zhou F, Wu D, Mutai E. (2019, Feb 15). Milk-Derived Exosomes and Metabolic Regulation. *Annu Rev Anim Biosci.* 7: 245-262. doi: 10.1146/annurev-animal-020518-115300.
  60. Zhang L, Dong L, Tang Y, Li M, Zhang M. (2020, Jan). MiR-146b protects against the inflammation injury in pediatric pneumonia through MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Infect Dis (Lond).* 52 (1): 23-32. doi: 10.1080/23744235.2019.1671987.
  61. Zhang Y, Lu Y, Ong'achwa MJ, Ge L, Qian Y, Chen L, Hu X, Li F, Wei H, Zhang C, Li C, Wang Z. (2018, Dec 17). Resveratrol Inhibits the TGF- $\beta$ 1-Induced Proliferation of Cardiac Fibroblasts and Collagen Secretion by Downregulating miR-17 in Rat. *Biomed Res Int.* 2018: 8730593. doi: 10.1155/2018/8730593.
  62. Zhou Q, Li M, Wang X, Li Q, Wang T, Zhu Q, Zhou X, Wang X, Gao X, Li X. (2012). Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes. *Int J Biol Sci.* 8 (1): 118-123. doi: 10.7150/ijbs.8.118.
  63. Zhou X, Mao Y, Zhu J, Meng F, Chen Q, Tao L et al. (2016, Oct 11). TGF- $\beta$ 1 promotes colorectal cancer immune escape by elevating B7-H3 and B7-H4 via the miR-155/miR-143 axis. *Oncotarget.* 7 (41): 67196-67211. doi: 10.18632/oncotarget.11950.
  64. <https://www.genecards.org/>

## Відомості про авторів:

**Абатуров Олександр Євгенович** - д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро. вул. Вернадського, 9. <http://orcid.org/0000-0001-9261-9051>.

**Товарницька Анна Олександрівна** - асистент каф. акушерства, гінекології та педіатрії ТОВ «Дніпропетровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини». Адреса: м. Дніпро, вул. Севастопольська, 17. <http://orcid.org/0000-0002-3486-3475>.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2020 р., прийнята до друку 05.02.2021 р.

**О.М. Мочульська, Т.М. Косовська**

## Системна терапія алергодерматозів у дітей (огляд літератури)

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 62-67. doi 10.15574/SP.2021.113.62

**For citation:** Mochulska OM, Kosovska TM. (2021). Systemic therapy of allergic dermatosis in children (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 62-67. doi 10.15574/SP.2021.113.62

Алергічна патологія шкіри є однією з найактуальніших проблем сучасної педіатрії. Найпоширеніші алергодерматози: простий та алергічний контактний дерматит, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра та хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, токсикодермія, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лайелла). Багато аспектів системної терапії алергодерматозів у дітей є складними та дискусійними. Сучасна стратегія лікування алергодерматозів у дітей заснована на принципах доказової медицини. Відповідно до міжнародних програмних документів EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report), лікування алергодерматозів складається із: контролю за довкіллям по усуненню алергенних та неалергенних факторів, догляду за шкірою, фармакотерапії системної і місцевої. Системна фармакологія передбачає застосування лікарських засобів таких груп: антигістамінні, глюкокортикостероїди, мембраностабілізуючі (кромони), антагоністи лейкотрієнових рецепторів, анти-IgE препарати, цитостатики, сорбенти, гепатопротектори, пробіотики, вітаміни і мікроелементи, антиоксиданти, седативні, ферменти, антибактерійні, протигрибкові та противірусні, імуномодулюючі та імуносупресивні препарати.

**Мета** — підвищити інформативність щодо сучасних можливостей системної терапії алергодерматозів у дітей.

**Висновки.** Системна фармакологія алергодерматозів має бути етіопатогенетичною і впливати на системні механізми формування алергічного запалення, що сприятиме контролю над клінічним перебігом захворювання, зменшенню інвалідизації, підвищенню якості життя пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, алергія, алергодерматози, системна терапія, внутрішня терапія.

### Systemic therapy of allergic dermatosis in children (literature review)

**О.М. Мочульська, Т.М. Косовська**

Ternopil National Medical University named after I.Ya. Horbachevsky, Ministry of Health Care in Ukraine

Allergic pathology of skin is one of the most pressing problems of modern pediatrics. The most common allergic dermatoses: simple and allergic contact dermatitis, atopic dermatitis, various forms of eczema, acute and chronic allergic urticaria, Quincke's edema, toxicodermias, multiforme exudative erythema (Stevens-Johnson syndrome), acute epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). Many aspects of systemic treatment of allergic dermatoses in children are complex and controversial. The modern strategy of treatment of allergic dermatoses in children is based on the principles of evidence-based medicine. According to the international program documents EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) treatment of allergic dermatoses consists of: environmental control to eliminate allergenic and non-allergenic factors, skin care, systemic and local pharmacotherapy. Systemic pharmacotherapy includes using drugs of the following groups: antihistamines, glucocorticosteroids, membrane's stabilizers (kromons), leukotriene receptor antagonists, anti-IgE, cytosstatics, sorbents, hepatoprotectors, probiotics, vitamins and minerals, antioxidants, sedative medications, enzymes, antibacterial, antifungal and antiviral, immunomodulatory and immunosuppressive medications.

**Purpose** — to increase information on modern possibilities of systemic therapy of allergic dermatoses in children.

**Conclusions.** Systemic pharmacotherapy of allergic dermatoses should be etiopathogenetic and influence the systemic mechanisms of allergic inflammation, which will help control the clinical course of the disease, reduce disability, improve the life quality of patients

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** children, allergy, allergic dermatoses, systemic therapy, internal therapy.

### Системная терапия алергодерматозов у детей (обзор литературы)

**О.Н. Мочульская, Т.М. Косовская**

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

Аллергическая патология кожи является одной из самых актуальных проблем современной педиатрии. Самые распространенные алергодерматозы: простой и аллергический контактный дерматит, атопический дерматит, различные формы экземы, острая и хроническая аллергическая крапивница, отек Квинке, токсикодермии, полиморфная экссудативная эритема (синдром Стівенса Джонсона), острый эпідермальний некроліз (синдром Лайелла). Многие аспекты системной терапии алергодерматозов у детей являются сложными и дискуссионными. Современная стратегия лечения алергодерматозов у детей основана на принципах доказательной медицины. В соответствии с международными программными документами EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report), лечение алергодерматозов состоит из: контроля за окружающей средой по устранению алергенных и неаллергенных факторов, ухода за кожей, фармакологической системной и местной. Системная фармакология предусматривает применение лекарственных средств следующих групп: антигистаминные, глюкокортикостероиды, мембраностабилизирующие (кромоны), антагонисты лейкотриєнових рецепторов, анти-IgE препараты, цитостатики, сорбенты, гепатопротекторы, пробиотики, витамины и микроэлементы, антиоксиданты, седативные, ферменты, антибактериальные, противогрибковые и противовирусные, иммуномодулирующие и иммуносупрессивные препараты.

**Цель** — повысить информативность о современных возможностях системной терапии алергодерматозов у детей.

**Выводы.** Системная фармакология алергодерматозов должно быть этиопатогенетической и влиять на системные механизмы формирования аллергического воспаления, будет способствовать контролю над клиническим течением заболевания, уменьшению инвалидизации, повышению качества жизни пациентов.

Автори заявляють об отсутствиі конфлікту інтересів.

**Ключевые слова:** дети, аллергия, алергодерматозы, системная терапия, внутренняя терапия.



## Вступ

Алергічна патологія шкіри є однією з найактуальніших проблем сучасної педіатрії. За інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі кожний п'ятий житель страждає від алергічних або псевдоалергічних реакцій, в Україні їх виявляють майже в кожній четвертій дитини [1,2,4,10]. Найпоширеніші алергодерматози: простий та алергічний контактні дерматити, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра та хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, токсикодермії, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), а також менш поширені дерматози, в патогенезі яких провідними є саме алергічні реакції [1,2,3,5,6,7,9]. Основними принципами лікування алергодерматозів є комплексність та індивідуальний підхід, урахування основних патогенетичних ланок захворювання та його клінічних проявів. Лікування алергодерматозів передбачає системну і зовнішню терапію [2,4,6,9]. Алергодерматози, навіть якщо вони починаються гостро, часто набувають хронічного перебігу, а отже, потребують не лише лікування в період загострення, але й постійного контролю за їх перебігом для попередження рецидивів і подовження ремісії [2,4,6,7]. Багато аспектів системної терапії алергодерматозів у дітей є складними та дискусійними.

**Мета** дослідження підвищити інформативність щодо сучасних можливостей системної терапії алергодерматозів у дітей.

У попередніх наукових роботах розглянуто основні аспекти зовнішньої терапії алергодерматозів у дітей. У цій публікації детальніше проаналізовано основні аспекти внутрішньої системної терапії алергодерматозів у дітей. Сучасна стратегія лікування алергодерматозів у дітей базується на принципах доказової медицини. Відповідно до міжнародних програмних документів EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) лікування алергодерматозів складається із: контролю за довкіллям по усуненню алергенних та неалергенних факторів, догляду за шкірою, фармакотерапії системної і місцевої [1,2,4,10]. Мета терапії алергодерматозів — усунення або зменшення виразності симптомів захворювання, відновлення структури і функ-

ції шкіри з нормалізацією гідро-ліпідного балансу, забезпечення тривалого контролю над захворюванням шляхом зменшення частоти загострень і зниження їх тяжкості, зміна природного перебігу захворювання, попередження розвитку тяжких форм захворювання, зниження інвалідизації [2,4,6,10,11].

**Етапи лікування алергодерматозів** такі: елімінація причинних алергенів; ліквідація загострення; базисна терапія; після досягнення клінічної ремісії алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) причинно-значущими алергенами [1,2,4,10].

Лікування алергодерматозів передбачає: дотримання режиму дня та дієти, контроль за довкіллям щодо елімінації алергенних та неалергенних факторів, лікувально-косметичний догляд за шкірою, фармакотерапія системна і місцева, фототерапія, фізіотерапія, лікування супутніх захворювань, навчання пацієнтів, реабілітація і профілактика загострень [2,4,5,10,12].

**Етіотропна, елімінаційна терапія** алергодерматозів є безперечно найефективнішою, спрямована на усунення контакту з алергенами різного походження та чинниками, що зумовлюють загострення захворювання. Методи реалізації: індивідуальна гіпоалергенна дієта з вилученням причинно-значущих алергенів, гіпоалергенні умови побуту, одягу, житла з метою нівелювання або зменшення контакту з інгаляційними і контактними алергенами, санація хронічних вогнищ інфекції, дегельмінтизація [1,2,4,8,9].

**Гіпоалергенна дієта.** Наукові дослідження підтверджують особливе значення природного вигодовування для захисту від розвитку алергодерматозів [1,3,4,7,9]. Водночас, результати останніх робіт доводять ефективність часткових білкових гідролікатів у складі замінників грудного молока для профілактики алергодерматозів у малюків групи високого ризику розвитку алергії. Під час уведення всіх харчових продуктів слід ретельно дотримуватися принципу індивідуального підбору, поступовості й почерговості [2,4,5,10]. Харчові алергени — вагомий тригерний чинник алергодерматозів, тому дієтотерапія хворих із харчовою інтолерантністю є важливою складовою комплексного лікування хворих на алергодерматози і передбачає елімінаційну дієту. Дієтотерапія алергодерматозів базується на вилученні з раціону харчування продуктів-алергенів, а також продуктів-гістамінолібераторів [4,10,11].

Принципи лікувального харчування дітей з алергодерматозами: вилучення з раціону харчування причинно-значущих алергенів і продуктів, які викликають перехресні реакції; вилучення з раціону харчування продуктів, які мають високу сенсibiliзаційну активність, облігатних алергенів; адекватна заміна вилучених продуктів відповідно до вікових потреб; «функціональне харчування» — вживання продуктів, які сприяють нормалізації кишкового біоценозу, регуляції фізіологічних функцій організму, у тому числі імунної системи [1,2,10]. Проблема дієтотерапії алергодерматозів є багатоплановою, потребує індивідуального підходу, максимально повного виявлення непереносимості харчових продуктів і ретельного підбору раціону. Правильно побудована дієта не лише обмежує надходження до організму алергенів, але й має специфічний гіпосенсибилізаційний вплив і сприяє поліпшенню стану органів травлення, що, своєю чергою, підвищує толерантність організму до харчових алергенів та гістамінолібераторів [4,10].

#### **Гіпоалергенні умови побуту, одягу, житла.**

Поряд із раціональним харчуванням у лікуванні дитини, хворої на алергодерматоз, важливе значення має правильна організація її побуту і догляд за нею. Суттєве значення має створення сприятливого мікроклімату в помешканні, дотримання гіпоалергенних умов побуту, щоб усунути або мінімізувати контакти дитини з інгаляційними і контактними алергенами. Приміщення, в якому проживає дитина, слід часто провітрювати, двічі на день здійснювати вологе прибирання, різко обмежити кількість колекторів пилу, не можна утримувати домашніх тварин, температура в приміщенні має бути в межах 20,0–22,0°C, вологість — 45–55%, необхідно застосовувати гіпоалергенні засоби побутової хімії для миття й прання [2,4,8,9,10,12].

**Системна терапія** передбачає застосування препаратів таких груп: антигістамінні (АГП), неспецифічні гіпосенсибілізуючі засоби, глюкокортикостероїди (ГКС), мембраностабілізуючі (кромони), антагоністи лейкотрієнових рецепторів, анти-IgE препарати, цитостатики, сорбенти, гепатопротектори, пробіотики, антиоксиданти, седативні, ферменти, антибактерійні, протигрибкові та противірусні, імуномодулюючі та імуносупресивні препарати [2,4,5,7,10].

**Антигістамінні препарати** належать до базисних засобів лікування алергодерматозів [1,2,10]. Відомо три види рецепторів для гіста-

міну: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>. АГП — основні патогенетичні препарати терапії в разі загострення алергодерматозів, ефект пов'язаний зі зворотною блокадою H<sub>1</sub>-рецепторів за принципом конкуренції з природним гістаміном, що знижує виразність симптомів, обумовлених гістаміном ( набряк, гіперемія, свербіж) [2,3,4,5,7,10]. АГП чинять мембраностабілізуючу і протизапальну дію. В клінічній практиці застосовуються АГП 1-ї, 2-ї та 3-ї генерації [2,4,10,11]. Призначаються АГП зазвичай курсами тривалістю 10–15 днів, повторними і/або зі зміною препаратів у разі потреби. Відмінною особливістю АГП препаратів 1-ї генерації (діазолін, димедрол, перитол, піпольфен, супрастин, клемастин, фенкарол, тавегіл) є їх легке проникнення через гематоенцефалічний бар'єр і антихолінергічна дія, що забезпечує седативний ефект. Порушення сну у хворих із хронічним і/або безперервно-рецидивним перебігом алергодерматозів, виражений свербіж шкіри є показанням до їх застосування [1,2,8,9]. АГП 2-ї генерації (терфенадин, лоратадин, цетиризин) не проникають через гематоенцефалічний бар'єр і не спричиняють седативної дії, мають комбіновану протиалергічну і протизапальну дію, є високоспорідненими до H<sub>1</sub>-рецепторів, швидко починають діяти, зберігаючи тривалий терапевтичний ефект і не викликаючи розвитку тахіфілаксії. Для тривалого лікувального або протирецидивного застосування раціональним є вибір препаратів активних метаболітів 2-ї генерації [1,2,4,10,12]. АГП 3-ї генерації (левоцетиризин, фексофенадин, дезлоратадин) характеризуються набагато кращим профілем безпеки і є препаратами вибору за поєднаної алергічної патології, тривалого курсу [1,2,8].

**Неспецифічна гіпосенсибілізуюча терапія** спрямована на виведення алергену з організму. З гіпосенсибілізуючих препаратів рекомендують засоби неспецифічної гіпосенсибілізації — препарати кальцію (10% хлорид кальцію, 10% глюконат кальцію, внутрішньом'язово) і тіосульфату натрію (30% розчин) [1,2,4,10,11].

**Глюкокортикостероїди** — найсильніші протизапальні препарати контролю за перебігом гострих і хронічних алергодерматозів, одночасно впливають на різні ланки його патогенезу при гострому і хронічному запаленні. Застосування ГКС базується на їх протизапальній, епідермостатичній, антипроліферативній, судинозвужувальній, місцевознеболювальній, протисвербіжній діях [2,4,6,7,10]. ГКС діють як на ранню, так і на пізню фази алергічного запален-

ня. Механізм протизапального ефекту ГКС полягає в блокаді фосфоліпази А<sub>2</sub>, зниженні продукції лейкотрієнів, зв'язуванні біологічно-активних речовин у вогнищах запалення, зменшенні чутливості нервових клітин до гістаміну, інгібуванні процесів імунологічного захисту, затримці епідермального мітозу, пригніченні проліферації фібробластів і синтезу колагену, еластину, вираженому і тривалому ангіоспазмі, гальмуванні розвитку сполучної тканини, зниженні викиду лізосомальних ферментів, зменшенні міграції еозинофілів і проліферації Т-лімфоцитів, кількості клітин Лангерганса в шкірі. Висока ефективність ГКС обумовлена їх патогенетичною дією на три ланки алергічної запальної реакції (ексудацію, проліферацію, вторинну альтернацію). Системні ГКС застосовуються за неефективності АГП при вираженій гостроті, тяжкості й поширеності процесу [1,2,3,4,11]. Системні ГКС (преднізолон, гідрокортизон, дексаметазон, бетаметазон, метилпреднізолон) при алергодерматозах застосовуються короткими курсами, що дає змогу швидко отримати клінічний ефект, але після цього повільно доза знижується до відміни засобу. Доведено значні переваги короткого курсу застосування системних ГКС, тоді як тривала терапія системними ГКС у загальнотерапевтичній практиці супроводжується численними побічними ефектами, такими як гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова супресія, розвиток синдрому Іценка Кушинга, затримка росту дітей, гіпокальціємія зі зниженням мінеральної щільності кісток та остеопороз, артеріальна гіпертензія, зниження толерантності до глюкози і гіперглікемія, надмірна маса тіла, вплив на внутрішньочерепний тиск, глаукома, катаракта, лімфопенія, бактеріальні та грибкові, вірусні інфекції, виразкові ураження травного каналу тощо [5,6,8,9,10].

**Мембраностабілізуючі засоби, кротони** (кромоглікат натрію, недокромил натрію) антимедіаторні препарати широкого спектра дії, які досить часто використовуються в лікуванні алергодерматозів. Кромони стабілізують мембрани опасистих клітин і гальмують надходження іонів кальцію до клітин, унаслідок чого блокується розвиток алергічної реакції, зумовленої взаємодією антитіла з антигеном, а також усувають гемокоагуляційні порушення та порушення мікроциркуляції [1,2,8,9,12]. Мембраностабілізуючі препарати призначаються як у комплексі з основними методами лікування, так і як профілактичне лікування в

реабілітаційному періоді на тривалий термін протягом кількох тижнів і навіть місяців [2,4,10].

**Антагоністи лейкотрієнових рецепторів** (монтелукаст, зафірлукаст) призначаються як системна монотерапія, так і в поєднанні з іншими при алергодерматозах, що посилює загальний протизапальний ефект лікування [6,7,10]. Лейкотрієни утворюються шляхом дегідратації та різних реакцій переносу з гідроперокси- та гідрокси-похідних жирних кислот, які є продуктами окислення полієнових жирних кислот під дією ліпоксигенази, уперше виявлені в лейкоцитах, звідки й походить їх назва. Характерним для лейкотрієнів є наявність в їхньому складі молекули системи з трьох сполучених подвійних зв'язків. Існує 6 типів лейкотрієнів: А, В, С, D, Е, F. У розвитку алергічної реакції та гіперреактивності беруть участь цистеїнові лейкотрієни (CysLT) -C<sub>4</sub>, -D<sub>4</sub>, -E<sub>4</sub>. Ефекти CysLT опосередковані рецепторами. У людини знайдено щонайменше два види таких рецепторів (підтипи 1 і 2). Рецептор до CysLT 1-го підтипу (CysLT1) – це основний рецептор, що опосередковує ефекти алергії, виявлені в ключових клітинах запалення: еозинофілах, моноцитах і макрофагах, В-клітинах, плюрипотентних гемопоетичних стовбурових клітин. Рецептор до CysLT 2-го підтипу (CysLT2) – це додатковий рецептор. Особливий інтерес до терапевтичного потенціалу саме антагоністів рецепторів CysLT1 полягає в тому, що навіть ГКС не здатні гальмувати ані синтез лейкотрієнів, ані експресію їхніх рецепторів. Антилейкотрієнові препарати є безпечними за тривалого лікування протягом декількох місяців і навіть років, зручними для щоденного застосування [2,4,6,10].

**Анти-IgE препарати** (омалізумаб, дупілумаб) гуманізовані моноклональні антитіла проти IgE. На наявність IgE, пов'язаних з алергенами, реагують високоафінні FcεRI-рецептори, розташовані на поверхні опасистих клітин і базофілів, унаслідок чого відбувається дегрануляція вищевказаних клітин і вивільнення медіаторів алергічного запалення гістаміну, серотоніну, лейкотрієнів, цитокінів та інших, які відіграють безпосередню роль у розвитку алергії. Наведена група препаратів є відносно новою, їх застосування достовірно зменшує клінічні прояви, частоту і тяжкість загострень, знижує потребу в інших хворобомодифікуючих препаратах. Препарат зв'язується з IgE, блокує його взаємодію з високоафінними FcεRI-рецепторами, що запобігає подальшому розвитку

патологічного стану. Доза залежить від вихідної концентрації IgE в крові (МО/мл) і маси тіла пацієнта (кг) [2,4,10,11].

**Імуносупресивна терапія, зокрема, цитостатичні засоби** (циклоспорин А, азатиоприн, метотрексат) діють на транскрипцію генів, пригнічуючи проліферацію і активацію Т-лімфоцитів, проліферацію В-лімфоцитів, і зниження активності НК-клітин [1,2,6]. Цитостатичні засоби застосовуються в разі хронічних тяжких алергодерматозів, резистентних до традиційної терапії, інколи при гострих алергодерматозах із торпідним перебігом [3,6,12].

**Системна антибактеріальна, протигрибкова, противірусна терапія** показана в разі ускладнення алергодерматозу поширеною вторинною бактеріальною, грибковою або вірусною інфекцією. Призначаючи антибактеріальні (амінопеніциліни захищені — ампісульбін, амоксилав, аугментин; цефалоспорини — цефазолін, цефалексин, цефтріаксон, цефотаксим, цефепім, цефпіром, цефадоксим; макроліти — азитроміцин, кларитроміцин; фторхінолони — офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин; тетрацикліни — доксациклін, тетрациклін; аміноглікозили — канаміцин, амікацин, ванкоміцин; лінкозаміди — лінкоміцин; карбопенеми — меропенем, іміпенем), протигрибкові (флуконазол, інтраконазол), противірусні (ацикловір, валацикловір) препарати варто уникати тривалого їх застосування з урахуванням можливої сенсibilізації до того чи іншого засобу [1,2,6,10,11].

**Корекція супутньої патології.** У переважній більшості хворих на алергодерматози спостерігається супутня мультиорганна гастроентерологічна патологія, тобто до патологічного процесу залучається не один окремий орган травлення, а суміжні — шлунок, кишечник, печінка, підшлункова залоза. З метою їх лікування хворим призначаються гепатопротектори (карсіл, гепабене, есенціале, тіотріазолін), панкреатичні ферменти (фестал, креон, мезим, ензістал, дигестал), пробіотики (лінекс, біфіформ, лактовіт, хілак, ацидолак), ентеросорбенти (активоване вугілля, атоксил, детоксил, сорбекс, секта, альмагель, ентеросгель). Важливо проводити дегельмінтизацію антигельмінтними засобами (альбендазол, мебендазол) за показаннями [1,2,6,7,8,10,11].

**Імуномодулююча терапія.** Оскільки провідне місце посідає порушення стану імунної системи при алергодерматозах, то показані імунокорегувальні засоби (тирозин, тимопентин,

індуктори ендогенних інтерферонів, рекомбінантний інтерферон), а інколи — екстракорпоральні методи детоксикації (гемодіаліз, гемосорбція, плазмасорбція, лімфосорбція, плазмаферез, ультрафільтрація, гемофільтрація) [1,2,4,10,11].

Необхідним елементом комплексної терапії хворих на алергодерматози є відновлення функціонального стану центральної і вегетативної нервової системи. У дітей часто порушується сон, спостерігаються напади нестерпного свербіжжю, змінюється поведінка, іноді розвиваються невротичні реакції і формуються психопатологічні риси особистості [4,6]. Певне місце в терапії посідають препарати, що впливають на нервову систему, — седативні, рідше — транквілізатори, нейролептики, антидепресанти (гліцесед, ноотропіл, енцефабол, пантогам, мазепам, феназепам) і фітотерапевтичні засоби седативної дії (фітосед, валеріана, м'ята, собача кропива, меліса, хвощ польовий, глід). З антиоксидантною і мембраностабілізуючою дією показані вітаміни, особливо А, Е, D, С, групи В, мікроелементи [1,2,6,10,11].

**Алергенспецифічна імунотерапія, десенсибілізація, специфічна гіпосенсибілізація, алерговакцинація** — метод лікування алергічних хвороб, пов'язаних з IgE-опосередкованим механізмом алергії, який полягає у введенні в організм пацієнта зростаючих доз алергену, який спричиняє клінічні прояви захворювання для формування імунологічної толерантності. Згідно з офіційним документом ВООЗ, така терапія є єдиним методом лікування, що може вплинути на перебіг алергічного захворювання [1,2,4,10]. На сьогодні АСІТ є єдиним етіотропним, патогенетично обґрунтованим методом лікування IgE-залежних алергічних захворювань, дія її орієнтована не на симптоми алергії, а на етіологію і патогенез самого захворювання [1,2,4,10]. Всесвітня організація з алергії (World Allergy Organization, WAO), Європейська академія алергології і клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), робоча група Американської академії алергії, астми та імунології (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI), Американської колегії алергії, астми та імунології (American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI), Об'єднана рада алергії, астми та імунології (Joint Council of Allergy Asthma and Immunology, JCAAI) постійно переглядають і розробляють положення клінічних рекомендацій для використання АСІТ з урахуванням сучасного рівня доказової медицини [2,3,4,10].

## Висновки

Лікування алергодерматозів передбачає контроль за довіллям щодо усунення алергенних і неалергенних чинників, догляд за шкірою, фармакотерапію системну і місцеву. Системна фармакотерапія має на меті застосування лікарських засобів таких груп: антигістамінні, глюкокортикостероїди, мембраностабілізуючі (кромони), антагоністи лейкотрієнових рецепторів, анти-IgE препарати, цитостатики, сорбенти, гепатопротектори, пробіотики, вітаміни і мікроелементи, антиоксиданти, седативні,

ферменти, антибактерійні, протигрибкові та противірусні, імуномодуючі та імуносупресивні препарати. Системна фармакотерапія алергодерматозів має бути етіопатогенетичною і впливати на системні механізми формування алергічного запалення, що сприятиме контролю над клінічним перебігом захворювання, зменшенню інвалідизації, покращенню якості життя пацієнтів.

*Наведені в тексті препарати виключно для інформування читачів, не з метою реклами.*

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Akan A, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Vezir E, Kocabas CN. (2020). Diagnosis of atopic dermatitis in children: comparison of the Hanifin-Rajka and the United Kingdom Working Party criteria. *Allergologia et Immunopathologia*. 48 (2): 175 181. doi: org/10.1016/j.aller.2019.07.008. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054619301156>.
- Beltrani VS. (1998). Allergic Dermatoses. *Medical Clinics of North America*. 82 (5): 1105 1133. doi: org/10.1016/S0025-7125(05)70405-3. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712505704053>.
- Bourrain JL. (2017). Toxicodermias. *EMC — Dermatologia*. 51 (4): 1 13. doi: org/10.1016/s1761-2896(17)87052-7. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761289617870527>.
- Dowling PJ, Kader R, Portnoy JM. (2019). COLA (Conferences On-Line Allergy) at 10 Years — Evolution of an Online Fellowship Curriculum. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 7 (8): 2568 2573. doi: org/10.1016/j.jaip.2019.06.025. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219819305975>.
- Fawbert K, Leech S. (2020). Recurrent urticaria and angioedema. *Paediatrics and Child Health*. 30 (7): 243 248. doi: org/10.1016/j.paed.2020.04.001. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175172222030072X>.
- Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JL. (2017). Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 76 (5): 811 817. doi: org/10.1016/j.jaad.2016.12.024. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962216312853>.
- Millan GG, Lopez Bran E. (2018). Toxicodermias. *Medicine Programa de Formacion Medica Continuada Acreditado*. 12 (48): 2846 2853. doi: org/10.1016/j.med.2018.01.007. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218300076>.
- Napolitano M, Fabbrocini G, Patruno C. (2019). Allergic contact dermatitis in patients with atopic dermatitis: A retrospective study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 7 (7): 2459 2461. doi: org/10.1016/j.jaip.2019.03.045. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219819303307>.
- Nassau S, Fonacier L. (2020). Allergic Contact Dermatitis. *Medical Clinics of North America*. 04 (1): 61 76. doi: org/10.1016/j.mcna.2019.08.012. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712519300884>.
- Nguyen V, Simon L, Jaqua E. (2016). Allergic Dermatoses. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 43 (3): 433 449. doi: org/10.1016/j.pop.2016.04.011. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454316300239>.
- Noe MH, Micheletti RG. (2020). Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clinics in Dermatology*. 6: 738 744. doi: org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.016. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X20301498>.
- Ozceker D, Haslak F, Dilek F, Sipahi S, Yucel E, Guler N, Tamay Z. (2019). Contact sensitization in children with atopic dermatitis. *Allergologia et Immunopathologia*. 47 (1): 47 51. doi: org/10.1016/j.aller.2018.06.002. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054618301009>.

## Відомості про авторів:

**Мочульська Оксана Миколаївна** — к.мед.н., асистент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1. <http://orcid.org/0000-0002-0426-9715>.

**Косовська Тетяна Михайлівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0002-5132-2275>.

Стаття надійшла до редакції 11.11.2020 р., прийнята до друку 15.02.2021 р.

УДК 616.233+616.3-053.32 : 615.33.1+615.015.42

**С.П. Кривоустов**

## ***Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та вітамін D<sub>3</sub> при поширених клінічних проблемах дітей грудного віку**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 68-72. doi 10.15574/SP.2021.113.68

**For citation:** Kryvopustov SP. (2021). *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and vitamin D<sub>3</sub> in common clinical problems of infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 68-72. doi 10.15574/SP.2021.113.68

**Мета** — показати клінічне значення *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 і вітаміну D<sub>3</sub> при поширених клінічних проблемах дітей грудного віку.

**Матеріали та методи.** Наведено клінічні випадки в педіатрії грудного віку дітей, які мають дитячі кольки (G4), регургітації в немовлят (G1), функціональний закреп (G7). Розглянуто деякі міжнародні рекомендації щодо профілактичної дози вітаміну D на першому році життя дитини.

**Результати.** Особливості поведінки дитини грудного віку часто турбують батьків і є приводом для звернення по медичну допомогу. Зокрема, показано, коли гострий плач дитини асоціюється із загрозливими станами. Наведено поширеність функціональних гастроінтестинальних розладів та важливість застосування в практиці Римських критеріїв IV. На клінічних прикладах дитячих кольок (G4), регургітації в немовлят (G1), функціонального закрепу (G7) описано тактику ведення пацієнтів із важливістю консультування, наведено доказову базу застосування при цьому *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 і вітаміну D<sub>3</sub>. Представлено роботи щодо значення вітаміну D у профілактиці респіраторних інфекцій та його дозування.

**Висновки.** У дітей першого року життя при дитячих кольках (G4), регургітації в немовлят (G1), функціональному закрепі (G7) важливе значення має консультування, а також застосування, зокрема, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Додаткові переваги має сумісне застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 із вітаміном D<sub>3</sub>, який призначається також для профілактики респіраторних інфекцій. Наведено міжнародні рекомендації щодо добової профілактичної дози 400 МО вітаміну D для дітей грудного віку.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вітамін D, діти грудного віку, респіраторні інфекції, функціональні гастроінтестинальні розлади, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

### ***Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and vitamin D<sub>3</sub> in common clinical problems of infants**

**S.P. Kryvopustov**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to demonstrate the clinical significance of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and vitamin D<sub>3</sub> in common clinical problems in infants.

**Materials and methods.** Clinical cases in pediatrics of infancy in children with infant colic (G4), infant regurgitation (G1), functional constipation (G7) are presented. Some international recommendations regarding a preventive dose of vitamin D in the first year of a child's life are considered.

**Results.** The behavior of an infant is often a concern for parents and is a reason for seeking medical help. In particular, it has been shown when acute crying of a child is associated with threatening conditions. The prevalence of functional gastrointestinal disorders and the importance of using the Rome IV criteria in practice are emphasized. Clinical examples of infant colic (G4), infant regurgitation (G1), functional constipation (G7) demonstrated the management of patients with the importance of counseling, showing the evidence base for the use of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and vitamin D<sub>3</sub>. Works on the importance of vitamin D for the prevention of respiratory infections and its dosage are presented.

**Conclusions.** For children in the first year of life with infant colic (G4), infant regurgitation (G1), functional constipation (G7), counseling is important, as well as the use of, in particular, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Additional benefits are provided by the combined use of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 with vitamin D<sub>3</sub>, which is also discussed for the prevention of respiratory infections. Provided international recommendations for a daily preventive dose of 400 IU of vitamin D for infants.

No conflict of interest was declared by the author.

**Key words:** vitamin D, infants, respiratory infections, functional gastrointestinal disorders, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

### ***Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и витамин D<sub>3</sub> при распространенных клинических проблемах детей грудного возраста**

**С.П. Кривоустов**

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

**Цель** — показать клиническое значение *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и витамина D<sub>3</sub> при распространенных клинических проблемах детей грудного возраста.

**Материалы и методы.** Приведены клинические случаи в педиатрии грудного возраста у детей, имеющих детские колики (G4), регургитации у младенцев (G1), функциональный запор (G7). Рассмотрены некоторые международные рекомендации относительно профилактической дозы витамина D на первом году жизни ребенка.

**Результаты.** Особенности поведения ребенка грудного возраста часто беспокоят родителей и является поводом для обращения за медицинской помощью. В частности, показано, когда острый плач ребенка ассоциируется с угрожающими состояниями. Подчеркнута распространенность функциональных гастроинтестинальных расстройств и важность применения в практике Римских критериев IV. На клинических примерах детских коликов (G4), регургитации у младенцев (G1), функционального запора (G7) продемонстрирована тактика ведения пациентов с важностью консультирования, показана доказательная база использования при этом *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и витамина D<sub>3</sub>. Приведены работы о значении витамина D для профилактики респираторных инфекций и его дозировке.

**Выводы.** У детей первого года жизни при детских коликах (G4), регургитации у младенцев (G1), функциональном запоре (G7) важное значение имеют консультирование, а также использование, в частности, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Дополнительные преимущества имеет совместное использование *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и витамина D<sub>3</sub>, который обсуждается также для профилактики респираторных инфекций. Приведены международные рекомендации по суточной профилактической дозе 400 МЕ витамина D для детей грудного возраста.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** витамин D, дети грудного возраста, респираторные инфекции, функциональные гастроинтестинальные расстройства, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

## Вступ

Особливості поведінки дитини грудного віку часто турбують батьків і є приводом для звернення по медичну допомогу. Відомо, що плач є нормальною частиною нейроповедінкового розвитку, дитина таким чином подає сигнали щодо власних потреб і привертає увагу дорослих. Вважають, що в середньому дитина плаче близько 2 год на добу, частіше ввечері та на початку ночі, з максимумом у віці 1,5 міс (Susan Feigelman, 2019).

Важливо, щоб дитячий та сімейний лікар пам'ятали, що гострий нестримний плач може бути спричинений ефектом волосяного джгута на пальці або статевому члені, пошкодженням рогівки або кісток, «гострим животом» або аномальним відходженням коронарної артерії. Проте більшість дітей не мають таких серйозних медичних проблем, тому треба вкрай виважено ставитися до діагностики різноманітної патології, запобігаючи встановленню необґрунтованих діагнозів.

Відомо, що в дітей найчастішими є хвороби органів дихання та органів травлення, серед яких домінують саме функціональні гастроінтестинальні розлади. Для їх оцінки на сьогодні застосовують Римські критерії IV (D.A. Drossman, W.L. Hasler, 2016).

Принципово важливо, що в цих рекомендаціях трендом є відсутність або мінімізація додаткового обстеження на етапі первинної оцінки й встановлення функціональних гастроінтестинальних розладів тоді, коли після проведення відповідної медичної оцінки симптоми не відносяться до жодного іншого захворювання.

Особливе значення в педіатрії грудного віку мають регургітації в немовлят (G1), дитячі кольки (G4) і функціональний закреп (G7). Розглянемо декілька клінічних випадків.

**Клінічний випадок 1.** Хлопчик віком 1,5 міс має періодичні й тривалі періоди плачу, неспокою. Коли плаче, підгинає коліна до живота, періодично вигинає спину, частіше ввечері, без очевидних причин. Дитина — на грудному вигодовуванні. Модифікація дієти матері, яка годує груддю, (безмолочна) протягом тижня не

виявилася ефективною. Дитина не голодна, вона не має перегріву або переохолодження, поприлостей та свербіжу, закрепу.

З урахуванням Римських критеріїв IV лікар оцінив ці клінічні прояви в немовляти віком до 5 міс (періодичні та тривалі періоди плачу, неспокою, дратівливості без очевидних причин, яким не можуть запобігти (або усунути) особи, що доглядають за дитиною, за умови відсутності хвороби, зокрема, лихоманки, відставання дитини в розвитку) як G4 — дитячі кольки (кольки в немовлят). У фокусі уваги — у дитини немає проявів гострої хірургічної патології (інвагінації тощо), немає блювання, змін випорожнень, лихоманки, млявості, недостатньої прибавки маси тіла, тривалого плачу протягом усього дня.

Беручи до уваги наявну на сьогодні доказову базу, лікар звернув увагу на питаннях консультування, надзвичайно важливою є психологічна підтримка батьків та їх заспокоєння. Він надав рекомендації з догляду за дитиною та вигодовування, обговорив питання щодо харчування матері, розглянув постуральну терапію, положення дитини після годування, нижній рух, «танець від кольок», «білий шум», тепло, купання в теплій ванні, масаж. Призначив БіоГая краплі з вітаміном D<sub>3</sub> (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 і 400 МО вітаміну D<sub>3</sub>) 5 крапель 1 раз/добу під час годування. Відомо, що особливо для немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, рекомендований пробіотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (J.D. Johnson, K. Cocker, E. Chang, 2015).

Безпека (Generally Recognized as Safe — GRAS) *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 підтверджена Food and Drug Administration — FDA (J. Heimbach, 2008).

World Gastroenterology Organisation (Global Guidelines «Probiotics and prebiotics»; 2017) вказує на рівень доказовості 1 щодо терапевтичного та профілактичного застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 при дитячих кольках (H. Szajewska, E. Gyrczuk, A. Horvath, 2013; F. Savino, L. Cordisco, V. Tarasco et al., 2010; K. Chau, E. Lau, S. Greenberg et al., 2015;

G.L. Mi, L. Zhao, D.-D. Qiao et al., 2015; V. Sung, H. Hiscock, M.L.K. Tang et al., 2014; M. Urbanska, H. Szajewska, 2014; F. Indrio, A. Di Mauro, G. Riezzo et al., 2014).

Azucena Perez Burgos, Lu Wang, Karen Anne McVey Neufeld et al. (2015) показують, що при цьому, зокрема, має значення вплив *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 на рецептор TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1).

R.Y. Wu, M. Pasyk, B. Wang et al. (2015) демонструють вплив *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 на рухову активність кишечника. Крім того, відомий регуляторний вплив вітаміну D на моторику кишечника. Їх сумісне використання має додаткові переваги при дитячих кольках. Так, це показують у дослідженні F. Savno, S. Ceratto, E. Poggi et al. (2015).

**Клінічний випадок 2.** У здорового хлопчика віком 2,5 міс. спостерігається зригування декілька разів на добу протягом 3 тижнів. При цьому немає блювання, у тому числі криавого, не було аспірації та апное, немає затримки розвитку, немає проблем із годуванням і ковтанням, немає вимушених поз.

З урахуванням Римських критеріїв IV лікар оцінив ці клінічні прояви у здорової дитини віком від 3 тижнів до 12 місяців (регургітація 2 або більше разів на добу протягом 3 або більше тижнів, за відсутності вищезазначених загрозливих ознак) як G1 — регургітація в немовлят.

Лікар особливу увагу приділив питанням консультування, вигодовування, позиціонування, що підкреслюється в сучасних рекомендаціях, які розглядають Римські критерії IV (J. Zeevenhoven, I.J. Koppen, M.A. Benninga, 2017). Також призначив БіоГая краплі з вітаміном D<sub>3</sub> (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 і 400 МО вітаміну D<sub>3</sub>) 5 крапель 1 раз/добу під час годування.

Так, F. Indrio, G. Riezzo, F. Raimondi et al. (2011) показують, що *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 прискорює спорожнення шлунка та зменшує частоту регургітацій.

**Клінічний випадок 3.** В 11-місячної дівчинки протягом 1-го місяця спостерігаються 2 дефекації на тиждень, епізоди болісних дефекацій. Лікар знає, що в такому разі слід насамперед виключити такі симптоми тривоги, як стрічкоподібне випорожнення, втрату ваги, поганий ріст, стійке блювання, ректальну втрату крові, при пальпації пухлину живота, котра не відповідає фекальній масі. Обов'язково слід пам'ятати про хворобу Гіршпрунга, аноректальну ваду.

З урахуванням Римських критеріїв IV, віку дитини <4 років, тривалості протягом 1 місяця і

наявних принаймні 2 симптомів із перерахованих (2 або менше дефекацій на тиждень, епізоди надмірного накопичення калу в кишечнику, епізоди болісних або ускладнених дефекацій, епізоди випорожнень великого діаметра, наявність великих мас калу в прямій кишці дитини, навченої туалетним навичкам), а також додаткових критеріїв (принаймні один епізод на тиждень нетримання калу після придбання туалетних навичок, великий діаметр калових мас, що викликають засмічення в унітазі) лікар, за відсутності вищезазначених симптомів тривоги, оцінив ці клінічні прояви як G7 — функціональний закреп.

Під час консультування особливу увагу приділив питанням освіченості родини щодо зазначеної проблеми та немедикаментозному лікуванню: навчання туалету, системі винагород, веденню щоденника дефекації, питанням дієти та фізичної активності, що входить до сучасних рекомендацій (I.J. Koppen, L.A. Lammers, M.A. Benninga, M.M. Tabbers, 2015). Крім того, рекомендував БіоГая краплі з вітаміном D<sub>3</sub> (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 і 400 МО вітаміну D<sub>3</sub>) 5 крапель 1 раз/добу під час вживання їжі.

Зокрема, P. Coccorullo, C. Strisciuglio, M. Martinelli et al. (2010) у подвійному сліпому, плацебо контрольованому, рандомізованому дослідженні показують позитивний вплив *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 на нормалізацію випорожнення в дітей з функціональним закрепом.

В усіх вищезазначених клінічних випадках відмічалася позитивна динаміка з боку функціональних гастроінтестинальних розладів.

Слід звернути увагу, що вітамін D застосовували в дозі 400 МО/добу. Так, Larry A. Greenbaum у 21-му виданні керівництва «Nelson Textbook of Pediatrics» (2020), обговорюючи проблему недостатності вітаміну D, пов'язаного з харчуванням, зазначив, що більшості випадкам рахіту можна запобігти введенням 400 МО вітаміну D дітям віком до 1 року.

Важливо розглянути профілактичну дозу вітаміну D у дітей на першому році життя за даними кількох міжнародних рекомендацій. Наприклад, за даними European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), 400 МО/добу вітаміну D у всіх дітей першого року життя (C. Braegger, C. Campoy, V. Colomb. et al., 2013). За даними American Academy of Pediatrics (AAP), 400 МО/добу в дітей, яких годують груддю або які є на частково грудному вигодовуванні (C.L. Wagner, F.R. Greer, 2008; N.H. Golden, S.A. Abrams, 2014; L. Dalle Carbonare,



M.T. Valenti, F. Del Forno, E. Caneva, A. Pietrobelli, 2017).

Інформаційні ресурси ВООЗ (Rhaiza Aponte, 2017) також обговорюють роль вітаміну D для профілактики респіраторних інфекцій. Систематичний огляд і метааналіз щодо вітаміну D для попередження гострих респіраторних інфекцій (Adrian R. Martineau, David A. Jolliffe, Richard L. Hooper et al., 2017) включає 25 рандомізованих контрольованих досліджень (11 321 учасник віком від 0 до 95 років). Додатки вітаміну D зменшили ризик розвитку гострої інфекції дихальних шляхів серед усіх учасників. В аналізі підгруп захисні ефекти спостерігались у тих, хто отримував вітамін D щодня або щотижня без додаткових болюсних доз. Серед тих, хто отримував вітамін D щодня або щотижня, захисні ефекти були сильнішими в осіб, у кого рівень вихідного 25-гідроксिवітаміну D становив <25 нмоль/л.

У Великій Британії рекомендують для немовлят від народження до 1 року щоденну добавку, що містить від 340 МО до 400 МО вітаміну D протягом року, якщо вони на грудному або штучному вигодовуванні (мають менше 500 мл дитячих сумішей на добу). Дітям віком від 1 року до 4 років щоденну добавку, що

містить 400 МО вітаміну D, протягом року (цитата за National Institute for Health and Care Excellence – NICE, 2020).

M. Aglipay, C.S. Birken, P.C. Parkin et al. (2017) показують, що серед здорових дітей віком від 1 року до 5 років щоденне введення 2000 МО порівняно з 400 МО вітаміну D не знижує рівня зимових інфекцій верхніх дихальних шляхів. Ці висновки не підтверджують рутинного застосування високих доз вітаміну D у дітей для профілактики вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів.

### Висновки

У дітей першого року життя при дитячих кольках (G4), регургітації в немовлят (G1), функціональному закрепі (G7) важливе значення мають консультавання, а також застосування, зокрема, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Додаткові переваги має сумісне використання *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 і вітаміну D3, який призначається також для профілактики респіраторних інфекцій. Наведені міжнародні рекомендації щодо добової профілактичної дози 400 МО вітаміну D для дітей грудного віку.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aglipay M, Birken CS, Parkin PC et al. (2017). Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA*. 318 (3): 245–254. doi: 10.1001/jama.2017.8708.
2. Aponte R, MSHN, Palacios C. (2017). Vitamin D for prevention of respiratory tract infections. e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA). World Health Organization. URL: [https://www.who.int/elena/titles/commentary/vitamind\\_pneumonia\\_children/en/](https://www.who.int/elena/titles/commentary/vitamind_pneumonia_children/en/).
3. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. (2016, Feb 15). Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*: S0016 5085(16)00182–7.
4. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J. (2013, Jun). ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 56 (6): 692–701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05. PMID: 23708639.
5. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani Brojeni P, Verma N et al. (2015, Jan). Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr*. 166 (1): 74–78.
6. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. (2010 Oct). *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 157 (4): 598–602. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066. Epub 2010 Jun 12. PMID: 20542295.
7. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. (2010, Oct 1). *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in Infants with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Pediatrics*. 157 (4): 598–602.
8. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, Caneva E, Pietrobelli A. (2017). Vitamin D: Daily vs. Monthly Use in Children and Elderly-What Is Going On? *Nutrients*. 9 (7): 652. Published 2017 Jun 24. doi: 10.3390/nu9070652.
9. Drossman DA, Hasler WL. (2016). Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 150 (6): 1257–1261.
10. Golden NH, Abrams SA. (2014). Committee on Nutrition Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 134: e1229-e1243. doi: 10.1542/peds.2014–2173.
11. Heimbach J, BioGaia AB. (2008). GRAS Notice 000254: Generally Recognized as Safe (GRAS) Determination of *Lactobacillus reuteri* Strain DSM 17938. Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration: 1–134.
12. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L et al. (2014, Mar). Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 168 (3): 228–233.
13. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Filannino A, Cavallo L, Francavilla R. (2011, Apr). *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest*. 41 (4): 417–422.
14. Johnson JD, Cocker K, Chang E. (2015, Oct 1). Infantile Colic: Recognition and Treatment. *Am Fam Physician*. 92 (7): 577–582. PMID: 26447441.
15. Kliegman Robert. (2020). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, PA. Elsevier: 21.
16. Koppen IJ, Lammers LA, Benninga MA, Tabbers MM. (2015). Management of Functional Constipation in Children: Therapy in Practice. *Paediatr Drugs*. 17 (5): 349–360. doi: 10.1007/s40272-015-0142-4.

17. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data BMJ. 356: i6583.
18. Mi G L, Zhao L, Qiao D D, Kang W Q, Tang M Q, Xu J K. (2015, Jun). Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. Antonie Van Leeuwenhoek. 107 (6): 1547–1553.
19. NHS. (2020). Vitamin D. Vitamins and minerals. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/vitamins-and-minerals/vitamin-d/>.
20. Perez Burgos A, Wang Lu, McVey Neufeld KA, Mao Yu-Kang, Ahmadzai M, Janssen JL, Stanisz M A, Bienenstock J, Kunze AW. (2015, Sep 1). The TRPV1 channel in rodents is a major target for antinociceptive effect of the probiotic Lactobacillus reuteri DSM 17938. J Physiol. 593 (17): 3943–3957.
21. Public Health England. (2020). COVID-19 rapid guideline: vitamin D. Scientific Advisory Committee on Nutrition. National Institute for Health and Care Excellence. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187/resources/covid19-rapid-guideline-vitamin-d-pdf-66142026720709>.
22. Savino F, Ceratto S, Poggi E, Cartosio ME, Cordero di Montezemolo L, Giannattasio. (2015). A Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using Lactobacillus reuteri DSM 17938 Beneficial microbes. 6 (3): 245–251.
23. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R et al. (2010, Sep). Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics. 126 (3): e526–533.
24. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, Mensah FK, Nation ML, Satzke C et al. (2014, Apr 1). Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomised trial. BMJ. 348: g2107.
25. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. (2013, Feb). Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr. 162 (2): 257–262.
26. Urbanska M, Szajewska H. (2014, Oct). The efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. Eur J Pediatr. 173 (10): 1327–1337.
27. Wagner CL, Greer FR. (2008). American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 122: 1142–1152. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
28. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. (2017, Feb). Probiotics and prebiotics. WGOGG. URL: <https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/07/2017-Probiotics-and-Prebiotics.pdf>.
29. Wu RY, Pasyk M, Wang B, Forsythe P, Bienenstock J, Mao Y K, Sharma P, Stanisz AM, Kunze WA. (2013). Spatiotemporal maps reveal regional differences in the effects on gut motility for Lactobacillus reuteri and rhamnosus strains. Neurogastroenterol Motil. 25: e205–e214.
30. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. (2017). The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 20 (1): 1–13. doi: 10.5223/pghn.2017.20.1.1.

#### Відомості про авторів:

**Криволюстов Сергій Петрович** — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії №2 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. А. Навої, 3; тел.: +38 044 540-9626. <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2020 р., прийнята до друку 05.02.2021 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.

# БіоГая Протектіс з вітаміном D3

Довіра 100 країн світу понад 30 років



**L. reuteri DSM 17938 – 100 млн\***



**Вітамін D3 – 400 МО\***

## Разом корисніше для\*\*

- Відновлення здорової мікрофлори травного тракту при дисбіозі
- Міцного імунітету – захисту організму від інфекцій
- Покращення метаболізму вітамінів, зокрема вітаміну D3

**5 крапель або 1 таблетка 1 раз на добу. Без ГМО. Без консервантів. Не містить лактозу та білок молока.**

Виробник: «БіоГая АБ», Швеція. [www.biogaia.com.ua](http://www.biogaia.com.ua)

\* Міститься в одній дозі – 5 крапель або 1 таблетка. \*\* 1. Vignani M, Engel P et al. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. – 2004. – V. 70. – P. 1176–1181. 2. Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Microflora of the Human Intestine: Composition and Succession. *Curr Issues Intest Microbiol*. – 2001. – V. 2. – P. 43–53. 3. Bjorkman P. Colonization of the human gastrointestinal tract by the lactic acid bacteria *Lactobacillus reuteri*. M. Sc. thesis / Dept. of Food Technology, University of Helsinki, Finland. – 1999. 4. Modem F.L. et al. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice // *Gastroenterol*. – 1999. – V. 116. – P. 1107–1114. 5. Jodko F. Probiotic use of a probiotic in the prevention of a colic, neuropathic and functional constipation: an Italian multicentric study // *Jama Pediatrics*. – 2014. – № 1. 6. Алашвілі Н.А. Нормальна фізіологія. – М.: ООО «Мед. інформ.» – 2007. – С. 520. 7. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей. – Харьков: Уролекс. – 2005. – С. 252. 8. Бобров В.І. Роль мікробіоти у розвитку хронічного гастроінтестинального дисбіозу // *Современная педиатрия*. – 2013. – № 8. – С. 109–112. 9. Бойдренко В.М. Молекулярно-генетические и молекулярно-биологические исследования представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* // *Вестник РАМН*. – 2006. – № 1. – С. 18–24. 10. Дольберг М.А., Шатт Е. Особливості та активні метаболіти вітаміну D // *EULAR Publishers*. – Basel. – Switzerland. – 1996. 11. Денисов М.Ю. Заболевания пищеварительной системы у детей раннего возраста. – М.: ООО «Мед. инф. агентство». – 2010. – С. 304. 12. Дранова Г.Н., Курченко А.И., Дранова А.Г. Иммуная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики. – Киев: ООО «Поліграф плюс». – 2009. – С. 141. 13. Кашинка Л.В. Что мы знаем о витамине D: мифы и реальность // *Здоров'я України*, тематичний випуск, №4. – 2011. 14. Корощин Н.А., Зарубин А.В., Чебурич А.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей: Руководство для врачей. – М.: 2005. – С. 70. 15. Коваленко А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. – М.: Фонд социальной педиатрии. – 2006. – С. 416. 16. Cossentino P., Strisciuglio C., Martinielli M., Miele E., Greco L., Stalano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *J. Pediatr*. – 2010. – V. 157(4). – P. 598–602. 17. Di Mauro A., Neu J., Rizzuto G., et al. Gastrointestinal function development and microbiota // *Ital. J. Pediatr*. – 2013. – V. 39(15). – P. 1–7. Не є лікарськими засобами. На правах реклами. Існують протипоказання. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією, що на листках-вкладках. Зайти ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та змінної безпеки ім. П. І. Медведя» МОЗ України. БіоГая Протектіс краплі з вітаміном D3, 5 мл: 3/8-3749-64744 від 17.07.17; БіоГая Протектіс з вітаміном D3, таблетки №10: 3/8-3751-64747 від 17.07.17. DMUA.BG.21.02.01.

УДК 616-056.4:616.3-053.32:615.015.42

**О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик, М.Г. Горянська**

## Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 74-80. doi 10.15574/SP.2021.113.74

**For citation:** Shadrin OH, Haiduchyk HA, Horianska MH. (2021). Vitamin D status in young children with gastrointestinal manifestations of food allergy Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 74-80. doi 10.15574/SP.2021.113.74

**Мета** — вивчити забезпеченість вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії.

**Матеріали та методи.** Обстежено 30 дітей віком від 4 місяців до 3 років з ентероколітичним синдромом, індукованим харчовими білками. Загальноклінічне обстеження передбачало оцінку фізичного та соматичного статусу (маса тіла, зріст, сон, апетит), стан шкіри та слизових оболонок, кісткової системи, внутрішніх органів, характеру та частоти випорожнень. Для оцінки забезпеченості вітаміном D дітей з гастроінтестинальною алергією використано кількісне визначення концентрації 25(OH)D (25-гідроксикальциферолу) у сироватці крові на імунохімічному аналізаторі Architect 2000sr I «ABBOT» (США). Комплексне лікування основного захворювання передбачало коригування недостатності вітаміну D за допомогою препарату «Аквадетрим», що містить водний розчин колекальциферолу для перорального застосування, у дозі 2000 ОД/добу протягом 1 міс.

До групи порівняння увійшло 20 дітей віком 12–24 міс із необтяженим індивідуальним і сімейним алергологічним анамнезом, що мали функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту (функціональний закреп, функціональна діарея, синдром метеоризму) і не застосовували препаратів вітаміну D.

Дані клінічних і лабораторних досліджень оброблено методами математичної статистики, прийнятої в біології та медицині. Вірогідність відмінностей порівняльних показників визначено за допомогою критерію Стьюдента (t) і номінальних даних за допомогою точного критерію Фішера.

**Результати та висновки.** За результатами оцінки забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з ГХА шляхом визначення сироваткових концентрацій 25-гідроксикальциферолу встановлено недостатність вітаміну D у 86,7% пацієнтів — середній показник 26,39 (21,08–29,98) нг/мл. Призначення водного розчину колекальциферолу (Аквадетрим) у дозі 2000 ОД на добу протягом 1 міс дітям із гастроінтестинальною харчовою алергією сприяло нормалізації концентрації 25-гідроксикальциферолу у сироватці крові 92,3% дітей. На тлі застосування препарату вітаміну D (Аквадетрим) не виявлено випадків погіршення гастроінтестинальних і шкірних проявів захворювання; препарат «Аквадетрим» переносився добре, без побічних реакцій.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гастроінтестинальні прояви харчової алергії, діти раннього віку, вітамін D.

### Vitamin D Status in Young Children with Gastrointestinal Manifestations of Food Allergy

**O.H. Shadrin, H.A. Haiduchyk, M.H. Horianska**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**Aim** is to investigate vitamin D status in young children with gastrointestinal manifestations of food allergy.

**Materials and methods.** 30 children aged 4 months to 3 years with enterocolitis syndrome induced by dietary proteins were examined. General clinical examination included assessment of physical and somatic status (body weight, height, sleep, appetite), condition of the skin and mucous membranes, skeletal system, internal organs, nature and frequency of bowel movements. To assess vitamin D status in children with gastrointestinal allergy, we used quantitative determination of the concentration of 25 (OH) D (25-hydroxycalciferol) in blood serum using the Architect 2000sr I «ABBOT» immunochemical assay (USA). Complex treatment of the underlying disease involved correction of vitamin D deficiency using the drug «Aquadetrim» containing aqueous solution of colecalciferol for oral administration at a dose of 2000 U / day for 1 month.

The comparison group included 20 children aged 12–24 months with non-aggravated individual and family history of allergies, who had functional diseases of the gastrointestinal tract (functional constipation, functional diarrhea, flatulence syndrome) and did not take vitamin D preparations.

The data of clinical and laboratory trials were processed by the methods of mathematical statistics adopted in biology and medicine. The reliability of differences in comparative indicators was determined using the Student's t-test and nominal data using Fisher's exact test.

**Results and conclusions.** Based on the results of assessing the vitamin D status in young children with gastrointestinal food allergy by determining serum concentrations of 25-hydroxycalciferol, vitamin D deficiency was established in 86.7% of patients — with average of 26.39 (21.08–29.98) ng / ml. Administration of aqueous solution of colecalciferol (Aquadetrim) at a dose of 2000 IU per day for 1 month to children with gastrointestinal food allergy helped to normalize the concentration of 25-hydroxycalciferol in blood serum of 92.3% of children. Against the background of the use of the vitamin D preparation (Aquadetrim), there were no cases of deterioration of gastrointestinal and skin manifestations of the disease; «Aquadetrim» preparation was well tolerated, without side reactions.

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** gastrointestinal manifestations of food allergy, young children, vitamin D.

### Состояние обеспеченности витамином D детей раннего возраста с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии

**О.Г. Шадрин, Г.А. Гайдучик, М.Г. Горянская**

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

**Цель** — изучить обеспеченность витамином D детей раннего возраста с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии.

**Материалы и методы.** Обследованы 30 детей в возрасте от 4 месяцев до 3 лет с энтероколитическим синдромом, индуцированным пищевыми белками. Общеклиническое обследование предусматривало оценку физического и соматического статуса (масса тела, рост, сон, аппетит), состояние кожи и слизистых оболочек, костной системы, внутренних органов, характера и частоты стула. Для оценки обеспеченности витамином D детей с гастроинтестинальной аллергией использовано количественное определение концентрации 25 (OH) D (25-гидрохсикальциферола) в сыворотке крови

на иммунохимическом анализаторе Architect 2000sr I «ABBOT» (США). Комплексное лечение основного заболевания предусматривало корректировки недостаточности витамина D с помощью препарата «Аквадетрим», содержащего водный раствор холекальциферола для перорального применения в дозе 2000 ЕД/сут в течение 1 мес.

В группу сравнения вошли 20 детей 12–24 мес с необремененным индивидуальным и семейным аллергологическим анамнезом, имевших функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (функциональный запор, функциональная диарея, синдром метеоризма) и не применяли препаратов витамина D.

Данные клинических и лабораторных исследований обработаны методами математической статистики, принятой в биологии и медицине. Достоверность различий сравнительных показателей определены с помощью критерия Стьюдента (t) и номинальных данных с помощью точного критерия Фишера.

**Результаты и выводы.** По результатам оценки обеспеченности витамином D детей раннего возраста с гастроинтестинальной пищевой аллергией путем определения сывороточных концентраций 25-гидроксикальциферолу установлена недостаточность витамина D в 86,7% пациентов — средний показатель 26,39 (21,08–29,98) нг/мл. Назначение водного раствора холекальциферола (Аквадетрим) в дозе 2000 МЕ в сутки в течение 1 мес детям с гастроинтестинальной пищевой аллергией способствовало нормализации концентрации 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови 92,3% детей. На фоне применения препарата витамина D (Аквадетрим) не выявлено случаев ухудшения гастроинтестинальных и кожных проявлений заболевания; препарат «Аквадетрим» переносился хорошо, без побочных реакций.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, дети раннего возраста, витамин D.

Частота і поширеність харчової алергії (ХА) в Україні та світі щорічно зростає [3,13,] та, за результатами епідеміологічних досліджень різних країн світу, варіює залежно від віку й методу обстеження від 0,5% до 30,0% [6,17]. Проблема харчової алергії особливо гостро постає серед дітей раннього віку, в яких рівень її поширеності становить до 10–20%, причому дебют алергії в цілому в зазначеній віковій групі виникає найчастіше саме у відповідь на їжу [4,6,11], а у 47–60% випадків «органом-мішенню» стає шлунково-кишковий тракт (ШКТ), який безпосередньо контактує з харчовими білками [1,7].

Харчова алергія — це патологічна реакція на їжу, в основі такої реакції лежать імунні механізми (IgE-опосередковані, IgE-незалежні або їх поєднання). Алергічне запалення ШКТ у відповідь на харчові антигени часто може бути єдиним проявом ХА в ранньому віці.

Сьогодні найбільш структурована класифікація ХА за патогенетичним принципом (залежно від типу імунних реакцій) Європейської академії алергології та клінічної імунології (ЕААСІ, 2014), в якій зазначені такі форми з гастроінтестинальними проявами:

IgE-опосередковані:

А. Оральний алергічний синдром — свербіж, легкий набряк, обмежений ротовою порожниною;

Б. Негайна гастроінтестинальна гіперчутливість — нудота, блювання, абдомінальний біль, спричинені вживанням харчових білків;

Змішані IgE-опосередковані та клітинні:

А. Еозинофільна гастроінтестинальна патологія — симптоматика залежить від рівня ура-

ження ШКТ, який залучений до процесу, та ступеня еозинофільного запалення;

IgE-незалежні / опосередковані клітинними реакціями:

А. Ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками — блювання, діарея, затримка фізичного розвитку, в'ялість (за хронічного перебігу); блювання, діарея, гіпотензія, що виникають через 2 год після вживання їжі (за повторного застосування після обмеження причинного алергену);

Б. Проктит та проктоколіт, індукований харчовими білками — слиз і кров у калі.

Гастроінтестинальна харчова алергія (ГХА) — це маніфестація «алергічного маршу», що визначає актуальність її вивчення та своєчасної корекції.

У дітей раннього віку найпоширенішою формою ГХА є білок-індукований ентероколітичний синдром (БІЕКС). Його хронічна форма клінічно проявляється періодичним блюванням, хронічною діареєю (часто зі слизом і/або кров'ю), здуттям живота, затримкою фізичного розвитку і діагностується відповідно до Міжнародних рекомендацій щодо діагностики й лікування синдрому ентероколіту, індукованого харчовими білками (2017), міжнародної робочої групи, сформованої Комітетом з побічних реакцій на харчові продукти Американської академії алергії, астми та імунології [12]. Найчастішими алергенами, що індукують запалення ШКТ, є білок коров'ячого молока, яєць і сої.

Огляд літературних джерел показує вплив дефіциту вітаміну D на перебіг багатьох алергічних захворювань, зокрема, атопічного дерматиту (АД), бронхіальної астми, алергічного

риніту, однак дослідження щодо впливу цього вітаміну на перебіг ГІХА в дітей раннього віку обмежені.

Результати останніх наукових досліджень доводять регуляторний вплив вітаміну D на імунну систему, протимікробний захист і бар'єрну функцію шкіри та слизових оболонок [16,19]. Вітамін D проявляє гормоноподібну дію, виконуючи біологічні функції через ендокринний, паракринний та інтракринний механізми [10,18].

Зміни в статусі вітаміну D впливають на розвиток і функцію ключових клітин імунітету, у тому числі Т-клітин, дендритних клітин і регуляторних Т-клітин (Tregs) через модуляцію імунних медіаторів (імуноглобулінів E, про- і протизапальних цитокінів) [14–16].

Ефекти вітаміну D на рівні імунних клітин кишечника можуть реалізовуватися за участю бактерій кишкової мікробіоти. Передбачається, що модуляція кишкової мікробіоти шляхом вживання пробіотиків може змінити реакцію імунних клітин під стимулюючим впливом вітаміну D за рахунок підвищення експресії його рецепторів і таким чином пригнітити запальні реакції тканин [2,9].

Водночас, механізми участі вітаміну D у патогенезі розвитку ХА до кінця не з'ясовані через різноманітність шляхів впливу вітаміну на перебіг алергічного запалення.

Саме тому вивчення забезпеченості вітаміном D та його впливу на перебіг алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку є актуальним і важливим завданням сучасної педіатрії.

**Мета** дослідження — вивчити забезпеченість вітаміном D у дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії.

### Матеріали та методи дослідження

**Критерії залучення** дітей до дослідження: наявність ізольованих гастроінтестинальних або поєднаних гастроінтестинальних і шкірних симптомів, пов'язаних із вживанням їжі, з підтвердженим імунним механізмом їх розвитку; вік від 4 місяців до 3 років; письмова інформована згода батьків або опікунів дітей на участь дитини в дослідженні.

**Критерії вилучення:** відмова батьків дитини від участі в дослідженні; функціональні захворювання ШКТ; інфекційні, онкогематологічні та психічні захворювання; целиакія;

муковісцидоз; метаболічні захворювання; запальні захворювання кишечника.

Обстежено 30 дітей віком від 4 місяців до 3 років із БІЕКС. Загальноклінічне обстеження передбачало оцінку фізичного та соматичного статусу (маса тіла, зріст, сон, апетит), стан шкіри та слизових оболонок, кісткової системи, внутрішніх органів, характеру та частоти випорожнень.

Діагноз ентероколітичного синдрому, індукованого харчовими білками, верифіковано згідно з Міжнародними рекомендаціями щодо діагностики та лікування синдрому ентероколіту, індукованого харчовими білками (2017), Американської академії алергії, астми та імунології [12].

Для оцінки динаміки клінічних симптомів в обстежених дітей з ГІХА використано візуально-аналогову 4-бальну шкалу. За 0 балів прийнято відсутність певного симптому, за 3 бали — максимальний його прояв.

Діагноз АД встановлено відповідно до діагностичних критеріїв Hanifin та Rajka (1980) за наявності трьох головних і трьох вторинних критеріїв згідно з наказом МОЗ України від 04.07.2016 № 670 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит».

Оцінку ступеня тяжкості перебігу АД визначено за міжнародною шкалою SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), яка передбачала об'єктивну оцінку лікарем ступеня інтенсивності й тяжкості атопічного дерматиту, а також суб'єктивну оцінку батьками пацієнта інтенсивності свербіння й порушення сну. Легкий ступінь АД відповідав значенню за шкалою SCORAD до 20 балів, середньотяжкий — 20–40 балів, тяжкий ступінь — понад 40 балів.

Для оцінки забезпеченості вітаміном D дітей з гастроінтестинальною алергією використано кількісне визначення концентрації 25(OH)D (25-гідроксикальциферолу) у сироватці крові на імунохімічному аналізаторі Architect 2000sr I «ABBOT» (США).

Відповідно до рекомендацій 2011 р. Інституту медицини (Institute of Medicine) та Комітету ендокринологів зі створення клінічних настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Commitee), дефіцит вітаміну D у дітей та дорослих — це клінічний синдром, зумовлений низькою концентрацією 25(OH)D у сироватці крові (<20 нанограмів на мілілітр (нг/мл) або 50 наномоль на літр (нмоль/л).

Концентрацію 25(OH)D у сироватці крові 21–29 нг/мл (тобто 50,1–74,9 нмоль/л) слід розглядати як недостатність вітаміну D. Достатньою концентрацією вітаміну D слід вважати показник 25(OH)D у сироватці крові >30 нг/мл [5], концентрація 25(OH)D у сироватці крові >0 нг/мл необхідна для забезпечення усіх його позитивних впливів на організм людини та для повноцінної реалізації некласичних ефектів вітаміну D.

Комплексне лікування основного захворювання передбачало коригування недостатності вітаміну D за допомогою препарату «Аквадетрим», що містить водний розчин холекальциферолу для перорального застосування, у дозі 2000 ОД/добу протягом 1 міс.

До групи порівняння увійшло 20 дітей віком 12–24 міс із необтяженим індивідуальним і сімейним алергологічним анамнезом, що мали функціональні захворювання ШКТ (функціональний закреп, функціональна діарея, синдром метеоризму) і не застосовували препаратів вітаміну D.

Це дослідження було відкритим. Батьків дітей ознайомлено з лікуванням. До участі в дослідженні залучено усіх госпіталізованих пацієнтів, які відповідали критеріям залучення та не мали критеріїв вилучення. Дослідження проведено в осінньо-зимовий період року, що мінімізувало розбіжності в підвищенні забезпеченості вітаміном D шляхом сонячної інсоляції.

Дані клінічних і лабораторних досліджень оброблено методами математичної статистики, прийнятої в біології та медицині. Вірогідність відмінностей порівняльних показників визначено за допомогою критерію Стьюдента (t) і номінальних даних за допомогою точного критерію Фішера.

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік пацієнтів із БІЕКС становив 17 місяців, переважну більшість склали діти другого півріччя й другого року життя (30,0% і 43,3% відповідно).

Клінічно дебют гастроінтестинальних і шкірних симптомів в обстежених дітей основної групи відмічався вже з перших місяців життя, однак діагноз ХА встановлений у різні періоди життя, що вказує на пізню діагностику алергічних уражень ШКТ у дітей першого року життя.

Інтестинальні клінічні прояви носили підгострий, затяжний, хронічний, інколи — латентний характер із періодичними загостреннями (після гострих респіраторних захворю-

вань, введення нових продуктів до раціону дитини, порушення дієти та режиму харчування, на тлі загострення хронічних захворювань).

Клінічна картина обстежених хворих характеризувалася диспептичним, абдомінальним больовим синдромом, порушенням характеру й частоти випорожнень, інтоксикаційним та анемічним синдромами (рис. 1).

Диспептичний синдром представлений скаргами на зниження апетиту або відмову від їжі у 46,2% обстежених дітей, зригування відмічалось у 30,2% пацієнтів із БІЕКС, блювання — у 38,5%. Метеоризм спостерігався у 60,5% обстежених.

У 30,8% дітей з алергічним запаленням кишечника відмічався інтоксикаційний синдром у вигляді блідості шкіри, порушення апетиту, збудливості або в'ялості, сонливості.

В обстежених дітей раннього віку з БІЕКС спостерігалися порушення характеру і частоти випорожнень у вигляді діарейного синдрому, інтенсивність якого коливалася за частотою випорожнень від трьох до восьми разів на добу. Так, рідкі випорожнення відмічалися в кожного четвертого (26,4%) хворого, а водянисті — у кожного п'ятого (22,5% обстежених) пацієнта з БІЕКС. У 52,9% пацієнтів випорожнення містили домішки склоподібного слизу, а у 26,7% — домішки краплень або прожилок крові, що визначалося клінічними особливостями перебігу захворювання.

Коморбідна алергічна патологія, зокрема, АД реєструвався в 14 (46,7%) обстежених дітей. Дебют АД в обстежених дітей частіше відмічався в перші місяці життя у вигляді

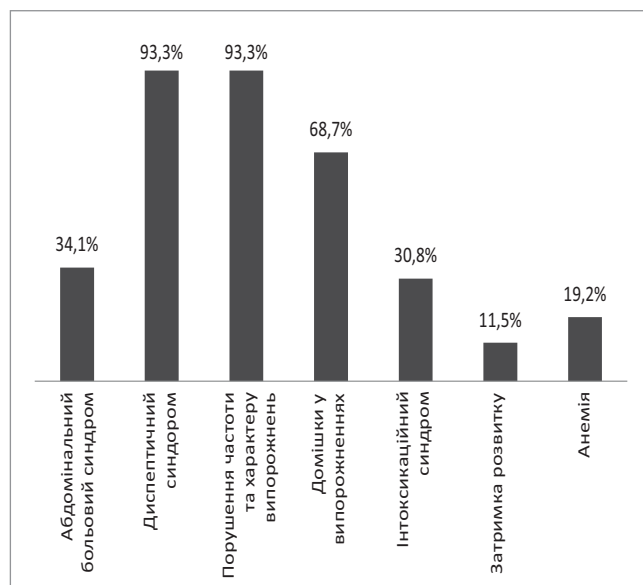


Рис. 1. Характеристика клінічних синдромів в обстежених дітей з білок-індукованим ентероколітичним синдромом

**Таблиця 1**  
**Концентрація 25(ОН)D у сироватці крові обстежених дітей з білок-індукованим ентероколітичним синдромом, абс. (%)**

Показник	Значення показника в групах обстежених дітей	
	основна група (n=30)	група порівняння (n=20)
25(ОН)D	29,86 [21,08–69,77] нг/мл *	44,93 [28,76–49,6] нг/мл
>30 нг/мл	4 (13,3)*	18 (90,0)
20–30 нг/мл	26 (86,7)*	2 (10,0)
<20 нг/мл	—	—

Примітка: \* – різниця достовірна відносно показників групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

дифузного ураження шкіри. Однак, за даними анамнезу, першими клінічними симптомами ХА були гастроінтестинальні, а потім з'являлись ураження шкіри.

В обстежених дітей раннього віку з БІЕКС основними причинно-значущими харчовими алергенами, що індукували алергічне запалення ШКТ, були: білок коров'ячого молока – 86,7%; яйце – 43,3%; пшениця – 13,3%; соя – 3,3%.

Усі взяті під нагляд діти народилися доношеними від першої або другої вагітності і були своєчасно виписані з пологового стаціонару. На природному вигодовуванні до 6-місячного віку і довше перебувало 11 (37,0%) дітей, а 19 (63,3%) обстежених у зв'язку з відсутністю молока в матері були переведені на раннє штучне вигодовування адаптованими молочними сумішами, яке вважається найвагомим сенсibiliзуючим чинником, зі своєчасним введенням прикорму відповідно до віку.

Аналіз анамнестичних даних показав, що несприятливий перебіг вагітності у вигляді гестозів першої та другої половини, загрози переривання вагітності, загострення соматичних захворювань відмічався у 70,0% матерів дітей з БІЕКС.

Спадкова схильність до atopії реєструвалася у 66,7% обстежених дітей з алергічним ураженням ШКТ. При цьому більш значущим фактором ризику можна вважати алергічні захворювання по лінії матері – у групі дітей з БІЕКС 53,3% матерів мали алергічні захворювання.

Аналіз анамнестичних даних встановив високу частоту захворювань ШКТ у сім'ях дітей з БІЕКС (55%).

Обстежені діти профілактично застосовували холекальциферол (вітамін D) відповідно до Протоколу лікування та профілактики рахіту в дітей, затвердженого МОЗ України, але в разі появи гастроінтестинальних і шкірних симптомів 93,3% батьків припиняли давати дітям препарати вітаміну D, часто пов'язуючи застосування цих препаратів з проявами алергії. 10 дітей споживали адаптовані молочні суміші, добовий вміст холекальциферолу з вживанням яких не перевищував 300 ОД.

Середній показник концентрації 25(ОН)D у сироватці крові дітей раннього віку з БІЕКС, який відображає забезпеченість вітаміном D, становив 29,86 (21,08–69,77) нг/мл (табл. 1).

Серед обстежених дітей з БІЕКС оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D відмічався лише у 4 (13,3%) хворих, середній рівень – 50,66 (32,7–69,77) нг/мл. У більшості дітей з алергічним ураженням ШКТ (86,7%) концентрація 25(ОН)D у сироватці крові була недостатньою – 26,39 (21,08–29,98) нг/мл. Дефіциту вітаміну D серед дітей з БІЕКС не виявлено.

Натомість, у дітей з групи порівняння середній показник концентрації 25(ОН)D у сироватці крові був достовірно нижчим, ніж в основній групі, та становив 44,93 (28,76–49,6) нг/мл;  $p < 0,05$ . Оптимальний рівень вітаміну D мали 90% дітей.

**Таблиця 2**  
**Бальна оцінка клінічних симптомів у дітей із білок-індукованим ентероколітичним синдромом до і після лікування з додаванням вітаміну D**

Характеристика клінічних симптомів	Оцінка ознаки в балах	
	до лікування	через 1 міс лікування
Діарея	2,08±0,21*	0,35±0,1*
Зригування / блювання	0,62±0,21*	0,08±0,05*
Абдомінальний біль	0,85±0,24*	0,08±0,05*
Метеоризм	1,5±0,26*	0,19±0,08*
Наявність крові в калі	0,88±0,2	0
М'язова слабкість	0,81±0,18*	0,12±0,06*
Пітливість	0,38±0,18	0,08±0,05
Порушення сну	0,62±0,2	0,19±0,08
Дратівливість	0,85±0,19*	0,08±0,05*

Примітка: \* – різниця вірогідна в групах до та після лікування ( $p < 0,05$ ).



Для коригування недостатності вітаміну D усі діти з БІЕКС, що мали недостатність вітаміну D (n=26), окрім базисного лікування, застосовували препарат холекальциферолу у вигляді водного розчину – «Аквадетрим» – у дозі 2000 ОД/добу протягом 1 міс. Через 1 міс дітей оглянули та повторно визначили в їхній сироватці крові концентрацію 25(OH)D.

Проаналізовано динаміку клінічних симптомів у дітей з БІЕКС, що мали недостатній рівень вітаміну D (n=26), до і після курсу застосування препарату «Аквадетрим» на тлі комплексного лікування (табл. 2).

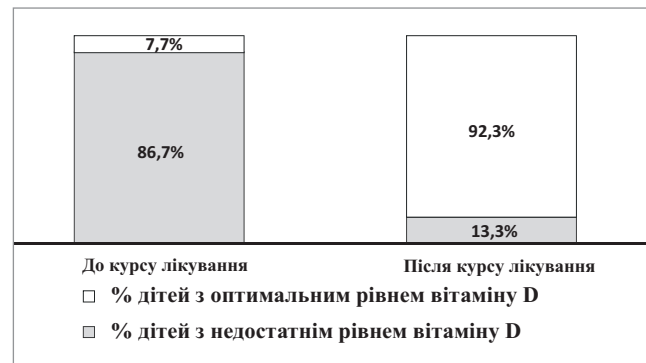
Після курсу комплексного лікування дітей з БІЕКС, що мали недостатню забезпеченість вітаміном D, із додаванням холекальциферолу достовірно зменшилася інтенсивність діарейного синдрому, зригування/блювання, абдомінального болювого синдрому, метеоризму (p<0,05). Також достовірно зменшилася м'язова слабкість і дратівливість. Показник бальної оцінки інтенсивності пітливості та порушення сну також знизився.

Середнє значення оцінки тяжкості шкірних симптомів за шкалою SCORAD у групі дітей з АД та БІЕКС, які мали недостатній рівень вітаміну D, становило 36,57±2,09 до початку терапії. Через 1 міс застосування препарату вітаміну D на тлі базисної терапії АД та БІЕКС середнє значення SCORAD становило 9,14±1,04, що достовірно менше порівняно з даними до терапії (p<0,05).

Після курсу лікування дітей раннього віку з БІЕКС і недостатністю вітаміну D із додаванням Аквадетриму середня концентрація 25(OH)D у сироватці крові достовірно підвищилася порівняно з показниками до терапії і становила 45,99 (28,73–78,05) нг/мл (p<0,05).

Оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D (концентрація 25(OH)D у сироватці крові >30 нг/мл) після курсу застосування вітаміну D відмічався у 92,3% дітей (середнє значення – 47,39±2,67 нг/мл), (рис. 2).

У 7,7% дітей концентрація 25(OH)D у сироватці крові після курсу застосування холекальциферолу тривалістю 1 міс суттєво підвищилася



**Рис. 2.** Динаміка забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з білок-індукованим ентероколітичним синдромом на тлі застосування препарату вітаміну D

ся (середнє значення – 29,2±0,66 нг/мл), але не досягла порогового рівня (30 нг/мл), що може бути обумовлене тяжким перебігом алергічного запалення ШКТ і недостатньою тривалістю застосування вітаміну D.

Препарат «Аквадетрим» добре переносився, побічних реакцій не виявлено. Батьки вказали на зручність використання цієї форми препарату (1 раз на добу, зручне дозування, легкість зберігання без холодильника), а також на приємні смакові якості препарату для дітей віком від 1 року.

## Висновки

За результатами оцінки забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з ГІХА шляхом визначення сироваткових концентрацій 25-гідроксикальциферолу встановлено недостатність вітаміну D у 86,7% пацієнтів – середній показник 26,39 (21,08–29,98) нг/мл.

Призначення водного розчину холекальциферолу (Аквадетрим) у дозі 2000 ОД на добу протягом 1 міс дітям із гастроінтестинальною харчовою алергією сприяло нормалізації концентрації 25-гідроксикальциферолу у сироватці крові 92,3% дітей. На тлі застосування препарату вітаміну D (Аквадетрим) не виявлено випадків погіршення гастроінтестинальних і шкірних проявів захворювання; препарат «Аквадетрим» переносився добре, без побічних реакцій.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. (2017, Feb). Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 28(1):6–17.
2. Clark A, Mach N. (2016). Role of vitamin D in the hygiene hypothesis: the interplay between vitamin D, vitamin D receptors, gut microbiota, and immune response. (Report). *Front Immunol.* 7:627.
3. Errazuriz G, Lucero Y, Ceresa S, Gonzalez M, Rossel M, Vives A. (2016). Clinical characteristics and management of infants less than 1 year old suspected with allergy to cow's milk protein. *Rev Chil Pediatr.* 87(6):449–54.
4. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. (2011). The prevalence, severity and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 128(1):e9–17.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin. Endocrinol Metab.* 96: 1911–1930.
6. Ho MHK, Wing WHS, Chang C. (2014). Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* 46(3):225–240.
7. Koletzko S, Heine RG, Grimshaw KE, et al. (2015). Non-IgE mediated cow's milk allergy in Euro Preval. *Allergy.* 70(12):1679–80.
8. Kolokotroni O, Middleton N, Kouta C, Raftopoulos V, Yiallourous PK. (2015). Association of Serum Vitamin D with Asthma and Atopy in Childhood: Review of Epidemiological Observational Studies. *Mini Rev Med Chem.* 15(11): 881–899.
9. Kvashnina LV. (2017). Vitamin D u rizni periodi dytynstva: shcho znaiemo, shcho treba pamiatyati i shcho zabuty. *Zdorovia Ukrainy:* 29–31. [Квашніна ЛВ. (2017). Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забути. *Здоров'я України:* 29–31].
10. Lopez-Gonzalez D, Mendez-Sanchez L, Guagnelli MA, Clark P. (2015). Vitamin D deficiency in childhood: an opportunity for prevention. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 72(4): 225–234.
11. Murano A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. (2014, Aug). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 69(8):1008–25.
12. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. (2017). International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 139(4):1111–26.
13. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. (2014, Jan). On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 69(1):62–75.
14. Pae M, Wu D. (2017). Nutritional modulation of age-related changes in the immune system and risk of infection. *Nutr Res.* 41:14–35.
15. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, et al. (2011). Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem.* 286:997.
16. Poole A, Song A, Brown H, Hart P H. (2018, Jul). Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. *J Cell Mol Med.* 22(7):3270–3277.
17. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. (2013). A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organization Journal.* 6(21).
18. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M Is in rural Canadian children. *Paediatr Child Health.* 22(3): 125–129.
19. Tolppanen AM, Sayers A, Granell R, Fraser WD, Henderson J, Lawlor DA. (2013). Prospective association of 25-hydroxyvitamin d3 and d2 with childhood lung function, asthma, wheezing, and flexural dermatitis. *Epidemiol.* 24(2): 310–319.

## Відомості про авторів:

**Шадрін Олег Геннадійович** — д.мед.н., проф., зав. відділенням проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73. <http://orcid.org/0000-0002-5901-7013>.

**Гайдучик Галина Андріївна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044)484-18-71.

**Горяньська Марина Геннадіївна** — аспірант відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8ю

Стаття надійшла до редакції 07.12.2020 р., прийнята до друку 12.02.2021 р.

# АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ

вітамін D<sub>3</sub> для профілактики  
та лікування алергічних  
захворювань

**ОПТИМІЗУЄ  
ІМУННУ ВІДПОВІДЬ**



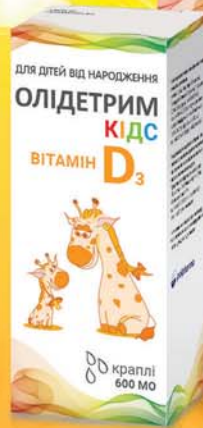
Вітамін D<sub>3</sub>  
на основі наноміцел



по 1 дозі  
(500 МО)  
на добу



по 1 дозі  
(600 МО)  
на добу



Лінійка масляних  
капсул вітаміну D<sub>3</sub>



по 1-2 капсулі  
на добу

**ПРОФІЛАКТИЧНА ДОЗА:**  
по 1000 – 2000 МО  
щоденно курсами

**ТЕРАПЕВТИЧНА ДОЗА:**  
від 4000 МО в залежності від ступеню дефіциту  
вітаміну D<sub>3</sub> з переходом на профілактичну дозу

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України  
ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»  
Медична мережа «Добробут»

# Позалікарняна пневмонія в дітей віком від 1 місяця\*

Клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Катеринич Костянтин Миколайович	педіатр, лікар-реаніматолог та анестезіолог дитячий, завідувач педіатричного відділення стаціонару клініки «Добробут»
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н., ст.н.с.
Мойсієнко Марина Борисівна	педіатр відділення стаціонару клініки «Добробут», к.мед.н.
Пранік Наталія Борисівна	педіатр відділення стаціонару клініки «Добробут», к.мед.н.
Ренчківська Світлана Олександрівна	педіатр, завідувач педіатричного відділення стаціонару клініки «Добробут»
Риков Олексій Аркадійович	керівник групи, медичний директор із педіатрії ММ «Добробут»

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом



Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2021 рік

Список скорочень

CERS	– Clinical Emergency Response Systems
FiO <sub>2</sub>	– частка кисню на вдиху
NETS	– The Newborn & pediatric Emergency Transport Service
PaO <sub>2</sub>	– артеріальний тиск кисню
SMO	– Second medical opinion
VATS	– Video-assisted thoracoscopic surgery
ВІТ	– відділення інтенсивної терапії
ДІ	– довірчий інтервал
ВР	– відношення ризиків
ІНДШ	– інфекція нижніх дихальних шляхів
КЛ	– кількість лейкоцитів
КТ	– комп'ютерна томографія
ПКТ	– прокальцитонін
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПП-MRSA	– метицилінрезистентний штам золотистого стафілококу, асоційований із позалікарняною пневмонією
ПСОТС	– педіатричний стандарт оцінки тяжкості стану
РКД	– рандомізовані контрольовані дослідження
РСВ	– респіраторно-синцитіальний вірус
СРБ	– С-реактивний білок
УЗД	– ультразвукове дослідження

\*Закінчення. Розділи 1–6 читайте у випуску №8(112) за 2020 р.

### **Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови**

За прототип клінічної настанови взято Клінічну настанову:

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 ([http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/66/Suppl\\_2/ii1.full.pdf](http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/66/Suppl_2/ii1.full.pdf)) копія з екрана від 18.10.2017.

*Додаткові докази включені з таких джерел:*

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline ([http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2015\\_005.pdf](http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2015_005.pdf)) копія з екрана від 15.10.2017.

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America (<https://academic.oup.com/cid/article/53/7/e25/424286>) копія з екрана від 08.10.2017.

Клінічна настанова «Позалікарняна пневмонія в дітей віком від 1 місяця» створена мультидисциплінарною робочою групою на основі оригінальних клінічних настанов British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011, Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline, The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, які були попередньо оцінені групою експертів за допомогою Опитувальника AGREE. Результати оцінки задокументовані та знаходяться в матеріалах робочої групи. Розробка настанови здійснена шляхом адаптації.

Механізм адаптації передбачає внесення в оригінальний текст настанови, який залишається незмінним, *коментарів* робочої групи, в яких проаналізовано можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність зареєстрованих в Україні ліків.

Запропоновану клінічну настанову не слід розцінювати як стандарт медичної допомоги. Остаточне рішення стосовно конкретної діагностичної процедури або методу лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та інших обставин. Клінічна настанова «Позалікарняна пневмонія в дітей віком від 1 місяця» має на меті допомогу лікарю в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних діагностичних процедур та ліків.

## **7. Загальне ведення в амбулаторних умовах та стаціонарі**

### **7.1. Яка загальна стратегія ведення дитини в амбулаторних умовах?**

Загальне ведення дитини, яка не потребує госпіталізації, включає консультування батьків/опікунів про:

- дії в разі підвищення температури тіла;
- застосування жарознижувальних засобів;
- уникання прохолодних обтирань;
- попередження зневоднення;
- виявлення ознак погіршення загального стану;
- виявлення ознак інших тяжких захворювань;
- отримання доступу до подальшої медичної допомоги (створити «мережу безпеки»).

«Мережа безпеки» має включати один або кілька таких ресурсів:

- 1) забезпечити батьків або опікунів усною і/або зафіксованою (в рукописному, надрукованому чи електронному вигляді) інформацією про небезпечні симптоми і про те, яким чином отримати допомогу в разі їх виникнення;
- 2) запланувати наступний контрольний візит на певний час і в певному місці;
- 3) встановити зв'язок з іншими фахівцями в галузі охорони здоров'я, у т.ч. у позаробочий час, щоб забезпечити безпосередній доступ батьків / опікунів до медичної допомоги, за необхідності.

#### **Рекомендація:**

Сім'я дитини, стан якої дає змогу отримувати лікування вдома, мають отримати інформацію про те, як поводитись у разі лихоманки, запобігти зневодненню та виявити можливе погіршення стану (**D**).

### 7.1.1. Безрецептурні препарати

Жодний з безрецептурних препаратів від кашлю не є ефективним при пневмонії [114(Ia)].

## 7.2. Які загальні принципи ведення дітей в стаціонарі?

### 7.2.1. Киснева терапія

Новонароджені та діти в гіпоксії можуть не бути ціанотичними. Збудження може бути ознакою гіпоксії.

Хворі, які мають сатурацію  $<92\%$  при диханні атмосферним повітрям, мають отримувати кисень через носові канюлі, кисневу палатку або маску для підтримки сатурації  $>92\%$  [68(II)].

Немає достовірних доказів того, що будь-який з цих способів подачі кисню є ефективнішим за інші.

Автори дослідження, в якому порівняли різні методи подачі кисню дітям віком до 5 років, дійшли висновку, що киснева палатка і носові канюлі однаково ефективні [115(II)], але кількість випадків була невеликою і не дала змоги створити вичерпні рекомендації. Легше годувати дитину, використовуючи подачу кисню через носові канюлі. Доступні і все ширше використовуються альтернативні методики доставки високого потоку зволоженого кисню. Вищі концентрації зволоженого кисню можна також подавати, за потреби, через маску або кисневу палатку.

У разі закладеності носа дитини виділеннями допускається обережна санація відсмоктувачем. Не вдалося виявити публікацій, які б досліджували ефективність санації відсмоктувачем носоглотки.

В пошуках оновлень не знайдено нових опублікованих досліджень стосовно оксигенотерапії.

#### **Доказова інформація:**

Збудження дитини може бути ознакою гіпоксії (IVb).

#### **Рекомендація:**

Пацієнти з сатурацією  $\leq 92\%$  при диханні атмосферним повітрям мають отримувати подачу кисню через носові канюлі, пристрій високого потоку, кисневу палатку або маску, щоб підтримувати сатурацію  $>92\%$  (B).

### 7.2.2. Інфузійна терапія

Діти, які не можуть вживати рідину через задишку або виснаження, потребують інфузійної терапії. Дослідження недоношених новонароджених та немовлят вагою  $<2000$  г показали, що наявність назогастрального зонда утруднює дихання [116(II);117(IVb)]. Діти старшого віку також можуть постраждати, хоча, через більший розмір носових ходів, меншою мірою. Тому, хоча годування через зонд краще засвоюється за внутрішньовенні суміші, його слід уникати в тяжкохворих дітей. Якщо застосування назогастрального зонда необхідне, то потрібно обирати зонд найменшого діаметру та заводити його через вужчу ніздрю [117(IVb)]. Немає доказів того, що назогастральні суміші, що подаються безперервно, переносяться краще за болюсне годування (досліджень на цю тему не знайдено); однак, у теорії, частіше годування меншими порціями, імовірно, створюватиме менше навантаження для дихальної системи.

#### **Рекомендації:**

Назогастральний зонд може скомпрометувати функцію дихання, тому його слід уникати в тяжкохворих дітей, особливо в немовлят із невеликими носовими ходами. Якщо використання назогастрального зонду необхідне, то потрібно заводити зонд найменшого діаметру через меншу ніздрю (D).

Рівні натрію, калію, сечовини і/або креатиніну в плазмі необхідно вимірювати на момент госпіталізації та принаймні раз на добу при внутрішньовенній інфузійній терапії (C).

### 7.2.3. Фізіотерапія

Два рандомізовані контрольовані дослідження [119(Ib);120(II)] та одна оглядова публікація, проведені в дорослих та дітей, показали, що фізіотерапія не впливала на тривалість госпіталізації [121(Ib)], лихоманку або рентгенографічну картину в пацієнтів з пневмонією. Не отримали жодних доказів ефективності фізіотерапії, включаючи постуральний дренаж, відстукування грудної клітки або глибокі дихальні вправи [119(Ib);120(II);122(IVb)]. У дослідженні припустили, що фізіотерапія є контрпродуктивною, тому пацієнти, які її отримували, мали вищий ризик тривалої лихоманки, ніж діти з контрольної групи [119(Ib)]. Крім того, не отримали доказів ефективності фізіотерапії в стадії розрешення пневмонії.

Підтримання сидячого положення тіла може допомогти розправити легені і полегшити респіраторні симптоми в дітей з дистрес-синдромом.

Не знайдено нових досліджень.

Оглядова стаття [121(Ib)] підсумувала обговорювані вище дослідження.

Таблиця 14

**Загальне ведення**

Амбулаторні пацієнти	Госпіталізовані пацієнти
Знеболювальні препарати можна призначати для полегшення дискомфорту від лихоманки або болю, пов'язаного з пневмонією. Необхідно призначати контрольний візит для оцінки можливого погіршення стану	Знеболювальні препарати можна призначати для полегшення дискомфорту від лихоманки або болю, пов'язаного з пневмонією. Подача кисню для підтримки сатурації >94%. Бажано використовувати підігрітий, зволожений потік кисню. Пацієнти, які отримують внутрішньовенну інфузійну терапію, потребують щоденного моніторингу електролітів крові для контролю синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH) [21]. Фізіотерапія на ділянку грудної клітки не довела своєї ефективності, тому не рекомендована[21]. В УСІХ дітей з прогресивним погіршенням стану необхідно розглянути переведення до закладу наступної ланки. Слід розглянути виклик реанімобіля

Таблиця 15

Критерії тяжкості	Легкий перебіг	Перебіг середньої тяжкості	Тяжкий перебіг
Участь допоміжної мускулатури в акті дихання	Не збільшена або помірно підсилена Блакитна зона PCOTC	Помірно підсилена Жовта зона PCOTC	Сильно підсилена Червона зона PCOTC
Частота дихальних рухів	У межах вікової норми  Біла зона PCOTC	Вища за вікову норму  Жовта зона PCOTC	Вища за вікову норму і продовжує зростати і/або наявні ознаки виснаження  Червона зона PCOTC
Система кровообігу	Тахікардія відсутня	Є тахікардія	Шок/червона зона PCOTC
Сатурація	≥95% при диханні атмосферним повітрям	≤95% при диханні атмосферним повітрям	Неможливість підтримувати SpO <sub>2</sub> ≥95% при диханні потоком кисню 6 л/хв АБО <90% (при диханні атмосферним повітрям) Червона зона PCOTC
<b>Ведення</b>	<b>Легкий перебіг</b>	<b>Перебіг середньої тяжкості</b>	<b>Тяжкий перебіг</b>
Оксигенотерапія	Не потрібно	Подача кисню для підтримання сатурації вище 95%	Високий потік кисню (за можливості, бажано використовувати теплий зволожений кисень)
Антибіотики	Пероральні антибіотики	Внутрішньовенні, якщо дитина потребує госпіталізації, або за неможливості перорального застосування	Внутрішньовенні антибіотики
З приводу конкретних антибіотиків та їх дозування, див. наступні сторінки			
Анальгетики	За потреби, можна призначати для полегшення дискомфорту від лихоманки або болю, пов'язаного з пневмонією		
Регідратація	Пероральна регідратація	Вживання рідини через зонд або внутрішньовенна інфузійна терапія за неможливості пероральної регідратації	Внутрішньовенна інфузійна терапія
Соціальні умови	Сім'я здатна надавати належну допомогу вдома і забезпечити годування/дитина може вживати рідину перорально	Сім'я не може надавати належну допомогу вдома і забезпечити годування / дитина не може вживати рідину перорально	Не розглядаються
<b>Обстеження</b>	<b>Легкий перебіг</b>	<b>Перебіг середньої тяжкості</b>	<b>Тяжкий перебіг</b>
Рентгенографія ОГП	Не потрібна	Розглянути показання	Показана
Лабораторні обстеження	Не потрібні	Розглянути показання	Показані
Зверніть увагу: у дітей віком до 3 місяців з підозрою на позалікарняну пневмонію необхідно виключити сепсис			
Рішення щодо госпіталізації слід приймати індивідуально з урахуванням віку та клінічного стану дитину	Амбулаторне ведення / дитина може бути виписана з відділення невідкладної допомоги, якщо відповідає всім критеріям. Госпіталізація, якщо вік до 3 міс. або сім'я не в змозі надавати належну допомогу вдома	Слід розглянути можливість госпіталізації, якщо немає клінічного поліпшення протягом 24 год, звернутися до головного лікаря або педіатра і обговорити переведення до закладу наступної ланки	Необхідно госпіталізувати дитину, призначити огляд головного лікаря, повідомити реанімаційну службу (CERS). Розглянути виклик реанімобіля (NETS)

**Рекомендація:**

Фізіотерапія на ділянку грудної клітки не є ефективною і не має застосовуватися в дітей з пневмонією (А).

**Коментар робочої групи.** В Україні поширена практика призначення фізіотерапії при позалікарняній пневмонії; відсутність доказів ефективності цих методів не дає змоги рекомендувати їх у лікуванні позалікарняної пневмонії.

У табл. 14 відображено тактику ведення пацієнтів амбулаторно та в умовах стаціонару.

***Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:***

Випадок має задовольнити лише один із критеріїв, щоб бути віднесеним до відповідного ступеня тяжкості (табл. 15). Якщо випадок відповідає кільком критеріям із блакитної зони, то його слід вважати таким, що належить до середньої тяжкості.

**Коментар робочої групи.** CERS — *Clinical Emergency Response Systems* — аналог мобільної реанімаційної бригади невідкладної допомоги в Австралії для надання допомоги переважно в сільській чи віддаленій від лікарні місцевості. Інформацію див. за посиланням [http://www.ambulance.nsw.gov.au/media/docs/CERS%20Assist\\_V3-05e35904-59ca-4397-b3b9-31889bd0543a-0.pdf](http://www.ambulance.nsw.gov.au/media/docs/CERS%20Assist_V3-05e35904-59ca-4397-b3b9-31889bd0543a-0.pdf) (копія з екрану від 25.01.2018).

NETS — *The Newborn & pediatric Emergency Transport Service* — аналог мобільної реанімаційної бригади невідкладної допомоги в Австралії для надання кваліфікованої екстренної допомоги та транспортування тяжкохворих пацієнтів. Інформацію див. за посиланням <https://www.nets.org.au/Overview.aspx> (копія з екрану від 25.01.2018).

SMO — *second medical opinion* — альтернативна консультація.

***British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:***

## 8. Антибіотикотерапія

### 8.1. Вступ

Ведення дитини з позалікарняною пневмонією передбачає низку питань щодо антибіотикотерапії:

- а) чи призначати антибіотики;
- б) який антибіотик призначати і який шлях введення є оптимальним;
- в) коли можливо перейти на пероральне лікування, якщо ініційовано внутрішньовенну антибіотикотерапію;
- г) тривалість лікування.

Настанови Британського торакального товариства 2002 р. [51] містять слабку доказову базу, якою можна керуватись у вирішенні цих питань. Порівняльні випробування різних комбінацій антибіотиків вказують на незначні відмінності в їх ефективності; одне дослідження, що свідчить про еквівалентність внутрішньом'язового пеніциліну й перорального амоксициліну в дітей з пневмонією, які отримували лікування у відділенні невідкладної допомоги [123(Ib)], та не містить доказової інформації, що стосується переходу з парентерального шляху введення на пероральний або тривалості курсу антибіотиків. Відтоді ряд великих досліджень із багатьох країн світу намагалися відповісти на деякі з цих питань. Проте є певні труднощі при оцінці актуальності цих досліджень для Великої Британії, оскільки вони проведені в країнах, що розвиваються, і в розвинених країнах, де застосовуються різні критерії встановлення діагнозу пневмонії, в яких прийняті різні стратегії імунізації, а також у зв'язку з відмінностями циркулюючих бактерій та у моделях антибіотикорезистентності.

### 8.2. Які діти потребують призначення антибіотиків?

Одна з основних проблем у вирішенні питання про те, чи слід лікувати дитину з позалікарняною пневмонією антибіотиками — це складність у диференціюванні бактеріальної пневмонії (яку логічно лікувати антибіотиками) від небактеріальної (при якій вони не потрібні). Резистент-



ність до антибіотиків серед бактеріальних збудників зростає і викликає стурбованість; важливим фактором цього процесу є надмірне застосування антибіотиків.

У двох дослідження порівняли групу дітей з респіраторними інфекціями, які отримували лікування антибіотиками, з групою, яку вели без антибіотиків [124(II);126(II)]. Однак до обох груп залучили багато дітей, яким у Великій Британії встановили б діагноз бронхіоліту, а не пневмонії. Одне з них було рандомізованим контрольним дослідженням 136 датських дітей віком від 1 місяця до 6 років із пневмонією або бронхіолітом, 84% з яких були РСВ-позитивними. Із дослідження вилучили випадки тяжкого перебігу захворювання. Не виявили жодних відмінностей у перебігу захворювання між обома групами (тими, що отримували ампіцилін або пеніцилін, і групою плацебо), хоча 15 із 64 пацієнтів із групи плацебо за потреби теж отримували антибіотики [124(II)]. У дослідженні з Індії спостерігали за дітьми віком 2–59 місяців із кашлем, пришвидшеним або утрудненим диханням, чутними на відстані або аускультативно хрипами (що не відповідали на бронходилататори), без рентгенологічних змін. У частоті неефективності лікування виявили незначну різницю: 24% у дітей, що отримували плацебо, і 19,9% у тих, які лікувались амоксициліном протягом 3 днів [126(II)]. На жаль, враховуючи, що більшість дітей у цих дослідженнях, імовірно, страждали на бронхіоліт, а не на пневмонію, не можна зробити однозначних висновків про доцільність антибіотиків у дітей раннього віку з пневмонією.

Інший підхід полягає в тому, щоб визначити найімовірнішу етіологію, характерну для певного віку, що дасть змогу спрогнозувати, чи буде очікуваний ефект від антибіотиків.

Як віруси, так і бактерії зустрічаються в маленьких дітей, проте апробаційні дослідження вакцинації свідчать, що рентгенологічно підтверджена пневмонія у третини дітей віком до 2 років викликана пневмококами [44(Ib);45(Ia)]. Однак у дітей з клінічним діагнозом пневмонії цей показник знижується до 6% [45(Ia)]. Після введення PCV7 до графіку первинної імунізації у 2006 р. та PCV13 у квітні 2010 р. імовірність бактеріальної пневмонії в повністю вакцинованої маленької дитини у Великій Британії залишається дуже низькою.

#### **Рекомендації:**

Усі діти з чітким клінічним діагнозом пневмонії мають отримувати антибіотики, зважаючи на тяжкість диференціювання пневмоній бактеріальної та вірусної природи (С).

Діти віком до 2 років із легкими симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів, як правило, не мають пневмонії і не потребують лікування антибіотиками. Але в разі збереження симптомів слід переглянути ведення таких пацієнтів. Наявність або відсутність в анамнезі вакцинації комбінованою пневмококовою вакциною дає змогу більш впевнено визначити необхідність антибіотикотерапії (С).

### ***The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:***

#### **Амбулаторне лікування**

1. У дітей дошкільного віку з позалікарняною пневмонією антимікробна терапія не застосовується рутинно, оскільки причиною більшості клінічних захворювань у них є вірусні патогени (*сильна рекомендація, висока якість доказів*).

2. Амоксицилін слід застосовувати як терапію першої лінії в попередньо здорових, належним чином вакцинованих немовлят і дітей дошкільного віку з легкою та помірною позалікарняною пневмонією і підозрою на її бактеріальне походження. Амоксицилін забезпечує відповідний спектр дії для *Streptococcus pneumoniae*, найчастішого інвазивного бактеріального збудника. У таблиці 16 наведені препарати вибору та альтернативи для дітей, які мають алергію на амоксицилін (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

3. Амоксицилін необхідно застосовувати як терапію першої лінії в попередньо здорових та імунізованих дітей шкільного віку і підлітків із легкою та середньою позалікарняною пневмонією для *Streptococcus pneumoniae*, найчастішого інвазивного бактеріального патогену. Під час вибору тактики ведення слід також розглядати атипичні бактеріальні патогени (наприклад, *Mycoplasma pneumoniae*) і менш поширені бактеріальні патогени нижніх дихальних шляхів, про які йдеться в резюме доказів (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

4. Макроліди потрібно призначати для лікування дітей (молодшого шкільного віку і підлітків), обстежених в амбулаторних умовах, з результатами, що вказують на позалікарняну пневмонію, викликану атипичним збудником. Лабораторне обстеження на *Mycoplasma pneumoniae* слід за

можливості проводити в клінічно значущі терміни. У таблиці 16 запропоновані препарати вибору та альтернативні препарати для атипичних патогенів (*слабка рекомендація, середня якість доказів*).

5. Протівірусна терапія грипу в дітей із середньою чи тяжкою позалікарняною пневмонією при поширеній локальній циркуляції вірусу грипу має бути розпочата якнайшвидше, особливо в тих, хто мав клінічне погіршення стану, зафіксоване під час амбулаторного візиту. Оскільки ранній початок протівірусної терапії показав максимальну ефективність, лікування не слід відкладати до підтвердження позитивних результатів тесту на грип. Негативні результати діагностичних тестів на грип, особливо швидких антиген-тестів, остаточно не виключають захворювання на грип. Лікування після 48 год від початку симптомів може й далі надавати клінічну ефективність тим, хто має тяжче захворювання. (*сильна рекомендація, середня якість доказів*).

***The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:***

Таблиця 16

**Вибір антимікробної терапії для специфічних збудників**

Збудник	Парентеральне лікування	Пероральне лікування (ступенева терапія або легка інфекція)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> з MIC пеніциліну $\leq 2,0$ мкг/мл	Вибір: ампіцилін (150–200 мг/кг/добу кожні 6 год) або пеніцилін (200000–250000 ОД/кг/добу кожні 4–6 год).  Альтернатива: цефтріаксон (50–100 мг/кг/добу кожні 12–24 год) (бажано при парентеральному стаціонарному лікуванні) або цефотаксим (150 мг/кг/добу кожні 8 год); також можуть бути ефективні: кліндаміцин (40 мг/кг/добу кожні 6–8 год) або ванкоміцин (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 год)	Вибір: амоксицилін (90 мг/кг/добу у 2 застосування або 45 мг/кг/добу у 3 застосування);  Альтернатива: III або III покоління цефалоспоринів (цефподоксим, цефуроксим, цефпрозил); якщо чутливий — пероральний левофлоксацин (16–20 мг/кг/добу у 2 застосування для дітей від 6 місяців до 5 років та 8–10 мг/кг/добу 1 раз на добу для дітей від 5 до 16 років; максимальна добова доза — 750 мг) або пероральний лінезолід (30 мг/кг/добу у 3 застосування для дітей до 12 років та 20 мг/кг/добу у 2 застосування для дітей від 12 років)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> резистентний до пеніциліну, з MIC $\geq 4,0$ мкг/мл	Вибір: цефтріаксон (100 мг/кг/добу кожні 12–24 год).  Альтернатива: ампіцилін (300–400 мг/кг/добу кожні 6 год), левофлоксацин (16–20 мг/кг/добу кожні 12 год для дітей від 6 місяців до 5 років та 8–10 мг/кг/добу 1 раз на добу для дітей 5–16 років; максимальна добова доза — 750 мг) або лінезолід (30 мг/кг/добу кожні 8 год для дітей до 12 років та 20 мг/кг/добу кожні 12 год для від 12 років); також можуть бути ефективні: кліндаміцин* (40 мг/кг/добу кожні 6–8 год) або ванкоміцин (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 год)	Вибір: якщо чутливий — пероральний левофлоксацин (16–20 мг/кг/добу у 2 застосування для дітей від 6 місяців до 5 років та 8–10 мг/кг/добу 1 раз на добу для дітей від 5 до 16 років; максимальна добова доза — 750 мг) або пероральний лінезолід (30 мг/кг/добу у 3 застосування для дітей до 12 років та 20 мг/кг/добу у 2 застосування для дітей від 12 років).  Альтернатива: пероральний кліндаміцин* (30–40 мг/кг/добу у 3 застосування)
<i>Streptococcus</i> групи A	Вибір: цефтріаксон (100 мг/кг/добу кожні 12–24 год).  Альтернатива: ампіцилін (300–400 мг/кг/добу кожні 6 год), левофлоксацин (16–20 мг/кг/добу кожні 12 год для дітей від 6 місяців до 5 років та 8–10 мг/кг/добу 1 раз на добу для дітей 5–16 років; максимальна добова доза – 750 мг) або лінезолід (30 мг/кг/добу кожні 8 год для дітей до 12 років та 20 мг/кг/добу кожні 12 год для від 12 років); також можуть бути ефективні: кліндаміцин* (40 мг/кг/добу кожні 6–8 год) або ванкоміцин (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 год)	Вибір: амоксицилін (50–75 мг/кг/добу у 2 застосування) або пеніцилін V (50–75 мг/кг/добу у 3 чи 4 застосування).  Альтернатива: пероральний кліндаміцин* (40 мг/кг/добу у 3 застосування)
<i>Staphylococcus aureus</i> , чутливий до метициліну (комбінована терапія детально не досліджувалася)	Вибір: внутрішньовенний пеніцилін (100000–250000 ОД/кг/добу кожні 4–6 год) або ампіцилін (200 мг/кг/добу кожні 6 год).  Альтернатива: цефтріаксон (50–100 мг/кг/добу кожні 12–24 год) або цефотаксим (150 мг/кг/добу кожні 8 год); також можуть бути ефективні: якщо чутливий — кліндаміцин (40 мг/кг/добу кожні 6–8 год) або ванкоміцин** (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 год)	Вибір: перорально цефалексин (75–100 мг/кг/добу у 3 чи 4 застосування).  Альтернатива: перорально кліндаміцин* (30–40 мг/кг/добу у 3 чи 4 застосування)

Збудник	Парентеральне лікування	Пероральне лікування (ступенева терапія або легка інфекція)
<i>Staphylococcus aureus</i> , резистентний до метициліну, чутливий до кліндаміцину (комбінована терапія детально не досліджувалась)	Вибір: цефазолін (150 мг/кг/добу кожні 8 год) або напівсинтетичний пеніцилін, наприклад, оксацилін (150–200 мг/кг/добу кожні 6–8 год).  Альтернатива: кліндаміцин* (40 мг/кг/добу кожні 6–8 год) або ванкоміцин (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 год)	Вибір: перорально кліндаміцин (30–40 мг/кг/добу у 3 чи 4 застосування).  Альтернатива: перорально лінезолід (30 мг/кг/добу у 3 застосування для дітей до 12 років і 20 мг/кг/добу у 2 застосування для дітей від 12 років)
<i>Staphylococcus aureus</i> , резистентний до метициліну та кліндаміцину (комбінована терапія детально не досліджувалась)	Вибір: ванкоміцин (40–60 мг/кг/добу кожні 6–8 год або дозування до досягнення рівня співвідношення AUC/MIC >400) або кліндаміцин (40 мг/кг/добу кожні 6–8 год).  Альтернатива: лінезолід (30 мг/кг/добу кожні 8 год для дітей до 12 років та 20 мг/кг/добу кожні 12 год для дітей від 12 років)	Вибір: перорально лінезолід (30 мг/кг/добу у 3 застосування для дітей до 12 років і 20 мг/кг/добу у 2 застосування для дітей від 12 років).  Альтернатива: відсутня; може знадобитися весь курс парентерального лікування
<i>Haemophilus influenzae</i> , типова (A-F) чи нетипована	Вибір: внутрішньовенно ампіцилін (150–200 мг/кг/добу кожні 6 год), якщо збудник β-лактамаза-негативний, цефтріаксон (50–100 мг/кг/добу кожні 12–24 год), якщо β-лактамазапродукуючий, або цефотаксим (150 мг/кг/добу кожні 8 год).  Альтернатива: внутрішньовенно ципрофлоксацин (30 мг/кг/добу кожні 12 год) або внутрішньовенно левофлоксацин (16–20 мг/кг/добу кожні 12 год для дітей від 6 місяців до 5 років і 8–10 мг/кг/добу 1 раз на добу для дітей від 5 до 16 років; максимальна добова доза – 750 мг)	Вибір: амоксицилін (75–100 мг/кг/добу у 3 застосування), якщо збудник β-лактамаза-негативний, або амоксицилін-клавуланат (амоксициліновий компонент у дозі 45 мг/кг/добу у 3 застосування або 90 мг/кг/добу у 2 застосування), якщо β-лактамазапродукуючий.  Альтернатива: цефдинір, цефіксим, цефподоксим чи цефтібутен
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Вибір: внутрішньовенно азитроміцин (10 мг/кг на 1 та 2-гу добу лікування; перехід на пероральну форму застосування, за можливості).  Альтернатива: внутрішньовенно еритроміцину лактобінат (20 мг/кг/добу кожні 6 год) або левофлоксацин (16–20 мг/кг/добу кожні 12 год; максимальна добова доза – 750 мг)	Вибір: азитроміцин (10 мг/кг на 1-шу добу, продовжувати по 5 мг/кг/добу 1 раз на добу протягом 2–5 діб).  Альтернатива: кларитроміцин (15 мг/кг/добу у 2 застосування) чи перорально еритроміцин (40 мг/кг/добу у 4 застосування); для дітей від 7 років, доксіциклін (2–4 мг/кг/добу у 2 застосування); для підлітків зі зрілою скелетною статуєю, левофлоксацин (500 мг 1 раз на добу) або моксифлоксацин (400 мг 1 раз на добу)
<i>Chlamydia trachomatis</i> чи <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Вибір: внутрішньовенно азитроміцин (10 мг/кг на 1 та 2-гу добу лікування, перехід на пероральну форму застосування, за можливості).  Альтернатива: внутрішньовенно еритроміцину лактобінат (20 мг/кг/добу кожні 6 год) чи левофлоксацин (16–20 мг/кг/добу кожні 12 год для дітей від 6 місяців до 5 років та 8–10 мг/кг/добу 1 раз на добу для дітей від 5 до 16 років; максимальна добова доза – 750 мг)	Вибір: азитроміцин (10 мг/кг на 1-шу добу, продовжувати по 5 мг/кг/добу 1 раз на добу протягом 2–5 діб).  Альтернатива: кларитроміцин (15 мг/кг/добу у 2 застосування) або перорально еритроміцин (40 мг/кг/добу у 4 застосування); для дітей >7 років, доксіциклін (2–4 мг/кг/добу у 2 застосування); для підлітків зі зрілою скелетною статуєю, левофлоксацин (500 мг 1 раз на день) або моксифлоксацин (400 мг 1 раз на добу)

Примітки: дози для перорального застосування не повинні перевищувати дози для дорослих; AUC – площа під кривою співвідношення часу до концентрації в сироватці крові, MIC – мінімальна інгібіторна концентрація; \* – у деяких географічних районах зростає резистентність до кліндаміцину серед інфекцій, спричинених *Streptococcus pneumoniae* і *Staphylococcus aureus*; \*\* – для дітей з алергією на β-лактами.

**Коментар робочої групи.** Станом на 15 травня 2018 року за даними Державного реєстру лікарських засобів України <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist-opendocument>

Особливості застосування антибактеріальних препаратів в Україні:

Кліндаміцин дозволений до перорального застосування в дітей віком від 6 років.

Лінезолід дозволений до застосування в дітей віком від 12 років у дозі 600 мг двічі на добу як парентерально, так і перорально.

Макроліди – парентерально, левофлоксацин – не дозволений до застосування в дітей.

Ципрофлоксацин дозволений до застосування в дітей у разі тяжких інфекцій 10 мг/кг 3 рази на добу (максимально 400 мг на добу).

Відмінності у дозуванні препаратів відображені в локальному клінічному протоколі.

### **Коли замість ступеневої пероральної терапії показана парентеральна антибіотикотерапія в амбулаторних умовах?**

#### **Рекомендації:**

1. Амбулаторна парентеральна антибіотикотерапія має бути запропонована сім'ям дітей, які більше не потребують кваліфікованого медсестринського догляду в лікувальному закладі, але потребують постійної парентеральної терапії (*слабка рекомендація, докази середньої якості*).

2. Амбулаторна парентеральна антибіотикотерапія має бути реалізована за допомогою програми кваліфікованого педіатричного догляду вдома або щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій у відповідній дитячій амбулаторії (*слабка рекомендація, низька якість доказів*).

3. Перехід на пероральну ступеневу амбулаторну терапію, за можливості, кращий за парентеральну амбулаторну терапію (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

Амбулаторна парентеральна протимікробна терапія успішно використовувалася протягом понад 2 десятиліть як у дітей, так і в дорослих для лікування широкого спектра інфекцій, у т.ч. пневмонії, що сприяло створенню практичних настанов IDSA для амбулаторної парентеральної антимікробної терапії [224,299].

#### **Стаціонарне лікування:**

1. Ампіцилін або пеніцилін G слід застосовувати в повністю вакцинованих немовлят і дітей шкільного віку, госпіталізованих до стаціонару з позалікарняною пневмонією тоді, коли епідеміологічні дані свідчать про відсутність високого рівня резистентності *Streptococcus pneumoniae* до пеніциліну. Інші антимікробні засоби для емпіричної терапії вказані в табл. 17 (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

2. Емпірична терапія парентеральними цефалоспоринами III покоління (цефтріаксоном або цефотаксимом) має призначатися немовлятам і дітям із неповноцінною вакцинацією, у регіонах, де місцеві епідеміологічні дослідження інвазивних пневмококових штамів документують високий рівень стійкості до пеніциліну, або немовлятам і дітям з інфекцією, що загрожує життю, у т.ч. з емпією (табл. 17). Не- $\beta$ -лактамі препарати, такі як ванкоміцин, не показали вищої за цефалоспорини III покоління ефективності в лікуванні пневмококової пневмонії за ступенем резистентності, що відзначається в даний час у Північній Америці (*слабка рекомендація, докази середньої якості*).

3. Емпірична терапія макролідом (перед пероральним або парентеральним) у комбінації з  $\beta$ -лактамним антибіотиком має призначатися госпіталізованим дітям, в яких *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae* є найімовірнішими збудниками; діагностичні тести маються проводитися, за умови їх доступності, у клінічно значущий термін (табл. 17), (*слабка рекомендація, середня якість доказів*).

4. Ванкоміцин або кліндаміцин (на основі даних про локальну чутливість) мають призначатися в комбінації з  $\beta$ -лактамною терапією, якщо клінічні, лабораторні та візуалізаційні обстеження підтверджують інфекцію, викликану *Staphylococcus aureus* (табл. 17), (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

Дітям із підозрою на тяжку бактеріальну позалікарняну пневмонію з можливою необхідністю госпіталізації слід рутинно призначати парентеральні антибіотики для забезпечення надійної концентрації у крові і тканинах (табл. 17).

До широкого застосування пневмококової кон'югованої вакцини в ретроспективному огляді дітей з пневмококовою бактеріємією задокументовано, що серед 61 дитини з пневмонією ті, які первинно отримували парентеральну антибіотикотерапію у відділі невідкладної допомоги перед випискою, мали більше шансів на клінічне поліпшення стану, у т.ч. менш високу лихоманку, і менш імовірну потребу в подальшій госпіталізації, порівняно з дітьми, які отримували лише пероральну антибактеріальну терапію [200]. Цей висновок дає змогу припустити, що парентеральна терапія може бути пов'язана зі швидшою відповіддю на лікування.

**Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:**

Таблиця 17

**Емпірична терапія позалікарняної пневмонії в дітей**

Діти	Емпірична терапія		
	передбачається бактеріальна пневмонія	передбачається атипова пневмонія	передбачається грипозна пневмонія*
Амбулаторне лікування			
До 5 років (дошкільний вік)	Перорально амоксицилін (90 мг/кг/добу у 2 застосування**). Альтернатива: перорально амоксициліну клавуланат (амоксициліновий компонент 90 мг/кг/добу у 2 застосування **)	Перорально азитроміцин (10 мг/кг на 1-шу добу, продовжувати по 5 мг/кг/добу протягом 2–5 діб). Альтернатива: перорально кларитроміцин (15 мг/кг/добу у 2 застосування протягом 7–14 діб) або перорально еритроміцин (40 мг/кг/добу у 4 застосування)	Озельтамівір
Від 5 років	Перорально амоксицилін (90 мг/кг/добу у 2 застосування **, максимально до 4 г/добу***); для дітей з підозрою на бактеріальну пневмонію, які не мають клінічних, лабораторних або радіологічних доказів, що дають змогу відрізнити бактеріальну позалікарняну пневмонію від атипової, для емпіричної терапії до β-лактамних антибіотиків можна додавати макроліди. Альтернатива: перорально амоксициліну клавуланат (амоксициліновий компонент 90 мг/кг/добу у 2 застосування **, максимально до 4 г/добу, наприклад, 1 таблетка на 2000 мг 2 рази на добу**)	Перорально азитроміцин (10 мг/кг на 1-шу добу, продовжувати по 5 мг/кг/добу в 1 застосування протягом 2–5 діб, максимально до 500 мг на 1 добу, продовжувати по 250 мг протягом 2–5 діб). Альтернатива: перорально кларитроміцин (15 мг/кг/добу у 2 застосування, максимально до 1 г/добу); еритроміцин, доксіциклін для дітей від 7 років	Озельтамівір або занамівір (для дітей від 7 років).  Альтернатива: перамівір, озельтамівір та занамівір (внутрішньовенно) проходять клінічні дослідження в дітей; внутрішньовенний занамівір доступний для обережного допоміжного застосування
Стационарне (будь-який вік)			
Повністю імунізовані кон'югованими вакцинами від <i>Haemophilus influenzae</i> типу В та <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; місцева стійкість до пеніциліну в інвазивних штамів пневмококу мінімальна	Ампіцилін чи пеніцилін G.  Альтернатива: цефтріаксон або цефотаксим; додавання ванкоміцину або кліндаміцину за підозри на ПП-MRSA	Азитроміцин (у комбінації з β-лактамами, якщо діагноз атипової пневмонії викликає сумнів).  Альтернатива: кларитроміцин або еритроміцин; доксіциклін для дітей від 7 років; левофлоксацин для дітей з достатньо розвинутою статурою або для тих, хто має непереносимість макролідів	Озельтамівір або занамівір (для дітей від 7 років).  Альтернатива: перамівір, озельтамівір та занамівір (внутрішньовенно) проходять клінічні дослідження в дітей; внутрішньовенний занамівір доступний для обережного допоміжного застосування
Не повністю імунізовані від <i>Haemophilus influenzae</i> типу В та <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; місцева стійкість до пеніциліну в інвазивних штамів пневмококу значна	Цефтріаксон або цефотаксим; додавання ванкоміцину або кліндаміцину за підозри на ПП-MRSA.  Альтернатива: левофлоксацин; додавання ванкоміцину або кліндаміцину за підозри на ПП-MRSA	Азитроміцин (у комбінації з β-лактамами, якщо діагноз атипової пневмонії викликає сумнів).  Альтернатива: кларитроміцин або еритроміцин; доксіциклін для дітей від 7 років; левофлоксацин для дітей з достатньо розвинутою статурою або для тих, хто має непереносимість макролідів	Як зазначено вище

**Примітки:** У дітей з можливістю виникнення нетяжких алергічних реакцій на амоксицилін в анамнезі лікування досліджене недостатньо чітко та має бути індивідуальним. Варіанти лікування включають застосування амоксициліну під медичним спостереженням; застосування пероральних цефалоспоринів, які мають суттєву активність проти *Streptococcus pneumoniae*, таких як цефподоксим, цефпрозіл або цефуроксим, що проводиться під медичним наглядом; лікування левофлоксацином; лікування лінезолідом; лікування кліндаміцином та макролідами (якщо до них є чутливість). У лікуванні дітей з бактеріємічною пневмоковою пневмонією слід виявляти особливу обережність під час відбору альтернативи до амоксициліну, враховуючи потенційну можливість розвитку вторинних інфекційних уражень, у т.ч. менінгіту.

Абревіатури: ПП-MRSA — позалікарняний метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus*.

\* — див. протокол по грипу для визначення дозування; \*\* — див. рекомендації щодо дозування на основі даних про локальну чутливість; дозування амоксициліну або амоксициліну клавуланат у 2 застосування щоденно може бути ефективним проти пневмококів, чутливих до пеніциліну; \*\*\* — немає проспективних досліджень щодо безпечності використання.

**British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:**

Таблиця 18

**Терапія залежно від віку та етіології**

	<b>Амбулаторні пацієнти</b>	<b>Госпіталізовані пацієнти</b>	
Новонароджені та немовлята віком до 1 місяця	Потребують госпіталізації. Див. протокол для госпіталізованих пацієнтів	Вік <7 днів <b>бензилпеніцилін</b> (пеніцилін G) 60 мг/кг внутрішньовенно кожні 12 год <b>плюс</b> <b>гентаміцин</b> 4 мг/кг внутрішньовенно 1 раз на добу	Вік 8–28 днів <b>бензилпеніцилін</b> (пеніцилін G) 40–60 мг/кг внутрішньовенно кожні 6 год <b>плюс</b> <b>гентаміцин</b> 5 мг/кг внутрішньовенно 1 раз на добу
		<b>Примітка. Пневмонія, викликана вірусом простого герпесу</b> , може виникати в дітей віком від 3 до 7 днів. Це захворювання потребує експертної оцінки щодо лікування [22]. Розгляньте призначення <b>ацикловіру</b> , якщо наявні фактори ризику для ВПГ-пневмонію [26]. У разі підозри на таких збудників, як <i>Chlamydia trachomatis</i> та <i>Bordetella pertussis</i> (кашлюк), розгляньте: азитроміцин 10 мг/кг перорально протягом 5 днів. Будьте особливо насторожені в разі атипичного перебігу захворювання, наприклад, за наявності апное	
	<b>Амбулаторні пацієнти</b>	<b>Госпіталізовані пацієнти</b>	
Немовлята віком 1–3 місяці	Потребують госпіталізації. Див. протокол для госпіталізованих пацієнтів	<b>Легкий та середньотяжкий перебіг [23]:</b> <b>бензилпеніцилін</b> 30–45 мг/кг внутрішньовенно кожні 6 год У разі підозри на таких збудників, як <i>Chlamydia trachomatis</i> і <i>Bordetella pertussis</i> , розгляньте додавання таких препаратів [23]: <b>азитроміцин</b> 10 мг/кг перорально 1 раз на добу, протягом 5 днів (максимальна доза — 500 мг). Для цих збудників характерна така клінічна картина: пацієнт афебрильний, загальний стан погіршується мало, наявні типові клінічні ознаки пневмонії	<b>За тяжкого перебігу пневмонії зверніться за експертною порадою відповідно до місцевих протоколів CERS.</b> Призначте: <b>цефотаксим</b> 50 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 год <b>плюс</b> <b>кіндаміцин</b> 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 год або лінкоміцин 15 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 год. Розгляньте показання до додавання азитроміцину 10 мг/кг перорально, 1 раз на добу, протягом 5 днів (максимальна доза — 500 мг) за підозри на <i>Chlamydia trachomatis</i> та <i>Bordetella pertussis</i> (кашлюк)
	<b>Амбулаторні пацієнти</b>	<b>Госпіталізовані пацієнти</b>	
4 місяці — 16 років  Вірусна пневмонія найпоширеніша в цій віковій групі, однак, якщо підозрюється бактеріальна пневмонія, потрібна антибіотикотерапія	<b>а легкого перебігу захворювання:</b> <b>амоксцицилін</b> 15 мг/кг перорально кожні 8 год (максимальна доза — 1 г) або за підозри на мікоплазменну пневмонію: <b>klarитроміцин</b> 7,5 мг/кг перорально кожні 12 год (максимальна доза — 250 мг). <b>або рокситроміцин</b> 4 мг/кг перорального кожні 12 год (максимальна доза — 150 мг).  Якщо немає відповіді на лікування, перегляньте діагноз, адекватність дотримання лікувальних рекомендацій і необхідність госпіталізації. Якщо дитина не переносить пероральну терапію, переведіть її на внутрішньовенне застосування препаратів (і, отже, госпіталізуйте). <b>Алергія на пеніцилін</b> Якщо є алергія на пеніцилін, призначте <b>рокситроміцин</b> або <b>еритроміцин</b>	<b>За легкого або середньотяжкого перебігу захворювання, що потребує госпіталізації:</b> Наша рекомендація — застосовувати пероральний <b>амоксцицилін</b> в якості першої лінії лікування госпіталізованих пацієнтів із неускладненим перебігом пневмонії. Рекомендується пероральний <b>амоксцицилін</b> , який є безпечним і ефективним у лікуванні стаціонарних пацієнтів із позалікарняною пневмонією [7,22]. Амоксицилін 15 мг/кг перорально, кожні 8 год (максимальна доза — 1 г).  Якщо дитина не переносить пероральну терапію (блювання), а також при септицемії, ускладненій пневмонії або за вибором лікаря: лікування внутрішньовенним бензилпеніциліном. бензилпеніцилін 30–45 мг/кг внутрішньовенно кожні 6 год (якщо немає відповіді на пеніцилін, призначте цефотаксим або цефтріаксон). Якщо є підозра на мікоплазму або іншого атипичного збудника, додайте: klarитроміцин 7,5 мг/кг перорального кожні 12 год (максимальна доза — 500 мг). або рокситроміцин 4 мг/кг перорально кожні 12 год (максимальна доза — 150 мг). Пацієнти можуть бути переведені з внутрішньовенних антибіотиків на пероральний амоксицилін або амоксицилін із клавулановою кислотою (якщо були на цефотаксими), якщо вони добре переносять пероральне застосування, за поліпшення стану	За тяжкого перебігу пневмонії зверніться за експертною порадою відповідно до місцевих протоколів CERS. Призначте: цефотаксим 50 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 год (максимальна доза — 2 г). або цефтріаксон 50 мг/кг кожні 24 год (максимальна доза — 2 г) внутрішньовенно або внутрішньом'язово плюс кліндаміцин 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 год (максимальна доза — 450 мг). або лінкоміцин 15 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 год (максимальна доза — 600 мг) плюс, якщо підозрюється атипична пневмонія: азитроміцин 10 мг/кг внутрішньовенно 1 раз на добу (максимальна доза — 500 мг). За ознак шоку — зверніться до протоколу лікування сепсису

	Амбулаторні пацієнти	Госпіталізовані пацієнти
Пневмонія, викликана <i>Staphylococcus aureus</i>	Інфекція має тенденцію до тяжкого перебігу і потребує госпіталізації	Підозру на <i>Staphylococcus aureus</i> часто не вдається підтвердити, однак наявність плеврального випоту, пневматоцеле або легневих абсцесів є більш типовою для стафілококової інфекції. Останнім часом спостерігається збільшення випадків, викликаних MRSA. Діти (та дорослі особи) корінного населення та населення островів Тихого Океану, як правило, мають підвищений ризик зараження стафілококовими інфекціями. Пацієнти з тяжким перебігом захворювання (з підозрою і/або доведеною стафілококовою пневмонією) мають отримувати лікування, що перекриває як MRSA, так і Не-MRSA штами: <b>цефотаксим</b> 50 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 год (максимальна доза — 2 г) плюс <b>ванкоміцин</b> 15 мг/кг внутрішньовенно кожні 6 год (максимальна доза — 750 мг, з наступним зниженням до мінімальної дози для досягнення концентрації 15–20 мг/л) до отримання результатів чутливості збудника до антибіотиків. Розгляньте необхідність консиліуму з пульмонологами, інфекціоністами.
Кашлюк (підозра або підтверджений випадок) у дитини будь-якого віку [24]	<b>Госпіталізація показана всім дітям віком до 6 місяців</b> із підозрою на кашлюк і дітям із ціанозом або апное. <b>азитроміцин</b> 10 мг/кг перорально, 1 раз на добу, протягом 5 днів <b>або</b> (якщо дитина від 1 місяця) <b>klarитроміцин</b> 7,5 мг/кг перорально, кожні 12 год (максимальна доза — 250 мг) <b>або еритроміцин</b> 10 мг/кг перорального, кожні 6 год протягом 7–14 днів (максимальна доза — 500 мг) (або еритроміцин етилсукцинат 20 мг/кг перорально, кожні 6 год протягом 7–14 днів)	<b>Госпіталізація показана всім дітям віком до 6 місяців</b> із підозрою на кашлюк і дітям із ціанозом або апное. Організуйте часті огляди та контроль пульсоксиметрії. Діти з епізодами ціанозу або апное можуть потребувати догляду в умовах інтенсивної терапії. <b>азитроміцин</b> 10 мг/кг перорально, 1 раз на добу, протягом 5 днів (максимальна доза — 500 мг) <b>або</b> (якщо дитина від 1 місяця) <b>klarитроміцин</b> 7,5 мг/кг перорально, кожні 12 год (максимальна доза — 250 мг) <b>або еритроміцин</b> 10 мг/кг перорального, кожні 6 год протягом 7–14 днів (максимальна доза — 500 мг)

### 8.3. Який внесок резистентності до антибіотиків?

Антибіотикорезистентність може впливати на вибір препарату; у світі зростає стурбованість із приводу збільшення стійкості до антибіотиків серед пневмококів та її потенційного впливу на лікування пневмонії та інвазивної пневмококової інфекції.

#### 8.3.1. *Streptococcus pneumoniae*

Незважаючи на швидке зниження серотипів, що входять до PCV7, після впровадження кон'югованої вакцини у 2000 р. стійкість до пеніциліну неухильно зростала в Клівленді, США до 2003–2004 рр. На той час 51% ізолятів не були чутливими до пеніциліну [127(Ib)].

PCV7 дала змогу зменшити кількість стійких серотипів *Streptococcus pneumoniae*, але через підвищення резистентності серотипів, що не входять до PCV7, скорочення стійких до пеніциліну штамів не наступило. Частота випадків, пов'язаних із серотипом 19A, стійким до антибіотиків, який є типовим етіологічним фактором захворювання і не входить до PCV7, збільшується по всьому світу, у т.ч. у країнах, де щеплення PCV7 не проводиться [128(Ia);129(Ia);130(Ia)]. Проте він входить до вакцини PCV13, впровадження щеплення якою потенційно може запобігти 50% випадкам інвазивної пневмококової інфекції в дітей.

Стійкість *Streptococcus pneumoniae* до макролідів також збільшується, різні механізми забезпечують різний рівень резистентності. Високорезистентні штами стійкі до кліндаміцину, тоді як низькорезистентні стійкі тільки до макролідів. Механізми резистентності різняться географічно: у США переважають низькорезистентні штами, а в Європі — високорезистентні [131(Ia)]. Дані американського спостереження 2000–2004 рр. свідчать, що 30% ізолятів із дихальних шляхів стабільно є резистентними до макролідів, при цьому частка високорезистентних до макролідів шта-

мів збільшується [132(Ib)]. Дослідження з Португалії повідомляє про серйозну залежність збільшення резистентності до пеніциліну та еритроміцину в ізолятів від дорослих ( $p < 0,01$ ) та до еритроміцину в ізолятів від дітей ( $p = 0,006$ ) від використання макролідів [133(Ib)].

Однак у Великій Британії резистентність до пеніциліну зустрічається набагато рідше. Пеніцилінрезистентність пневмококів, що викликають бактеріємію, зростала в 1990-х роках і у 2000 р. досягла 6,7%, поступово знизившись до приблизно 4% у 2007 р. Географічні відмінності коливаються від 1,5% у Східному Мідлендсі до 8,0% у Лондоні. Ці значення дуже відрізняються від більшої частини континентальної Європи, де відповідні показники становлять 25–50% у Франції та Іспанії [134(Ib)]. Резистентність до еритроміцину у Великій Британії вища, ніж до пеніциліну, але вона також зменшилася порівняно з 2004 р. і станом на 2007 р. становила 9,3%; цей показник має географічну мінливість – від 5,2% на північному сході Англії до 14,7% у Лондоні. Резистентність до макролідів набагато вища в материковій Європі і становить 25%–50% у Франції та Італії [134(Ib)]. У 2006–2007 рр. резистентність до еритроміцину виявлена в дітей у 12% інвазивних ізолятів, при чому серотип 19А досі лишається відносно непоширеним [135(Ib)].

### 8.3.2. Стрептокок групи А

Резистентність до макролідів у *Streptococcus pyogenes* (стрептокок групи А) поширена по всьому світу, в деяких регіонах досягаючи 40% [136(Ib)], значно поширеною є також здатність *Haemophilus influenzae* до синтезу  $\beta$ -лактамази. Загалом, у 2007 р. у Великій Британії зареєстровано стійкість стрептококу групи А до кліндаміцину, еритроміцину і тетрацикліну на рівні 5,1%, 5,6% і 14,0% відповідно, при цьому 4,4% штамів стійкі до всіх трьох антибіотиків. Пеніцилінрезистентність до цього часу не спостерігалася, тому пеніцилін залишається препаратом вибору [134(Ib)].

### 8.3.3. *Staphylococcus aureus*

Метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) викликає все більшу стурбованість у США, він відповідальний за збільшення частоти випадків емпієм плеври [137(III)]. Хоча у Великій Британії MRSA викликає до 31% випадків бактеріємії, спричиненої *Staphylococcus aureus* [134(Ib)], його внесок у частоту випадків емпієми або пневмонії досі не був значущим [30(II);41(II);138(II)].

### 8.3.4. Яким є клінічний вплив антибіотикорезистентності?

Ведення пневмококової інфекції постійно ускладнюється через зростання антибіотикорезистентності та через несподіване поширення стійких клонів серотипів, таких як 19А, після впровадження в педіатричну практику кон'югованої вакцини PCV у 2000 р.

Незважаючи на широке висвітлення проблеми антибіотикорезистентності в науковій літературі, існує небагато свідчень її впливу на клінічні наслідки в дітей. Так, серії публікацій з США [139(III)] та Південної Африки [140(II)] не виявили різниці в результатах лікування дітей з пневмонією, викликану стійкими та чутливими до пеніциліну пневмококами, як і відмінностей між групами дітей з емпіємою плеври та пневмококовою інфекцією, викликану чутливими або стійкими пневмококами, з точки зору тривалості лихоманки і тахіпное, необхідності хірургічного лікування, частоти бактеріємії, середньої тривалості терапії або тривалості перебування в лікарні [141(III)].

Результати лікування при пневмококовому менінгіті також не показали істотної різниці залежно від виділення чутливих або стійких ізолятів [142(III)].

В умовах відсутності доказів неефективності антибактеріальної терапії, високі дози пеніциліну G (тобто подвоєні дози при тяжких інфекціях, відповідно до рекомендацій British National Formulary for Children), інші  $\beta$ -лактами та багато інших парентеральних препаратів продовжують бути ефективними в лікуванні пневмонії та бактеріємії [130(III)].

Підвищення застосування макролідів пов'язане з розвитком стійкості до макролідів у пневмококів і стрептококів групи А [133(Ib)], при чому в разі необґрунтованого призначення макролідів резистентність може виникати дуже швидко (Ib). Проте клінічний вплив резистентності макролідів не до кінця зрозумілий; є повідомлення про неуспішне лікування дорослих із бактеріємією інфекцією [144(III)], але не з пневмонією [145(II);146(II)]. На сьогодні немає даних щодо зв'язку резистентності і невдач лікування в дітей.



***The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:***

**Як зменшити резистентність до протимікробних препаратів?**

**Рекомендації:**

1. Вживання антибіотиків провокує резистентність до них; отже, краще обмежувати вплив будь-якого антибіотика, за можливості (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).
2. Кращим є застосування антимікробних препаратів для лікування конкретного ідентифікованого патогена (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).
3. Застосування належної дози антимікробних препаратів для досягнення мінімальної ефективної концентрації на місці інфекції має важливе значення для зменшення розвитку резистентності (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).
4. Лікування найкоротшим ефективним курсом мінімізуватиме вплив антибіотиків як і на патогени, так і на нормальну мікробіоту та зменшуватиме розвиток резистентності (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

**Коментар робочої групи.** В Україні антибіотикорезистентність мікроорганізмів вивчали за участю в багатоцентрових дослідженнях у складі інших країн, у ряді випадків досить нерівнозначних за географією.

На українське населення можна екстраполювати дані досліджень ПеГАС I–III (1999–2009 рр), що проводилися на території Росії. Згідно з дослідженнями, при нетяжких інфекціях дихальних шляхів для пероральної терапії в амбулаторних умовах рекомендують пеніциліни, включно амінопеніциліни (амоксицилін та амоксицилін/клавуланат), а також 14-, 15-, 16-членні макроліди. Як альтернативу можна застосовувати респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин), цефалоспорины II–III (цефуроксим, цефуроксим аксетил, цефотаксим, цефтріаксон), лінкозаміди. Для лікування тяжких інфекцій дихальних шляхів, у т.ч. нозокоміальних, слід використовувати амоксицилін/клавуланат (внутрішньовенно) або цефалоспорины III–IV покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефепім). Альтернативою можуть бути респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин) або карбапеніми, а також ванкоміцин.

***British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:***

**8.4. Який антибіотик слід застосовувати?**

Відомо, що існує велике різноманіття у призначуванних препаратах, що значною мірою відображає звичку, місцеву практику й доступність. Ми переглянули наукові дані та сформулювали на їх основі рекомендації, за можливості, але частіше рекомендації базуються на тому, які методи є безпечними та ефективними в лікуванні. При пневмонії в дітей природа збудника майже ніколи не відома на момент початку лікування, унаслідок цього вибір антибіотика визначають дані щодо поширеності різних збудників серед різних вікових груп, знання про імовірну резистентність очікуваних збудників у межах спільноти та анамнез вакцинації дитини.

Рандомізовані контрольовані дослідження, в яких порівняли різні антибіотики, показали аналогічну або еквівалентну ефективність для макролідів, амоксициліну, ко-амоксиклаву, цефаклору, еритроміцину, цефіксиму, цефподоксиму, цефуроксиму і цефтріаксону [19(II);63(II);147(II);148(II);149(II);150(II);151(II);152(II)]. Крім того, новіші антибіотики, такі як левофлоксацин [153(II)], показали ефективність у схожому дослідженні в США. Незважаючи на фармакологічні розбіжності пероральних цефалоспоринов (цефаклор пов'язаний зі шкірними реакціями, але порівняно з цефалексином високоактивний проти *Streptococcus pyogenes* і *Streptococcus pneumoniae*; цефіксим слабоактивний проти *Staphylococcus aureus* і цефуроксим — аксетил погано всмоктується в ШКТ), їх клінічна ефективність не різниться. Відмінність між різними макролідами також незначна [57(II);154(II);155(II)], хоча кларитроміцин може краще переноситися за еритроміцин [156(II)].

Кокрейнівський огляд антибіотиків при дитячій пневмонії 2006 р. оновлено у 2010 р. [157(Ia)]. Проаналізовано результати 27 досліджень, що включали дані 11 928 дітей і порівнювали різні антибіотики. Однак у більшості із включених випадків діагноз встановлено на основі клінічних критеріїв пневмонії ВООЗ, а публікації походили з країн, що розвиваються. Виявлено, що 82% дітей, симптоми яких відповідали клінічним критеріям пневмонії ВООЗ, мали нормальні рентгенологічні знімки [158(Ib)]. П'ять досліджень були з розвинених країн із високим рівнем прибутку і менше чверті включених випадків відповідали рентгенографічним критеріям пневмонії. Висновки включали еквівалентну ефективність амоксициліну та макролідів (азитроміцин та кларитроміцин), прокаїн-пеніциліну і цефуроксиму. На основі окремих досліджень можна стверджувати, що ко-амоксиклав був еквівалентний азитроміцину і цефподоксиму, але ефективніший за амоксицилін.

Висока доза амоксициліну двічі на день — фармакокінетично задовільний режим дозування, що може підвищити комплаєнс [159(Ib)], хоча в Пакистані результати амбулаторного лікування немовлят віком 2–59 місяців із нетяжкою пневмонією еквівалентні при застосуванні стандартної або подвоєної доз амоксициліну [160(Ib)].

У дорослих макролідні антибіотики зменшують тривалість і тяжкість пневмонії, викликаной *Mycoplasma pneumoniae* порівняно або з пеніциліном, або без антибіотикотерапії [161]. В експериментальній моделі респіраторної інфекції на мишах кларитроміцин значно знизив рівень *Mycoplasma pneumoniae* та цитокинів порівняно з плацебо [162(II)]. Існує мало доказової інформації щодо специфічних антибіотиків у дітей.

Описано кращі ранні та віддалені результати в дітей з інфекціями дихальних шляхів (як верхніх, так і нижніх за клінічними критеріями) на тлі застосування макролідів порівняно з тими, хто не лікувався антибіотиком [66(II)]. Серед випадків інфекцій нижніх дихальних шляхів, зумовлених *Mycoplasma pneumoniae* і/або *Chlamydia pneumoniae*, в яких лікування оцінювалося як «клінічна невдача», 83% не отримували макроліди [53(II)]. У Тайвані в дітей з пневмонією, зумовленою *Mycoplasma pneumoniae*, тривалість лихоманки була значно меншою в разі застосування макролідів [163(II)]. Проте Кокрейнівський огляд специфічного лікування проти мікоплазм в дітей з інфекціями нижніх дихальних шляхів не виявив достатніх доказів того, що антибіотики поліпшують результати в дітей при інфекції нижніх дихальних шляхів, викликаной *Mycoplasma pneumoniae*, хоча і вказав, що, за даними Esposito та ін., у деяких дітей можна досягнути кращого результату [164(IVa)].

Недавній аналіз показав, що призначення препарату можна раціоналізувати до простих антибіотиків вузького спектра (наприклад, внутрішньовенного бензилпеніциліну або перорального пеніциліну V) шляхом введення локального протоколу. Це потенційно має сприяти зниженню ймовірності розвитку резистентності до антибіотиків [138(II)].

Інформація щодо антибіотиків, рекомендованих для лікування позалікарняної пневмонії в дітей, доступна у British National Formulary for Children.

#### **Доказова інформація:**

Незважаючи на те, що відповідь на стандартну антибіотикотерапію у дітей з пеніцилінстійкими штамами *Streptococcus pneumoniae* не відрізняється від відповіді в дітей зі штамми, чутливими до пеніциліну, дані з цього питання обмежені, крім того, більшість дітей з цих досліджень отримували не лише пероральні β-лактами (III).

#### **Рекомендації:**

А. Амоксицилін рекомендований як препарат вибору для перорального застосування у всіх дітей, оскільки він ефективний проти більшості збудників, що викликають позалікарняну пневмонію в цій групі, низьковартісний і добре переноситься. Альтернативними препаратами є ко-амоксиклав, цефаклор, еритроміцин, азитроміцин і кларитроміцин (B).

Б. За відсутності відповіді на емпіричну терапію першої лінії дітям будь-якого віку можуть бути додатково призначені макролідні антибіотики (D).

В. Макролідні антибіотики також показані за підозри на мікоплазменну або хламідійну пневмонію або при дуже тяжкому перебігу хвороби (D).

Г. При грипасоційованій пневмонії рекомендоване призначення ко-амоксиклаву (D).

Коментар робочої групи: в табл 19 відображено дозування протимікробних препаратів у дітей різних вікових груп за даними австралійських педіатрів.

**Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:**

Таблиця 19

**Дозування протимікробних препаратів у дітей (віком від 1 місяця до 16 років)**

Препарат	Шлях введення	Доза (максимальна вага для розрахунків 40 кг)	Інтервал введення	Максимальна доза
Амоксицилін	Перорально	15 мг/кг	Кожні 8 год	1 г
Амоксицилін та клавуланат (7:1) (Augmentin Duo™)	Перорально	22,5 мг/кг (по амоксициліну)	Кожні 12 год	875 мг
Амоксицилін та клавуланат (4:1) (Augmentin™)	Перорально	15 мг/кг (по амоксициліну)	Кожні 8 год	600 мг
Азитроміцин	Перорально	10 мг/кг	1 раз на добу	500 мг
Бензилпеніцилін (пеніцилін — G)	Внутрішньовенно або внутрішньом'язово*	60 мг/кг	Кожні 6 год	1,8 г
Цефотаксим	Внутрішньовенно або внутрішньом'язово*	50 мг/кг	Кожні 8 год	2 г
Цефтріаксон	Внутрішньовенно або внутрішньом'язово*	50 мг/кг	Кожні 2 год	2 г
Кларитроміцин	Перорально	7,5 мг/кг	Кожні 12 год	500 мг
Кліндаміцин	Внутрішньовенно або внутрішньом'язово*	10 мг/кг	Кожні 8 год	450 мг
Еритроміцин	Перорально	10 мг/кг	Кожні 6 год	500 мг (множинні лікарські взаємодії)
Лінкоміцин	Внутрішньовенно	15 мг/кг	Кожні 8 год	600 мг
Рокситроміцин	Перорально	4 мг/кг	Кожні 12 год	150 мг
Ванкоміцин	Лише внутрішньовенно	15 мг/кг	Кожні 6 год	750 мг

Примітки: \* — внутрішньом'язово — лише до моменту постановки внутрішньовенного доступу; & — імовірно, мається на увазі кожні 12 год (коментар робочої групи).

**Коментар робочої групи.** Існують відмінності у дозуваннях препаратів згідно з інструкцією для медичного застосування зареєстрованих в Україні антибіотиків. Це вимагає у виборі дозування та режиму введення антибіотиків дотримуватися рекомендацій локальних протоколів, які враховують зазначені в інструкціях особливості застосування фармпрепаратів.

**British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:**

**8.5. Який шлях введення антибіотиків обрати?**

Одне велике якісне дослідження порівняло ефективність внутрішньом'язового пеніциліну (одна доза) та перорального амоксициліну протягом 24–36 год у дітей із пневмонією, які отримували лікування у відділенні невідкладної допомоги [123(Ib)]. При оцінці через 24–36 год не виявили жодних відмінностей у результатах між групами.

Дослідження у Великій Британії, Африці, Азії і Пакистані встановили, що пероральний амоксицилін є настільки ж ефективним, як і парентеральний пеніцилін, навіть при тяжкій пневмонії [158(Ib);165(Ib);166(Ib)]. У британському дослідженні PIVOT [166(Ib)] діти віком від 6 місяців, госпіталізовані з діагнозом пневмонії, були рандомізовані в групи перорального амоксициліну або внутрішньовенного пеніциліну. З дослідження вилучили лише випадки з найтяжчим перебігом (сатурація <85%, шок, плевральний випіт, що потребує дренажування). Антибіотики дали еквівалентні результати.

Велике багаточентрове рандомізоване порівняльне дослідження, проведене у 8 країнах, що розвиваються, з Африки, Азії та Південної Америки, висвітлює дані 1702 новонароджених віком 3–59 місяців із клінічно встановленим діагнозом тяжкої пневмонії. Діти були рандомізовані в групи перорального амоксициліну або парентерального пеніциліну. Результати в групах були ідентичні, включаючи невдачі лікування в 19% [165(Ib)].

У рандомізованому контрольованому дослідженні з Пакистану автори вивчили лікування тяжкої пневмонії, порівняли амбулаторне лікування високими дозами перорального амоксициліну

(двічі на добу) з лікуванням парентеральним ампіциліном та отримали еквівалентні результати в обох групах [158([Ib]).

Два останні дослідження проаналізовано в Кокрейнівському огляді [167(Ia)] та зроблено висновок, що пероральна терапія є безпечною та ефективною альтернативою парентеральному лікуванню, навіть при тяжкому захворюванні в госпіталізованих дітей.

Парентеральне введення антибіотиків у дітей (у Великій Британії, як правило, внутрішньовенно) є травматичним, оскільки потребує встановлення катетера, а також більш високовартісним за пероральні форми і зазвичай вимагає госпіталізації.

Проте в тяжкохворих дітей за допомогою парентерального введення можна швидко досягти високих концентрацій препарату в легеневій тканині. Парентеральний шлях введення також слід обрати в разі сумнівів щодо всмоктування в ШКТ.

#### **Рекомендації:**

**А.** Пероральні антибіотики є безпечними та ефективними і рекомендовані дітям, у т.ч. із тяжким перебігом захворювання (**A+**).

**Б.** Внутрішньовенні антибіотики слід призначати дітям, які не можуть застосовувати пероральні розчини або в яких порушене їх всмоктування (наприклад, через блювання), а також дітям з ознаками септицемії або ускладненим перебігом пневмонії (**D**).

**В.** Внутрішньовенні антибіотики, рекомендовані при тяжкому перебігу пневмонії, включають амоксицилін, ко-амоксиклав, цефуроксим і цефотаксим або цефтріаксон. Їх призначення може бути раціоналізоване за результатами мікробіологічного дослідження (**D**).

### **8.6. Коли можна перейти з парентерального шляху введення антибіотиків на пероральний?**

Не ідентифіковано рандомізованих контрольованих досліджень, в яких висвітлено питання безпечного і ефективного переходу з внутрішньовенних антибіотиків на пероральні. Таким чином, не можна сформулювати однозначні рекомендації щодо термінів переходу на пероральне лікування, однак це питання потребує подальшого вивчення.

#### **Рекомендація:**

Пацієнти, які отримують внутрішньовенні антибіотики для лікування позалікарняної пневмонії, можуть бути переведені на пероральні препарати в разі чітких ознак поліпшення стану (**D**).

### ***The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:***

Тривалість парентеральної терапії перед переходом на пероральне лікування ґрунтується на тяжкості початкового стану та швидкості його поліпшення. Зниження температури тіла, зменшення кашлю, тахіпноє та додаткової потреби в кисні, так само, як і підвищення активності та апетиту, що супроводжується зменшенням кількості лейкоцитів і/або рівня CRP чи інших маркерів гострого запалення, використовуються багатьма клініцистами під час прийняття рішення про перехід на пероральну терапію. За відсутності бактеріємії або в дітей з бактеріємією, але без вторинних осередків інфекції можна перейти на пероральну терапію вже через 2–3 дні після початку парентерального лікування, хоча дані, що підтверджують цю рекомендацію, є передусім ретроспективними [225].

**Коментар робочої групи.** Більш деталізовані рекомендації щодо переходу з парентеральної антибіотикотерапії на пероральну викладені в рекомендаціях East Cheshire NHS Trust. *Pediatric antibiotic policy for children 1 month-18 years* (<http://www.eastcheshire.nhs.uk/About-The-Trust/policies/A/Antibiotic%20Policy%20-%20Paediatric%20ECT2519.pdf>, копія з екрана 06.02.2018). Перехід на пероральне застосування антибіотика можливий за таких умов:

дитина здатна вживати препарат через рот;

температура тіла  $>36^{\circ}\text{C}$  і  $<38^{\circ}\text{C}$  (бажана її нормалізація протягом 24 год);

стабільно нормальні показники ЧД, ЧСС;

нормалізація кількості лейкоцитів у ЗАК (не враховувати при задоволенні інших критеріїв);

відсутні «інфекції високого ризику» (*Staphylococcus aureus* бактеріємія, емпієма, загострення муковісцидозу тощо).

**British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:****8.7. Яка оптимальна тривалість антибіотикотерапії?**

З 2000 р. проведено кілька досліджень і Кокрейнівський огляд, в яких порівняли тривалість лікування антибіотиками [168(II)]. Ці дослідження походять із країн, що розвиваються, крім дослідження з Фінляндії, в якому дітей з пневмонією (велика кількість яких мали бактеріальну етіологію) рандомізували в групи, які отримували парентеральний пеніцилін або цефуроксим по 4 або 7 днів, без різниці в результатах [150(Ib)].

Три рандомізовані дослідження (лише два з яких були опубліковані), присвячені коротким курсам пероральних антибіотиків [125(II);169(II)], увійшли до Кокрейнівського огляду Haider та ін. [168(II)]. Ці дослідження вивчили дані новонароджених із клінічними критеріями (за визначенням ВООЗ) нетяжкої пневмонії з країн, що розвиваються; дітей лікували пероральним амоксициліном протягом 3 або 5 днів. Жодної різниці між групами не виявили, як стосовно перебігу гострого періоду, так і щодо частоти рецидивів. Були певні труднощі з трансляцією цих результатів, оскільки масив даних включав багато немовлят, захворювання яких можна класифікувати, скоріше за все, як бронхіоліт із візигом (13% із візингом і 23% РСВ-позитивних випадків у роботі Agarwal та ін. [125(II)]; 23% із візингом і 18% РСВ-позитивних випадків у публікації Qazi та ін. [169(II)]. Деякі з них мали просту інфекцію верхніх дихальних шляхів: у 99% випадків – кашель, у 38% – утруднене дихання, у 80% – перевищення частоти дихання на <10 дихальних рухів за хвилину. Тільки у 14% виявили рентгенологічні зміни [169(II)]. Більшість із цих дітей може не потребувати антибіотикотерапії взагалі і, насправді, належати до вакцинованих дітей, яким у Великій Британії пропонується не призначати антибіотики. Тому наразі невідомо, чи 3-добовий курс антибіотиків є достатнім для лікування дитини з бактеріальною пневмонією.

**The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:****Якою є доречна тривалість антимікробної терапії при позалікарняній пневмонії?****Рекомендації:**

1. Найкраще досліджені 10-добові курси лікування, хоча коротші курси можуть бути такими ж ефективними, зокрема для захворювань легкого ступеня, як і ті, що призначаються амбулаторно (сильна рекомендація, докази середньої якості).

2. Інфекції, викликані деякими збудниками, зокрема ПП-MRSA, можуть потребувати тривалішого лікування, ніж викликані *Streptococcus pneumoniae* (сильна рекомендація, докази середньої якості).

**Коментар робочої групи.** В Україні в попередні періоди склалася практика вважати мінімальним ефективним курсом антибіотикотерапії 7 днів для неускладненої позалікарняної пневмонії. Пролонгування лікування розглядається в індивідуальному порядку. Ускладнена пневмонія – терапія згідно з відповідними протоколами.

**British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:****9. Ускладнення та невдачі лікування****9.1. На які фактори слід звернути увагу, якщо стан дитини не поліпшується?**

Якщо через 48 год після початку лікування зберігається лихоманка або не поліпшується клінічний стан, необхідно переглянути ведення дитини. Слід оцінити такі моменти:

а) Чи хворий отримує відповідну медикаментозну терапію з адекватним дозуванням?

б) Чи немає легеневих ускладнень пневмонії, наприклад, плеврального випоту з розвитком емпієми або ознак легеневого абсцесу?

в) Можливо, відповіді на лікування немає через фоновий стан, наприклад, імуносупресію або через супутню патологію, наприклад, муковісцидоз?

Існує занепокоєння, що збільшення пеніцилінрезистентних *Staphylococcus aureus* призведе до збільшення невдач лікування.

Однак одне дослідження [170(III)] показало, що серед успішно пролікованих у стаціонарі дітей, які отримували пеніцилін або ампіцилін, немає різниці в результатах лікування залежно від того, чи був збудник чутливим або стійким до пеніциліну. Автори зазначили, що досягнуті при застосуванні стандартних доз внутрішньовенних пеніциліну або ампіциліну концентрації препаратів у сироватці крові були набагато вищими за мінімальну інгібіторну концентрацію для більшості стійких до пеніциліну штамів.

***The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:***

**Як лікар має спостерігати за дитиною з позалікарняною пневмонією в очікуванні відповіді на лікування?**

**Рекомендація:**

У дітей з адекватною терапією клінічні та лабораторні ознаки поліпшення мають з'явитися протягом 48–72 год. Дітям, в яких стан погіршується після огляду та початку антимікробної терапії або не поліпшується протягом 48–72 год, слід проводити подальше обстеження (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

На основі даних, вперше зібраних >50 років тому в плацебоконтрольованих дослідженнях, коли антимікробна терапія вперше стала доступною, клінічні ознаки та симптоми, включаючи підвищення температури тіла, частоту дихання та оксигенацію (яка визначається за допомогою пульсоксиметрії та додаткової потреби в кисні), мають поліпшитися протягом 48–72 год [227]. Клінічні висновки щодо відповіді на лікування можуть бути підтверджені лабораторними маркерами запалення (деякі гострофазні реагенти, такі як прокальцитонін або CRP), хоча ці лабораторні тести не входили в обов'язковий перелік клінічних досліджень та не були адекватно оцінені або підтверджені [228].

Частота відсутності відповіді на лікування при пневмонії в дітей недостатньо описана, але її загальна оцінка становила від 5% до 15% госпіталізованих дітей [272].

Клінічна оцінка є найважливішою у визначенні відсутності відповіді на лікування, але на її визначення також впливають результати лабораторних і/або інструментальних досліджень. Значення цих факторів у рішенні про те, що пацієнт не відповідає на терапію, варіюється залежно від віку, стану (амбулаторне/стаціонарне лікування/ІТ), тяжкості стану і, нарешті, швидкості клінічного погіршення або тривалості відсутності поліпшення.

На рішення про розгляд пацієнта як такого, що не відповідає на лікування протягом 48–72 год, впливають такі фактори:

**А. Вітальні ознаки та киснева сатурація [45]:**

1. Зростання або тривалий загальний рівень лихоманки.
2. Збільшення частоти дихання, хрипів, втягнення груднини, ціанозу.
3. Тривале збільшення частоти пульсу.

4. Сатурація кисню <90% при диханні кімнатним повітрям, потреба в додатковому кисні чи вентиляції.

**Б. Системні або локальні ознаки / симптоми:**

1. Клінічно визначена «інтоксикація» на підставі клінічної оцінки або зміни психічного стану.
2. Біль у грудях, обмеження руху грудної порожнини.
3. Нездатність забезпечити пероральне харчування та пиття.
4. Патологічні чи відсутні дихальні шуми при аускультатії або притуплення при перкусії.

**В. Лабораторні і/або радіологічні дослідження:**

1. Кількість лейкоцитів у периферичній крові, враховуючи загальну кількість і відсоток незрілих форм нейтрофілів.

2. Рівні запальних маркерів (наприклад, прокальцитонін, CRP).

3. Виділення культурального збудника; за відсутності відповіді на лікування патогени або мають антимікробну стійкість до призначеної терапії, або чутливі до неї, але недостатня експозиція ліків в інфікованих тканинах, недостатнє дренивання емпієми / абсцесу або неадекватна тривалість терапії.

4. Підвищення ступеня паренхіматозного ураження, наявність чи збільшення об'єму плевральної рідини або розвиток легеневого абсцесу, підтверджений методом рентгенографії ОГП, УЗД або КТ.

**Яким є належне ведення дитини, яка не реагує на лікування позалікарняної пневмонії?**

**Рекомендації:**

1. У дітей з штучною вентиляцією легень зразки, отримані після бронхоальвеолярного лаважу, слід дослідити на культуральні властивості та грамналежність (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

2. У дітей з прогресуванням хвороби і тяжкою позалікарняною пневмонією, у яких попередні дослідження не дали мікробіологічного діагнозу, необхідно виконати черезшкірну біопсію легень із бактеріологічним дослідженням матеріалу та визначенням грамналежності (*слабка рекомендація, низька якість доказів*).

3. У критично хворих дітей та дітей з прогресуванням хвороби, які знаходяться на штучній вентиляції легень і в яких попередні дослідження не дали мікробіологічного діагнозу, слід виконати відкриту біопсію легень із бактеріологічним дослідженням матеріалу та визначенням грамналежності (*слабка рекомендація, низька якість доказів*).

Пацієнти стаціонару, які не реагують на початкову терапію, можуть потребувати розширення антибактеріальної терапії проти патогенних мікроорганізмів, які не включені до спектра первинного вибору антибіотика або надалі демонструють стійкість до початкового агента за допомогою індукції механізмів резистентності, мутації або селекції невеликої субпопуляції збудника, яка власне стійка до агента, але не виявлена в початкових культуральних дослідженнях. Наприклад, пацієнту, якого спочатку лікували внутрішньовенним ампіциліном, слід розширити спектр із застосуванням нафцилін-оксациліну або цефазоліну для MSSA або кліндаміцину (хворим середньої тяжкості) чи ванкоміцину (пацієнтам із важкими чи небезпечними для життя станами) для MRSA. Іншим прикладом є пацієнти, які отримують тривале лікування ванкоміцином із приводу інфекції, викликаной ПП-MRSA, під час якого розвивається «гетерорезистентність» до ванкоміцину зі зростанням MIC, що потребує збільшення дози ванкоміцину для досягнення позитивних результатів лікування [275]. Пацієнти, які потребують значних втручань для підтримки адекватної оксигенації або перфузії, таких як штучна вентиляція легень, підтримка серцево-судинної системи або проведення екстракорпоральної мембранної оксигенації, мають бути переведені до відділення, здатного забезпечити інтенсивну терапію.

За підозри, що позалікарняна пневмонія з відсутністю реакції на лікування має вірусне походження або є наслідком ко-інфекції бактеріальних та вірусних патогенів, виявлення вірусного збудника може бути інформативним. Швидкий антигенний тест і ПЛР мають перевагу за швидкістю проведення, але доступність і витрати на тестування за допомогою ПЛР можуть бути стримувальними факторами. Оскільки доступність молекулярних технологій, таких як ПЛР, збільшується, а витрати зменшуються, ці тести можуть замінити багато антигенних тестів, оскільки вони зазвичай мають поліпшені характеристики і можуть визначати все більшу кількість вірусних патогенів.

Дитина з позалікарняною пневмонією без відповіді на лікування може мати інфекцію вірусу грипу, яка є стійкою до емпіричного противірусного лікування озельтамівіром. У таких пацієнтів слід проводити тестування на резистентність до озельтамівіру а лікування розпочати з альтернативного противірусного агента, такого як занамівір, або противірусного агента в процесі дослідження, який може зберігати активність проти штамів грипу.

***British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:***

**9.2. Які найпоширеніші ускладнення позалікарняної пневмонії?**

**9.2.1. Плевральний випіт та емпієма**

Вважається, що парапневмонічна ексудація розвивається в пацієнтів із позалікарняною пневмонією в 1% випадків [171(III)], але в госпіталізованих пацієнтів частота цього ускладнення може сягати 40% [172(III)]. Нещодавно повідомлялося, що частота емпієми плеври може зростати [173(III);174(III)]. Лихоманка, що триває, незважаючи на адекватне лікування антибіотиками,

завжди має викликати підозру на емпієму [174(III)]. Рідину в плевральній порожнині можна виявити на рентгенограмі органів грудної порожнини, а кількість цієї рідини найкраще оцінити за допомогою УЗД. Клініцист має запідозрити емпієму, якщо в дитини тримається постійна лихоманка протягом 7 діб [174(III)] або лихоманка, яка не знижується через 48 год антибіотикотерапії. У разі наявності випоту і лихоманки, що не спадає, плевральну порожнину слід дрениувати, в ідеалі — у спеціалізованому центрі.

Існує дискусія щодо кращого методу евакуації плевральних випотів.

Детальніші дані про діагностику та ведення емпієми наведені в рекомендаціях Британського торакального товариства щодо захворювань плеври в дітей [113].

### ***The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:***

#### **Як визначити наявність парапневмонічного випоту?**

##### **Рекомендація:**

Анамнез та огляд можуть свідчити про наявність парапневмонічного випоту в дітей з підозрою на позалікарняну пневмонію, але для підтвердження наявності плевральної рідини слід провести рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини. Якщо рентгенограма ОГП не переконлива, то необхідно провести УЗД або КТ органів грудної порожнини (*сильна рекомендація, висока якість доказів*).

Парапневмонічний випіт — це накопичення рідини в плевральному просторі, пов'язане з основним захворюванням — пневмонією.

Парапневмонічна емпієма — це сукупність гною в плевральному просторі, пов'язана з пневмонією. Гній можна визначити за загальним виглядом, кількістю лейкоцитів ( $>50\,000/\text{мкл}$ ) [235] або позитивним бактеріальним культуральним дослідженням. Рівні госпіталізації з приводу парапневмонічної емпієми у США зростають [45,89,236,237,238].

У дітей з позалікарняною пневмонією підозра на наявність парапневмонічного випоту може базуватися на даних анамнезу та фізикального огляду. У дітей з позалікарняною пневмонією тривала лихоманка, біль у грудях та животі можуть бути пов'язані із парапневмонічним випотом [89,239]. Фізикальне обстеження може виявити ознаки наявності плевральної рідини, у т.ч. тупість при перкусії, ослаблення дихання, зміну якості дихальних шумів і ослаблення голосового тремтіння. Для підтвердження наявності плевральної рідини в дітей з позалікарняною пневмонією слід провести рентгенографію ОГП, включаючи бічну проєкцію. Якщо питання про наявність плевральної рідини або паренхіматозної непрозорості все ще залишається, то необхідно провести обстеження за допомогою ультразвуку або КТ-сканування органів грудної порожнини. УЗД органів грудної порожнини через відсутність іонізуючого випромінювання є безпечнішою процедурою за КТ.

#### **Які фактори є важливими для визначення необхідності дренивання парапневмонічного випоту?**

##### **Рекомендації:**

1. Розмір випоту є важливим фактором, що визначає подальшу тактику (табл. 20, рис.) (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

2. Ступінь компенсації дихальної недостатності в дитини є важливим фактором, що визначає тактику ведення парапневмонічного випоту (табл. 20, рис.) (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

#### **Які лабораторні дослідження плевральної рідини слід виконувати?**

##### **Рекомендації:**

1. Грам- і бактеріальне дослідження плевральної рідини слід проводити щоразу при отриманні зразка плевральної рідини (*сильна рекомендація, висока якість доказів*).

2. Тестування на наявність антитіл або ампліфікація нуклеїнових кислот через ПЛР підвищують шанс виявлення патогенів у плевральній рідині та можуть бути інформативними в лікуванні (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

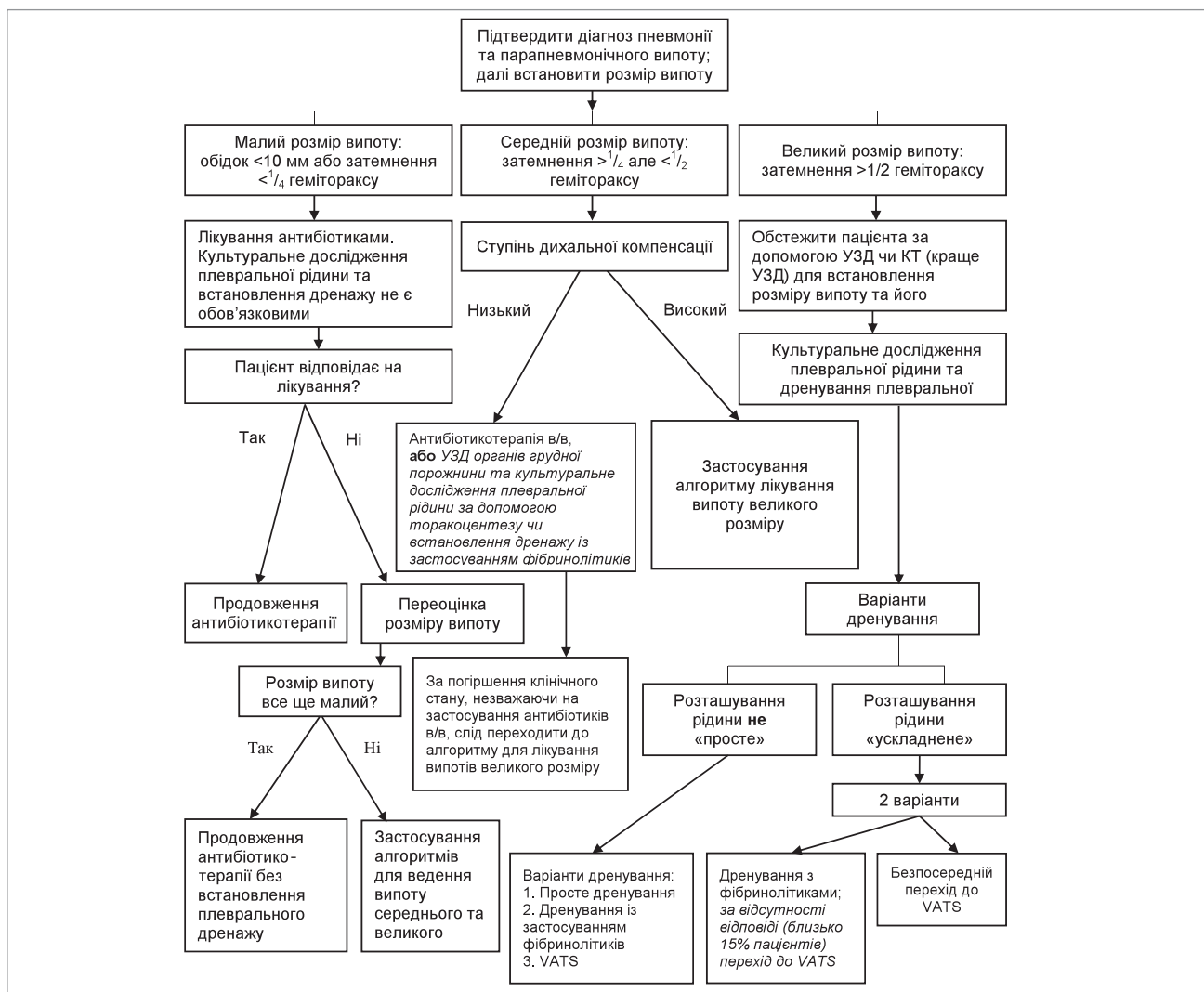


Таблиця 20

**Фактори, асоційовані з результатом та необхідністю дренування параневмонічного випоту**

Розмір випоту	Бактеріологічне дослідження	Ризик поганого результату	Дренування з/без фібринолізу або VATS*
Малий: <10 мм на рентгенографії в бічній проекції лежачи або є затемнення менш ніж 1/4 частини гемітораку	Результати грам- та культурально-го дослідження невідомі або негативні	Низький	Ні; забір плевральної рідини зазвичай не потрібний
Помірний: діаметр рідини >10 мм, але є затемнення менш ніж половини гемітораку	Результати грам- і/або бактеріального дослідження негативні або позитивні (емпієма)	Від низького до середнього	Ні, якщо пацієнт не має дихальної недостатності і аналіз плевральної рідини не відповідає емпіємі (забір плевральної рідини за допомогою простого торакоцентезу може допомогти визначити наявність або відсутність емпієми та потребу у встановленні дренажу, а відбір проб із дренажним катетером може забезпечити як діагностичну, так і лікувальну користь). Так, якщо пацієнт має дихальну недостатність та якщо аналіз плевральної рідини відповідає емпіємі
Великий: є затемнення більш ніж половини гемітораку	Результати грам- і/або бактеріального дослідження позитивні (емпієма)	Високий	Так у більшості випадків

Примітка: \* – VATS, торакоскопія з відеоасистуванням.



**Рис.** Ведення пневмонії з параневмонічним випотом: в/в — внутрішньовенно, КТ — комп'ютерна томографія, УЗД — ультразвукове дослідження, VATS — торакоскопія із відеоасистуванням.

Таблиця 21

**Підсумки опублікованих схем фібринолізу**

Джерело публікації, рік	Фібринолітичний агент	Концентрація	Режим	Сумарна кількість доз
St. Peter та ін., 2009 [92]	Активатор тканинного плазміногену	4 мг, розчинені у 40 мл ізотонічного сольового розчину	Перша доза під час встановлення дренажу з часом очікування* 1 год, після якого дренаж встановлюється на постійне всмоктування (-20 см H <sub>2</sub> O); повторювати кожні 24 год	3
Hawkins та ін., 2004 [266]	Активатор тканинного плазміногену	0,1 мг/кг (максимально 3 мг) на 10–30 мл ізотонічного сольового розчину	Перша доза після встановлення гнучкого катетера з часом очікування* 45–60 хв, після якого дренаж встановлюється на постійне всмоктування (від -20 до -25 см H <sub>2</sub> O); повторювати кожні 8 год	9
Sonparra та ін., [267]	Урокиназа	10 000 ОД на 10 мл ізотонічного сольового розчину для дітей до 1 року; 40 000 ОД на 40 мл ізотонічного сольового розчину для дітей до 1 року	Перша доза після встановлення дренажу з часом очікування* 4 год, після чого дренаж встановлюється на постійне всмоктування (від -10 до -20 см H <sub>2</sub> O); повторювати кожні 12 год	6

Примітка: \* – час очікування – час, на який дренажна трубка перетискається.

3. Аналіз параметрів плевральної рідини, таких як рН, рівень глюкози, білка та лактатдегідрогенази, рідко впливає на тактику ведення пацієнта та не рекомендується (*слабка рекомендація, дуже низька якість доказів*).

4. Аналіз кількості лейкоцитів у плевральній рідині з їх диференціацією рекомендується насамперед для розрізнення бактеріальної та мікобактеріальної етіології захворювання і злоякісних новоутворень (*слабка рекомендація, докази середньої якості*).

### Які варіанти дренування парапневмонічного випоту?

#### Рекомендації:

1. При невеликих неускладнених парапневмонічних випотах немає потреби в дренуванні; їх можна лікувати виключно антибактеріальною терапією (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

2. Випоти середнього розміру, пов'язані з респіраторним дистресом, великі парапневмонічні випоти або підтвержені гнійні випоти мають бути дреновані (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

3. Показано, що і дренування грудної порожнини з додаванням фібринолітиків, і VATS є ефективними методами лікування. Вибір методу дренування залежить від місцевого досвіду. Обидва способи пов'язані зі зниженням захворюваності порівняно з простим дренуванням грудної порожнини. Проте в пацієнтів із помірними і великими випотами, які не фіксовані у грудній порожнині (не мають конкретної локалізації), встановлення дренажу без застосування фібринолітиків є найпершим варіантом лікування (*сильна рекомендація, висока якість доказів*).

Див. таблицю 21 для визначення режиму фібринолітичної терапії в дітей.

**Коли слід розглядати проведення VATS або відкритої декортікації у пацієнта, якому встановлено дренаж з або без фібринолітичної терапії?**

#### Рекомендація:

VATS слід проводити, коли спостерігається стійкий випіт середнього або великого розміру і тривала дихальна недостатність, незважаючи на 2–3 доби ведення пацієнта з дренажем і закінчення фібринолітичної терапії. Відкрита санація грудної порожнини з декортікацією є ще одним варіантом ведення таких дітей, але ця тактика пов'язана з підвищенням захворюваності (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

**Коли слід видалити дренажну трубку після первинного дренивання грудної порожнини або VATS?****Рекомендація:**

Дренаж можна видалити за умови відсутності внутрішньогрудного току повітря і тоді, коли швидкість дренивання плевральної рідини <1 мл/кг/добу, що зазвичай визначається протягом останніх 12 год (*сильна рекомендація, дуже низька якість доказів*).

**Яка тривалість і вид антибіотикотерапії необхідні в лікуванні парапневмонічного випоту / емпієми?****Рекомендації:**

1. Якщо з крові або плевральної рідини вдалося виділити та ідентифікувати патоген, то у виборі терапії слід керуватися чутливістю збудника до антибіотиків (*сильна рекомендація, висока якість доказів*).

2. У разі культурально-негативного парапневмонічного випоту слід обирати антибіотик на основі рекомендацій щодо лікування хворих, госпіталізованих із позалікарняною пневмонією (див. Підсумки доказів щодо рекомендацій 46–49), (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

3. Тривалість лікування антибіотиками залежить від адекватності дренажу та клінічної відповіді кожного пацієнта. У більшості дітей адекватним є лікування антибіотиками протягом 2–4 тижнів (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

***British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:*****9.2.2. Деструктивна пневмонія**

Абсцес легенів, хоча і рідко розвивається в дітей, є загрозливим ускладненням позалікарняної пневмонії, частота якого зростає [175(III);176(III)]. Існують дані, які свідчать про схильність деяких дітей до тяжкої форми легеневої інфекції. Сприятливі фактори: вроджені кісти, секвестрації, бронхоектазія, неврологічні розлади та імунодефіцит [177(III)]. З'являються дані, що певні серотипи пневмококової інфекції частіше за інші призводять до деструктивної пневмонії та утворення абсцесу [175(III)], і *Staphylococcus aureus* із лейкоцидинтоксином Pantone Valentine може спричинити серйозний некроз легень із високим ризиком смертності [178(III)]. Підозра на абсцес/некроз часто виникає на основі даних рентгенографії органів грудної порожнини і може бути підтверджена за допомогою КТ [179(IVb)]. До моменту зниження температури може виникнути потреба в тривалих внутрішньовенних курсах антибіотиків. Абсцес легені з емпіємою може бути дренований шляхом декорткації, якщо абсцес великий і розташований близько до парієтальної плеври. Можна також виконати черезшкірне дренивання під УЗ- або КТ-контролем [180(III)].

***The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:***

Більшість легневих абсцесів виникають у раніше нормальній легені внаслідок первинної пневмонії. Абсцес і/або некроз легені можуть призвести до відсутності клінічної відповіді на лікування. Пацієнт без реакції на лікування, який має ураження на рентгенографії ОГП, що свідчить про абсцес або некротичну пневмонію, повинен пройти КТ органів грудної порожнини з контрастним підсиленням для підтвердження або спростування цих процесів. Загалом, слід уникати хірургічного втручання, оскільки більшість абсцесів нівелюють за допомогою лише антибіотиків [283,284]. Проте, якщо абсцес є периферичним і не пов'язаний із дихальними шляхами, резонним варіантом є дренивання під КТ-контролем або встановлення дренажу [285,286,287]. Ретроспективні дані дають змогу стверджувати, що дренаж скорочує тривалість перебування в лікарні і поліпшує швидке одужання [288]. Зразки, отримані при дрениванні, мають бути планово досліджені на наявність потенційних збудників.

**Як вести дітей без відповіді на лікування з абсцесом легені або некротичною пневмонією?****Рекомендація:**

Легеневий абсцес або некротична пневмонія, виявлені в пацієнта без відповіді на лікування, спочатку можна лікувати внутрішньовенним введенням антибіотиків. Добре ідентифіковані периферичні абсцеси, не пов'язані з бронхіальним деревом, можна дрениувати за допомогою процедур під контролем зору чи шляхом аспірації або постійним дренажним катетером, проте більшість абсцесів розкриваються в бронхіальне дерево і минають без хірургічного чи інвазійного втручання (слабка рекомендація, дуже низька якість доказів).

***Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:*****Абсцес легені**

Абсцес легені є порожниною в легені, заповненою гнійним вмістом, який виникає в результаті інфекції, що розвивається внаслідок аспірації, порушення мукоциліарного кліренсу або гемато-генного поширення / септичної емболії. Клінічні ознаки часто не відрізняються від пневмонії, хоча запідозрити це ускладнення можна при збереженні лихоманки та кашлю, незважаючи на відповідну антибіотикотерапію. Крім того, спостерігається біль у грудях, кровохаркання, тупість при перкусії і локалізоване ослаблення дихальних звуків. Діагноз встановлюють на основі рентгенографії ОГП і підтверджують за допомогою УЗД органів грудної порожнини та КТ із контрастом. Абсцес легені може потребувати подальшого радіологічного або хірургічного втручання на додаток до тривалого курсу антибіотиків, який базується не тільки на клінічній оцінці, але й на наявності тих чи інших факторів ризику (наприклад, необхідне перекриття анаеробної флори в дітей, що мають ризик повторних аспірацій, грамнегативних бактерій — у дітей з муковісцидозом, MRSA — у дітей, в яких виявлено колонізацію цієї групою збудників із рецидивними абсцесами шкіри тощо) [2,30].

Діти, в яких був легеневий абсцес, завжди мають бути проконсультовані дитячим пульмонологом (через систему NETS, де це необхідно), тому зазвичай потребують лікування в стаціонарі.

***British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:*****9.2.3. Септицемія та відсиви інфекції**

Діти можуть бути госпіталізовані із симптоматикою пневмонії, а також з ознаками системної інфекції. Діти з септицемією та пневмонією з великою імовірністю потребуватимуть підвищеної уваги або інтенсивної терапії. Відсиви інфекції в результаті сепсису, пов'язаного з пневмонією, трапляються рідко. Доцільною є настороженість щодо можливості остеомієліту чи септичного артрити, особливо за інфікування *Staphylococcus aureus*.

**9.2.4. Гемолітико-уремічний синдром**

Пневмонія є рідкісною причиною гемолітико-уремічного синдрому. В нещодавній публікації серії з 43 випадків гемолітико-уремічного синдрому, 35 пацієнтів були госпіталізовані з пневмонією і 23 — з емпіємою [181(II)]. Хоча таке ускладнення є рідкісним, його можливість слід розглядати у випадках, які супроводжуються блідістю, глибокою анемією та анурією.

**9.2.5. Віддалені наслідки**

Тяжка пневмонія, емпієма та абсцес легені у віддаленому періоді можуть призвести до певних симптомів, унаслідок фіброзування чи утворення бронхоектазій. Дітей з емпіємою та абсцесом легень слід спостерігати після виписки до моменту повного одужання та відновлення рентгенологічної картини, близької до нормальної. Існують також проспективні дані, які дають змогу припустити, що діти, які перенесли позалікарняну пневмонію, частіше страждають на тривалий кашель (19% проти 8%), мають аномалії форми грудної клітки (9% проти 2%), а також підтверджений діагноз астми (23% проти 11%) [41(Ib)]. У більшості дітей з позалікарняною пневмонією зазвичай не спостерігають жодних віддалених наслідків, а відмічають повне одужання. Проте це дослідження припускає, що в деяких дітей розвиваються постійні експіраторні симптоми, особливо за наяв-

ності попередньо встановленого діагнозу астми. Причини цього ще не зрозумілі, але варто порадити батькам / опікунам звернутися до лікаря в разі появи подібних симптомів після виписки.

### **9.3. Ускладнення специфічних інфекцій**

#### **9.3.1. Пневмонія, викликана *Staphylococcus aureus***

Пневматоцеле, що може призвести до пневмотораксу, найчастіше спостерігається за такого виду збудника пневмонії. Віддалені результати – позитивні, з нормальною функцією легенів [182(III);183(III)]. Збільшується кількість випадків, викликаних MRSA, і деякі тяжкі випадки можуть потребувати екстракорпоральної мембранної оксигенації [184(III)]. Pantone Valentine лейкоцидинтоксин-продукуючий *Staphylococcus aureus* може призвести до важкого некрозу легень із високим ризиком смертності [178(III)]. У Великій Британії та інших розвинених країнах пневмонія, викликана *Staphylococcus aureus*, є досить непоширеною і потребує обстеження імунного статусу дитини.

#### **9.3.2. Микоплазменна пневмонія**

При пневмонії, спричиненій *Mycoplasma pneumoniae*, повідомляється про ускладнення з боку практично всіх органів і систем організму. Поширеним явищем є висипання, рідко зустрічається синдром Стівенса–Джонсона, також повідомляється про випадки гемолітичної анемії, поліартриту, панкреатиту, гепатиту, перикардиту, міокардиту і неврологічних ускладнень, у т.ч. енцефаліту, асептичного менінгіту, поперечного мієліту та гострого психозу.

#### **9.3.3. Пневмонія, викликана *Streptococcus pneumoniae***

Пневмокок є найпоширенішою бактерією, що спричиняє позалікарняну пневмонію, і основною причиною емпієми плеври. Він все частіше зустрічається при некротичній пневмонії та утворенні абсцесу, що, як вважають, пов'язано з певними серотипами [175(III)]. Програми вакцинації не захищають від усіх серотипів пневмококу; тривають моніторингові дослідження для виявлення змін у поширеності серотипів. При пневмококової пневмонії описано рідкісне ускладнення у вигляді гемолітичного уремічного синдрому.

#### **Рекомендації:**

Якщо підвищена температура зберігається або стан дитини не поліпшується протягом 48 год після початку лікування, необхідно переглянути тактику лікування з огляду на можливість розвитку ускладнень [D].

Дітей з тяжкою пневмонією, емпіємою та абсцесами легень слід спостерігати після виписки зі стаціонару до моменту повного одужання та відновлення рентгенологічної картини легень, близької до нормальної [D].

### ***Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:***

#### **Критерії виписки**

Пацієнтів можна виписувати в разі ознак клінічного поліпшення стану, можливості повноцінного ентерального харчування і гідратації, полегшення симптоматики та стабільного рівня сатурації >94% протягом принаймні 12–24 год.

Пацієнтів не можна виписувати, якщо вони мають суттєво підвищену роботу дихання або стійке тахіпноє чи тахікардію. На момент виписки батьки повинні бути здатними дотримуватися лікувальних рекомендацій, а діти – приймати пероральні антибіотики.

За наявності плевральних дренажів їх слід видалити в пацієнтів принаймні за 24 год до виписки.

### ***The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:***

#### **Коли можна безпечно виписати дитину, госпіталізовану з позалікарняною пневмонією?**

#### **Рекомендації:**

1. Пацієнтів можна виписати за наявності документального підтвердження загального клінічного поліпшення, включаючи рівень активності, апетит і зниження температури протягом щонайменше останніх 12–24 год (*сильна рекомендація, дуже низька якість доказів*).

2. Пацієнтів можна виписати, якщо вони мають стабільний рівень  $SpO_2 > 90\%$  при диханні кімнатним повітрям щонайменше останні 12–24 год (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

3. Пацієнтів можна виписати, якщо вони мають стійкий і/або вихідний психічний стан (*сильна рекомендація, дуже низька якість доказів*).

4. Пацієнти не підлягають виписці, якщо в них істотно задіяна в диханні додаткова мускулатура або відмічається стійке тахіпное чи тахікардія (*сильна рекомендація, висока якість доказів*).

5. Пацієнти до виписки з лікарні повинні мати документацію, що підтверджує можливість подальшого протипісляінфекційного лікування (як перорально, так і внутрішньовенно) та кисневої терапії (якщо це доцільно) вдома (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

6. Перед випискою немовлят або маленьких дітей, які потребують подальшої пероральної антибіотикотерапії, лікар має впевнитися, що батьки здатні проконтролювати, а діти — виконувати ці призначення (*слабка рекомендація, дуже низька якість доказів*).

7. У дітей, яким була встановлена дренажна трубка та які відповідають зазначеним вище вимогам, виписка є доцільною через 12–24 год після видалення дренажу, за умови відсутності клінічних ознак погіршення з моменту його видалення або за відсутності ознак повторного накопичення випоту чи пневмотораксу на контрольній рентгенографії ОГП (*сильна рекомендація, дуже низька якість доказів*).

8. У немовлят і маленьких дітей перед випискою слід виявити та вирішити проблеми з доглядом (у т.ч. питання безпечного догляду вдома), а також щодо нездатності дотримуватися терапії або недоступності дитини для подальшого спостереження (*слабка рекомендація, дуже низька якість доказів*).

### ***British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:***

#### **10. Профілактика та вакцинація**

Загальне поліпшення громадського здоров'я протягом ХХ ст. зробило значний внесок у запобігання позалікарняній пневмонії. Однак багато ще потрібно зробити: поліпшити умови проживання, запобігти утворенню великих скупчень людей, продовжити боротьбу з тютюнокурінням і збільшити охоплення вакцинацією.

##### **10.1. Чи допоможе боротьба з тютюнокурінням?**

Нещодавня публікація з США оцінила щорічний обсяг медичних послуг і витрат на лікування респіраторних захворювань у дітей, пов'язаних із впливом куріння вдома [185(III)]. Порівняли дані типової Панелі медичних витрат (Medical Expenditure Panel) з даними Національного медичного опитування (National Health Interview), в якому громадяни самостійно повідомляли про куріння вдома (у приміщенні). Отримали дані 2759 дітей віком 0–4 роки, яких для оцінки здоров'я органів дихання поділили на три групи (куріння в приміщенні  $\geq 1$  дня на тиждень, куріння за межами приміщення, вдома не курять). Використовуючи багатофакторний аналіз, встановили, що діти, які піддаються впливу паління в приміщенні, мають підвищену вірогідність госпіталізації (4,3% проти 1,1%, тобто щонайменше одну госпіталізацію на рік) та підвищену вірогідність звернення до відділення невідкладної допомоги з приводу хвороб органів дихання (8,5% проти 3,6%). Дані не були специфічними для пневмонії. Куріння в приміщенні пов'язане з додатковими витратами на суму 117 доларів США на дитину за медичні послуги з приводу хвороб органів дихання. Відмова від куріння може знизити захворюваність дихальної системи в дітей, але немає конкретних даних щодо пневмонії.

##### **10.2. Який вплив вакцинації?**

Вакцинація насправді вплинула на поширеність пневмонії та виживання дітей у всьому світі. За оцінками ВООЗ, у 2003 р. вдалося запобігти понад 2 млн смертей завдяки імунізації, з яких 607 тис. — завдяки протикашлюковій вакцинації. Пневмонія спричиняє 56–86% усіх смертей, пов'язаних із кором. У результаті запровадження вакцини проти кору смертність від кору зменшилася у світі з 2,5 млн на рік (до 1980 р.) до 345 тис. на рік (у 2005 р.) [186(III)].

###### **10.2.1. *Haemophilus influenzae***

Вплив кон'югованої вакцини Ніб на пневмонію у Великій Британії невідомий, але за результатами ряду клінічних досліджень і досліджень типу «випадок-контроль» із країн, що розвиваються

ся, впровадження цієї вакцини зменшило частоту радіологічно підтвердженої пневмонії на 20–30% [187(Ib);188(II)]. За оцінками ВООЗ, глобальна захворюваність на пневмонію, викликану *Haemophilus influenzae*, до впровадження вакцинації становила 1304 на 100 тис. дітей віком до 5 років [189(Ib)].

#### 10.2.2. *Bordetella pertussis*

Випадки кашлюку продовжують спостерігатись у Великій Британії, при чому немовлята віком до 6 міс. мають найвищу захворюваність та смертність [190(III)]. У США за 1997–2000 рр. спостерігалися 29 134 випадки кашлюку, з них 7203 — у дітей віком до 6 міс.; усього 5,2% мали пневмонію, 11,8% з яких були віком до 6 міс. Встановлено 62 випадки смерті, з них 56 (90%) — у дітей віком до 6 міс. [191(III)]. Поліпшення охоплення первинною кашлюковою вакцинацією дасть змогу запобігти випадкам захворювання; ще одним важливим результатом може стати збільшення пулу сприйнятливих до інфекції дітей старшого віку і дорослих, тому деякі країни впровадили додатково програму вакцинації підлітків [190(III)].

#### 10.2.3. *Streptococcus pneumoniae*

Впровадження кон'югованої вакцини PCV є найбільшим внеском у профілактику пневмонії за останній час. Успіхи в зменшенні позалікарняної пневмонії в дітей величезні. Проведено кілька досліджень ефективності вакцини щодо зменшення захворюваності на хвороби дихальної системи. У розвинутих країнах подальше спостереження за 37 868 дітьми з контрольованого дослідження вакцини PCV7 у США показало її ефективність проти першого епізоду рентгенологічно підтвердженої пневмонії (за визначенням ВООЗ), стандартизованої за віком, статтю і роком вакцинації — 30,3% (95% ДІ 10,7–45,7%,  $p=0,0043$ ) для протокольно виконаної вакцинації [192(Ib)]. Ефективність вакцинації за межами клінічних випробувань у США довели за допомогою аналізу серій випадків за певні часові проміжки. Аналіз показав, що через 4 роки після впровадження вакцинації захворюваність на пневмонію різного генезу в дітей віком до 2 років знизилася на 39% (95% ДІ 2% до 52%) [193(III)]. Аналогічно, 3 популяційні спостережні дослідження пневмонії з боку організацій охорони здоров'я в США продемонстрували менше амбулаторних та екстрених візитів із приводу пневмонії в дітей віком до 2 років (зниження на 19–33 випадки на 1000 дітей на рік) [194(III)], зменшення на 6 (95% ДІ 5,4–6,7) на 1000 госпіталізацій з приводу пневмонії різного генезу, зменшення на 40,8 (95% ДІ 38,8–42,7) на 1000 амбулаторних звернень у дітей віком до 2 років [195(III)], і значне (на 26%) скорочення підтверджених амбулаторних випадків пневмонії в дітей віком до першого року життя [196(III)]. Одинарне сліпе дослідження вакцини PCV7 в Італії також підтвердило, що частота радіологічно підтвердженої позалікарняної пневмонії була значно меншою у вакцинованій групі (RR 0,35; 95% ДІ 0,22–0,53) [197(II)].

Впровадження кон'югованої вакцини PCV7 в Англії та Уельсі у 2006 р. дало змогу майже елімінувати інвазивне захворювання, викликане відповідними серотипами пневмококів у дітей віком до 2 років і значно зменшило його кількість у старших дітей. Однак збільшилася кількість повідомлень про інвазивну хворобу, спричинену серотипами, що не входять до складу вакцини [198(IVb)]. Нещодавно опубліковані результати Національного дослідження тенденцій захворюваності (1997–2008 рр) показали, що, завдяки програмі вакцинації кон'югованою вакциною PCV7, частота госпіталізації до дитячої лікарні з приводу бактеріальної пневмонії у Великій Британії знизилася на 19% (RR 0,81; 95% ДІ 0,79–0,83) з 2006 р. до 2008 р. [9(III)].

#### 10.2.4. *Grip*

У Великій Британії після пандемії H1N1 2009 р. продовжує розвиватися програма вакцинації дітей проти грипу. Немає даних щодо її ефективності стосовно пневмонії в дітей у Великій Британії.

В Японії аналіз смертності від пневмонії у всіх вікових категоріях припустив, що впровадження вакцинації сприяло недопущенню однієї смерті на кожних 420 вакцинованих дітей [199(III)]. В Онтаріо (Канада) ефекти впровадження загальної імунізації проти грипу порівняли з ефектами імунізації окремих груп в інших провінціях [200(II)]. Після її впровадження смертність серед дорослих в Онтаріо зменшилася більше, ніж в інших провінціях, як і госпіталізація, кількість звернень до відділення невідкладної допомоги та відвідувань лікарів серед дитячих вікових груп (<5 років і 5–19 років).

#### **Доказова інформація:**

Вакцинація значною мірою вплинула на зменшення захворюваності на пневмонію та зниження дитячої смертності у світі (II).

Кон'юговані пневмококові вакцини дають змогу зменшити частоту рентгенологічно підтверджених епізодів пневмонії в маленьких дітей на близько 30% (Ib).

***The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:***

**Чи можна попередити дитячу позалікарняну пневмонію?**

**Рекомендації:**

1. Для запобігання позалікарняній пневмонії діти мають бути імунізовані вакцинами від бактеріальних збудників, включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типу b та кашлюк (сильна рекомендація, висока якість доказів).

***The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:***

**Чи можна попередити дитячу позалікарняну пневмонію?**

**Рекомендації:**

1. Для запобігання позалікарняній пневмонії усі немовлята віком  $\geq 6$  міс., а також діти та підлітки мають бути щорічно імунізовані вакцинами від вірусу грипу (сильна рекомендація, висока якість доказів).

2. Батьки / опікуни немовлят віком до 6 міс., у т.ч. вагітні та підлітки, мають бути імунізовані вакцинами від вірусу грипу та кашлюку для захисту немовлят від ураження (сильна рекомендація, низька якість доказів).

3. Частота пневмококової позалікарняної пневмонії після інфікування вірусом грипу зменшується шляхом імунізації проти вірусу грипу (сильна рекомендація, низька якість доказів).

4. Немовлятам групи високого ризику слід забезпечити імунну профілактику специфічними моноклональними антитілами до РСВ для зниження ризику виникнення тяжкої пневмонії та госпіталізації, спричиненої РСВ (сильна рекомендація, висока якість доказів).

***British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:***

**11. Критерії аудиту**

Програма аудиту британського торакального товариства включає річний національний аудит пневмонії в дітей віком  $>12$  місяців, прийнятих із діагнозом, що кодується як пневмонія, до педіатричного відділення та під нагляд педіатра. Інструмент аудиту.

Таблиця 22

**Напрями майбутніх досліджень позалікарняної пневмонії**

1. Визначення епідеміології позалікарняної пневмонії, спричиненої специфічними бактеріями, вірусами, атипovими бактеріями, та хвороби, спричиненої комбінаціями $\geq 1$ вірусу та бактерії для всіх дитячих вікових груп у країнах з універсальним застосуванням протеїнкон'югованих вакцин від <i>Streptococcus pneumoniae</i> і <i>Haemophilus Influenzae</i> типу b
2. Визначення факторів ризику (епідеміологічних, клінічних і лабораторних) дихальної недостатності та госпіталізації в розвинених країнах
3. Визначення клінічних, лабораторних і кисневих параметрів при легкій, середній та тяжкій пневмонії в дітей у розвинених країнах, застосування яких забезпечить надійну оцінку результатів лікування для кожної групи дітей
4. Розроблення діагностичних тестів (для секрету з дихальних шляхів, крові або тканин дихальних шляхів), які були б неінвазивними, але чутливими та специфічними для підтвердження захворювання, викликаного окремими патогенами або комбінаціями збудників
5. Розроблення та затвердження універсальних критеріїв інтерпретації рентгенографії ОГП у діагностиці дитячої позалікарняної пневмонії
6. Підвищення здатності виявляти резистентність до антимікробних препаратів на місцевому, регіональному та національному рівнях, а також повідомлення цих даних способом, який може вплинути на місцеві рішення щодо вибору найбільш відповідного антимікробного препарату в найдоцільній дозі



Продовження таблиці 22

**Напрями майбутніх досліджень позалікарняної пневмонії**

7. Розроблення діагностичних тестів, таких як маркери гострої фази запалення, що можуть підтвердити клінічну оцінку тяжкості захворювання і застосовуватися для оцінки відповідної реакції на лікування
8. Збір та публікація даних про очікуваний перебіг позалікарняної пневмонії залежно від збудника та відповідного застосування антимікробних засобів
9. Проведення додаткових досліджень щодо впливу вірусних тестів на результати лікування і призначення антибіотиків, для потенційного обмеження застосування неприйняттого лікування антибіотиками
10. Оцінка ролі антимікробної терапії при атипичних бактеріальних патогенних захворюваннях у педіатрії, особливо в дітей віком до 5 років
11. Розроблення проєкту клінічних випробувань, які можуть надавати інформацію про найнижчу ефективну антимікробну дозу за найкоротший термін лікування для зменшення розвитку антимікробної резистентності та ризику появи антимікробної токсичності
12. Розроблення проєкту клінічних випробувань, що оцінюють значення комбінованої антимікробної терапії при тяжких пневмоніях, включаючи комбінації, призначені для зниження токсичності певних збудників, а також пригнічення їх росту
13. Аналіз економічної ефективності кожного діагностичного та терапевтичного втручання в дітей з розвинених країн
14. Визначення найкращих технологій візуалізації парапневмонічних випотів, що забезпечують високоякісну діагностичну інформацію з мінімальним радіаційним впливом
15. Визначення того, які діти з парапневмонічними випотами потребують дренирування, а також які втручання найбільше підходять дітям з ускладненими випотами
16. Стандартизація ведення дітей з торакастомічними катетерами зі створенням стандартних критеріїв для їх видалення
17. Визначення відповідної тривалості антимікробної терапії в дітей з ускладненими парапневмонічними випотами
18. Визначення критеріїв, необхідних для виписки дітей, які продовжують потребувати внутрішньовенного, внутрішньом'язового або перорального застосування антибіотиків
19. Визначення та вирішення перешкод медичному обслуговуванню дітей з позалікарняною пневмонією

**Коментар робочої групи:** оригінальний текст вийшов друком у червні 2011 року. Або це помилка в оригіналі або автори мали на увазі, що ще в поточному 2011 році слід очікувати виходу в друк оновлених рекомендацій з аудиту.

Конфлікт інтересів: немає.

Походження та рецензування: не введено в експлуатацію; внутрішньо рецензований.

***The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:***

**Коментар робочої групи:** в табл. 22 наведено напрями майбутніх досліджень позалікарняної пневмонії.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

Літературні джерела можна переглянути в оригінальних документах за посиланнями:

**British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:**  
[http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/66/Suppl\\_2/ii1.full.pdf](http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/66/Suppl_2/ii1.full.pdf).

**Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:**  
[http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2015\\_005.pdf](http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2015_005.pdf).

**The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:**  
<https://academic.oup.com/cid/article/53/7/e25/424286>.

## 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), завіренням круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титольної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (\*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

**Структура матеріалу:** вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

**Реферат** є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

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

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (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. Нумери 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 кирилічних 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 залишається 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 телефона.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин и не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

**Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.**

*Редколегія*



від **45** кг<sup>1</sup>



від **15** кг<sup>2</sup>



від **5 до 15** кг<sup>3</sup>



Регістраційне посвідчення: № UA/7234/03/01, наданою 15.05.2015 р.; № UA/7234/03/01, наданою 01.08.2017 р.; № UA/7234/03/01, наданою 14.07.2017 р.

# АЗИМЕД®

Інфекції долає просто,  
незалежно від зросту

- ▶ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу<sup>4</sup>
- ▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день<sup>1, 2, 3, 5, 6</sup>

### Азимед®, таблетки<sup>1</sup>

**Діюча речовина:** азитромицин (азитромицин). 1 таблетка містить азитромицину дигідрату, у перерахуванні на азитромицин, 500 мг.

**Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група:** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінозаміди та стрептограміни. Азитромицин. Код АТХ J01FA10.

**Показання:** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитромицину:

- інфекції ПОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середня отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешкет, імпетиго, вторинні піодермози; лікування нетяжких форм Акіне вульгаріс;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цистит, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

**Противоказання:** Підвищена чутливість до азитромицину, еритромицину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитромицин не слід призначати одночасно з похідними рожки.

**Побічні реакції:** Смеріж, висипання; нудота, діарея, головна біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу<sup>1</sup>).

1 Азимед® 500 мг №3 від 45 кг;

2 Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг;

3 Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг;

4 Оцінка взаємозамінності Азімеда — біоеквівалентність доведена І. А. Зупанець, д. мед. н., професор; Н. П. Безупяк, к. мед. н., доцент; В. В. Лейка, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Мувайська, Національний фармацевтичний університет, Харків; ПП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорация «Артериум», Київ, №1 (187) / 2013, «Ліки України».

5 Інформація наведена в скороченому вигляді. Повна інформація вказана в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азімед®, таблетки.

6 Інформація наведена в скороченому вигляді. Повна інформація вказана в інструкції для медичного застосування лікарського засобу:

1) Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д'оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитромицину дигідрату в перерахуванні на азитромицин 100 мг;

2) Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д'оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитромицину дигідрату в перерахуванні на азитромицин 200 мг;

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сагайдачного, 139). ВІДПОВІДАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 01.03.2021 р.

До складу Корпорації «Артериум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артериум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
 ARTERIUM

# ANTIBIOTIC RESISTANCE



## 4<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONGRESS

NOVEMBER, 13–14, 2021

---

[ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM](https://antibiotic-congress.com)